



Efficacite de l'immunothérapie orale à l'arachide chez l'enfant : marqueurs biologiques et facteurs prédictifs

Lucile Saba

► To cite this version:

Lucile Saba. Efficacite de l'immunothérapie orale à l'arachide chez l'enfant : marqueurs biologiques et facteurs prédictifs. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297442

HAL Id: hal-03297442

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297442>

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Thèse

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de médecine spécialisée

Par

Lucile SABA

Le 15 Octobre 2018

**EFFICACITE DE L'IMMUNOTHERAPIE ORALE A L'ARACHIDE
CHEZ L'ENFANT : MARQUEURS BIOLOGIQUES
ET FACTEURS PREDICTIFS**

Examineurs de la thèse :

M. Cyril SCHWEITZER	Professeur	Président
M. Jean-Luc OLIVIER	Professeur	Juge
M. Emmanuel RAFFO	Professeur	Juge
M. Etienne BEAUDOIN	Docteur en Médecine	Juge
M. Nicolas PETIT	Docteur en Médecine	Juge
Mme Amandine DIVARET-CHAUVEAU	Docteur en Médecine	Directrice et Juge

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Emile de LAVERGNE

Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI

Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER

Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT

Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE^[1]_[SEP] - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (*Réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; addictologie*)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A notre maître et président du Jury,

Monsieur le Professeur Cyril Schweitzer

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Pédiatrie

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury et de juger notre travail.

Nous vous remercions pour vos conseils et votre enseignement durant notre cursus.

Nous vous remercions également pour votre présence et votre écoute durant les périodes difficiles de notre internat.

Veillez recevoir ici l'expression de notre sincère gratitude et de notre profond respect.

A notre maître et juge,

Monsieur le Professeur Jean-Luc Olivier,
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Biochimie

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger cette thèse.
Nous vous remercions de l'intérêt porté à ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

A notre maître et juge,

Monsieur le Professeur Emmanuel Raffo

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Pédiatrie

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de juger notre travail.

A vos côtés durant six mois nous avons pu apprendre les bases de la neurologie pédiatrique, merci pour votre enseignement, votre gentillesse, et votre bienveillance.

Veillez recevoir l'expression de notre profond respect et de notre sincère gratitude.

A notre Juge,

Monsieur le Docteur Etienne Beaudoin
Docteur en Allergologie

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail.
Nous espérons vous avoir intéressé par notre travail.

Veuillez trouver ici notre sincère gratitude et notre profond respect.

A notre juge,

Monsieur le Docteur Nicolas Petit
Docteur en Allergologie

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger cette thèse. Merci pour l'intérêt porté à notre travail, et pour votre disponibilité durant le recueil de données.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

A ma directrice de thèse et juge,

Mme le Docteur Amandine Divaret-Chauveau,

Docteur en Pédiatrie

Je tiens à te remercier pour ton soutien et ton amitié depuis le début de mon internat. Tu m'as connu lors de mes premiers pas à l'Hôpital d'Enfants et tu as su être bienveillante. Merci de m'avoir encadrée durant mes premières gardes, merci pour ton enseignement en allergologie pédiatrique, et merci d'avoir bien voulu diriger mes deux travaux universitaires.

Merci d'être venue à ma rescousse lorsque j'en ai eu besoin, de m'avoir remonté le moral sur les imprévus... Tes conseils, ta bonne humeur, et ta rigueur ont permis de fournir un travail de qualité. Je suis ravie de pouvoir continuer à travailler avec toi à l'Hôpital d'Enfants.

A ma famille,

A mes parents, merci pour leur amour depuis que je suis née, et merci pour leur soutien durant mes études de médecine.

Merci Maman, de t'être levée tous les matins à 5h avec moi en 1^{ère} année pour m'amener en amphi, merci de m'avoir préparé des bons petits plats (et de toujours le faire ;)) pour me réconforter, merci de m'avoir fait réciter les définitions de SHS, la bactériologie et en D4 d'avoir corrigé mes cas cliniques « si ce n'est pas écrit comme dans le livre tu n'as pas le point » ! Merci d'avoir écouté mes « j'ai raté, je suis nulle, je n'y arriverai jamais, je serais au rattrapage... » et d'avoir su me redonner le moral. Merci d'être restée à côté de moi pour que je puisse m'endormir dans les moments difficiles. Tu es la meilleure des mères. Je t'aime.

Merci Papa, ON LES A EU !!!!! Merci de m'avoir donné le goût de la médecine, d'avoir su me donner la motivation quand elle n'était plus là (la plus grosse claque de ma vie :D). Merci d'avoir été avec moi à Douai, de m'avoir préparé à manger ; on en a appris des choses sur la famille Gayant ;) Merci de ton écoute, et de ta disponibilité permanente quand j'ai envie de te raconter mes nouveaux exploits du jour (Ma première PL, ponction d'ascite, gaz du sang, KT central, intubation...), merci pour tes conseils quand je vis des choses difficiles au travail, et quand j'expérimente des nouvelles situations. J'espère devenir un aussi bon docteur que toi, d'avoir ta bienveillance et ton écoute. Je t'aime.

Merci à mes frères, c'est un bonheur d'être votre petite sœur.

Merci Francesco pour tes conseils de grand-frère, ton amour et ton soutien durant mes études. Tu as su me redonner le moral, et me rassurer quand j'en avais besoin. Merci de m'écouter parler et de faire ma psychothérapie au téléphone quand ça ne va pas ! ;)

Merci Pierre pour ton amour, tes bêtises, tes idées farfelues et nos fou-rires. Merci de m'avoir légué ta collection de DVD de Friends qui sans aucun doute a participé à la réussite de mes études.

Merci à mes belles-sœurs adorées Pauline et Justine, merci pour votre gentillesse, votre bonne humeur et votre soutien. Je n'aurais jamais espéré avoir des belles-sœurs aussi chouettes ☺. Merci à Madeleine, ma nièce adorée, qui par son sourire et ses babillages m'a permis de garder la motivation dans cette dernière ligne droite.

Merci à vous Papi, Mamie Pietra et Mamie Jardin pour votre amour et votre soutien depuis que je suis née.

Merci à mon Parrain, ma Marraine, ainsi que toute la famille des Tabary (ma deuxième famille)

Merci à mes cousins : Céline, Fabrice, Véronique, Thierry, Raphaëlle, et Pauline. Merci de votre accueil dans la région lors du début de l'internat. Merci pour votre présence durant ces quatre ans.

Merci à toi Clément, mon mari, que j'aime de tout mon cœur, depuis la D2 tu as su m'épauler dans toutes les épreuves de ces études difficiles. Merci d'avoir séché mes larmes quand il le fallait, d'avoir partagé le bonheur de mes réussites. Merci d'avoir accepté de me suivre à Nancy alors que tu rêvais du Sud de la France. Merci d'avoir écouté et corrigé toutes mes présentations orales, mon mémoire et cette thèse. Simplement merci d'être là tous les jours. Je t'aime.

A mes amis,

Merci Perrine, ma meilleure amie, ma femme... ;) Merci de ton soutien depuis le début, tu as toujours cru en moi, et toujours été là. Je n'aurais jamais espéré trouver une amie comme toi. Merci pour ton amour, ta bienveillance. Merci pour tous ces moments passés ensemble qui ont permis que je garde le moral : les vacances à Paris en P1, les vacances à New-York après la D4, le concert de Brandon Flowers, des Killers, Disneyland... Je suis fière d'être ton amie.

Merci à vous les copains d'Amiens, à Andréa, Fanny, Audrey, Lucie, Stéphanie, Coralie, Nicolas et Paul. Les études de médecine m'ont permis de trouver des amis formidables. Merci pour tous ces moments passés sur les bancs de la fac, à PCMP, et en stage d'externat... Merci pour les fou-rires, les restos, les soirées, les heures à jouer à TLMVPSP sur mon ordinateur (merci à Jean-Claude Boulou), les vacances ensemble (Rome, Agde, Cannes, Belle Plagne...). Je suis fière de nous voir tous devenir enfin Docteur très prochainement !

Merci à toi Jacqui, ma sœur, mon amie de m'avoir si bien accueillie en Australie, toutes les fois où je suis venue passer mes vacances pendant ces études ! Merci à Judy, Gary et Morgan, grâce à vous j'ai trois nationalités ☺ !!

Merci à Lucile, Jacques et Pierre pour les week-ends jeux endiablés depuis quelques années, les escape-games, les origamis et surtout votre soutien dans la rédaction de cette thèse et durant mes études !

Merci à vous les copains Nancéiens,

Merci Julien pour ta bonne humeur, tes blagues (qu'elles soient de bon ou de mauvais goût), merci de m'avoir appris la différence entre une mononucléose et un diabète de type 1 ;) Et surtout merci pour ton soutien et ton réconfort lors des périodes difficiles de mon internat. Merci aussi à Sonia (et Bastien), j'espère encore faire plus de soirées jeux avec vous.

Merci à Xavier, Camille, Maelle et Marie. Le stage de néonatalogie à Metz m'aura permis de rencontrer des personnes géniales ! Merci pour nos soirées jeux et nos escape-games. Comment va-t-on faire avec cette séparation de 6 mois/1 an... (#GB)

Merci Emily et Marie, merci pour votre soutien lors de la rédaction de cette thèse, merci pour vos conseils. Merci pour les sessions shopping détente, et après-midi thé ! « *Par le biais de votre intermédiaire* » j'ai plus de style ;) Conseillères en image officielles du mariage, peintre de boule... Je suis heureuse d'être votre amie.

Merci Laura, merci pour ta bonne humeur et tes paillettes.

Et enfin merci à toi Charlotte, de m'avoir permis de me « greffer » au recueil de l'enfer, sans toi la rédaction de cette thèse n'aurait pas été la même chose... Je suis tellement heureuse que l'on soit co-auteurs !!

Aux médecins, infirmières, personnels soignants que j'ai rencontré tout au long de mes études de médecine,

Merci au Dr De Broca de m'avoir donné le goût de la pédiatrie.

Merci au Dr Smail pour son enseignement lors de mon passage en tant qu'externe en médecine interne, il m'a donné envie de devenir un médecin bienveillant, compréhensif et à l'écoute.

Merci à la RAC, ils se reconnaîtront je suis fière de faire partie officiellement du club grâce à cette belle thèse* !! Et merci à Pascale qui me demande des avis en pédiatrie et ça me rend fière (PS : *Yesterday all my troubles seemed so far away*)

Merci au personnel de l'allergologie pédiatrique. Merci pour votre accueil et gentillesse lors de mon premier stage en tant qu'interne.

Merci à Katia et Fanny, la « dream-team » de la médecine infantile II, merci pour votre bonne humeur, et votre bienveillance. Les journées avec vous étaient sans aucun doute les mieux.

Merci aux infirmières et médecins du service de pédiatrie de Forbach. Un merci tout particulier au Dr Hatahet. Merci aussi à Pascale, Lyndsay, Patricia et Lidia, merci pour nos fou-rires durant les gardes !!

Merci aux médecins du service de Néonatalogie de Metz : merci de m'avoir fait découvrir la néonatalogie, j'ai beaucoup appris à vos côtés. Merci aux infirmières et puéricultrices, en particulier à Marie, Sophie, Pascale, Lauriane, Anne, Delphine, Béa, Patricia et Lara. Merci pour toutes ces journées avec vous, pour votre bonne humeur et votre gentillesse.

Merci au personnel de l'HDJ d'Onco-hématologie : merci Fanny d'avoir été disponible durant tout mon semestre. Merci à Aurélie, Audrey, Ludovic, Laëtitia et au Dr Schmitt pour leur disponibilité et leur enseignement. Un grand merci à Fabienne Z, Fabienne R, Nathalie, Sandrine, Isabelle et Irène, grâce à vous les 6 mois se sont écoulés rapidement, vous m'avez beaucoup appris, et surtout vous avez su être bienveillantes avec moi.

Merci aux Dr Lapp, Dr Guillaume et Dr Vuillemin qui m'ont permis de découvrir la pédiatrie libérale.

Merci au personnel de la maternité régionale de Nancy, merci à Émily, Marion, Aurélie, Apolline, Mathilde, Stéphanie, Émeline pour leur gentillesse et leur disponibilité. Un merci particulier au Dr Rouabah pour sa bienveillance et son enseignement.

Merci aux filles du CAMPS de Nancy : Florence, Marielle, Élisabeth, Carolane, Carole-Anne, Anne, Sophie, Frédérique et Béatrice. Ce stage m'a permis d'apprendre beaucoup de choses sur le développement de l'enfant, et d'élargir mon regard de pédiatre. Merci pour votre soutien durant la rédaction de mon mémoire !

Merci aux médecins de Neurologie pédiatrique : Emmanuel, Catherine, Dominique et Câlina. Merci pour votre enseignement, et pour ces bons moments passés ensemble.

Merci au personnel des urgences pédiatriques pour mes six derniers mois d'internat, en particulier Marie.L, Noémie, Amélie, Éléonore, Valérie, Anne, Estelle, Agnès, Marie.S, Katia, Myriams, Alexandra, Evelyne, Isabelle.M... et celles que j'oublie. Je ne vous quitte plus !

Enfin merci à tous mes co-internes durant ces quatre ans : Marie R, Laurélia, Mathilde M, Hélène, Mathilde J, Eva, Marion, Marie A, Thomas, Caroline, Imane, Xavier, Clémence, Claire, Maud, Margot, Sara et Camille.

Serment

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque »

Table des matières

Introduction.....	22
1. Généralités sur les allergies alimentaires	22
1.1. Prévalence et facteurs de risques	22
1.2. Les allergies alimentaires fréquentes et sévères	26
1.3. Physiopathologie de l'allergie alimentaire IgE médiée (exemple de l'allergie à l'arachide).....	27
2. Démarche diagnostique	28
3. L'allergie à l'arachide	29
4. Prise en charge des allergies alimentaires IgE médiées	31
5. L'immunothérapie orale à l'arachide	32
5.1. Évolution immunologique induite par l'immunothérapie orale.....	36
5.2. Efficacité de l'immunothérapie orale à l'arachide	37
6. Objectifs de l'étude	38
Article Scientifique	39
Conclusion	59
Perspectives	64
Bibliographie.....	65

Introduction

1. Généralités sur les allergies alimentaires

1.1. Prévalence et facteurs de risques

La prévalence des allergies alimentaires a doublé en cinq ans, et ce type d'allergie est plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte (1). L'augmentation de la prévalence des allergies est plus importante dans les pays développés (2) ce qui est en partie expliqué par « l'hypothèse hygiéniste », évoquée pour la première fois par Strachan en 1989 (3).

Strachan et al. (4) rapportent une diminution du risque allergique dans les familles avec une grande fratrie. Plus le nombre d'enfants dans la fratrie est grand, plus l'exposition microbienne est importante. C'est cette observation qui est à l'origine de l'hypothèse hygiéniste. Les contacts microbiens et la survenue d'infections virales ou bactériennes dans la petite enfance diminuent le risque de développer des allergies par stimulation du système immunitaire avec activation des lymphocytes T-Helper de type 1 (Th1). Lorsque le système Th1 n'est pas stimulé, il laisse place au système des lymphocytes T-Helper de type 2 (Th2) qui est en cause dans le développement des allergies et des maladies auto-immunes comme le diabète de type I. Il s'agit de la balance Th1-Th2 qui semble se mettre en place très précocement dans la vie. L'augmentation du niveau de vie et d'hygiène est donc source d'une augmentation de la prévalence des allergies mais aussi des maladies auto-immunes.

Cette hypothèse a ensuite été confirmée par d'autres études qui ont montré que l'exposition précoce (in-utero et durant la première année de vie) à un environnement microbiologique riche et divers était associée à une diminution du

risque allergique (5). Notamment, l'environnement agricole avec l'exposition aux poussières de ferme et les contacts à une grande diversité d'animaux est également associé à une diminution du risque allergique (6).

Ces contacts microbiens précoces influencent la composition du microbiote intestinal, cutané et respiratoire, qui semble avoir un rôle majeur dans la survenue des allergies (7). D'autres éléments permettent une augmentation de la diversité et de la richesse du microbiote intestinal : un régime riche en fibre et une diversification alimentaire précoce jouent un rôle essentiel dans la prévention des allergies (8).

Actuellement le début de la diversification alimentaire s'effectue dès l'âge de 4 mois, et les résultats de plusieurs études suggèrent qu'une diversification alimentaire riche et précoce est associée à une diminution des allergies (eczéma, asthme et allergies alimentaires) (9). Par ailleurs, des études récentes ont montré que l'introduction précoce d'aliments allergisants permettait de réduire la prévalence de l'allergie à ce même aliment (10) (11). Du Toit et al. ont plus particulièrement étudié l'impact de l'introduction précoce de l'arachide sur la survenue de l'allergie à l'arachide dans la LEAP Study. Cette étude consistait à comparer la prévalence de l'allergie à l'arachide à l'âge de 5 ans en fonction de la mise en place d'une éviction de l'arachide ou d'une consommation régulière dès l'âge de 4 mois chez des nourrissons à risque présentant un eczéma sévère ou une allergie à l'œuf. La prévalence de l'allergie dans le groupe ayant consommé régulièrement de l'arachide était réduite de 86% par rapport à la prévalence dans le groupe éviction (Fig. 1) (12).

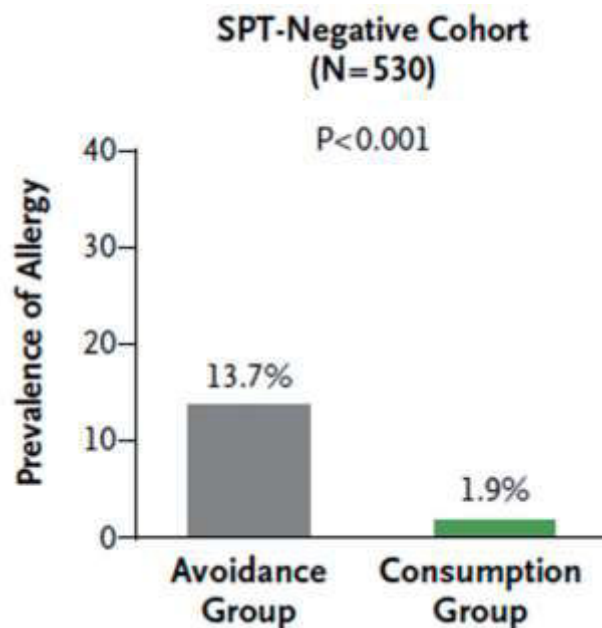


Fig. 1 : Prévalence de l'allergie à l'arachide à 5 ans chez des enfants non sensibilisés en fonction de leur consommation ou non d'arachide (12)

Depuis la publication de cette étude, plusieurs consensus ont été publiés dans le but de favoriser l'introduction précoce d'allergènes chez les enfants à risque atopique (13) (14). Ces recommandations contrastent énormément avec ce qui était recommandé auparavant. Par exemple, dans le Programme National Nutrition Santé (PNNS) datant de 2005 il est recommandé d'éviter la consommation d'arachide et de fruits à coque avant l'âge de trois ans chez les enfants à risque atopique (15).

Le patrimoine génétique est aussi un facteur de risque d'allergie. Selon Gough et al., avoir un parent atopique est un facteur favorisant de développement d'allergie et augmente le risque de développer un asthme, une rhinite allergique ou de l'eczéma (16). Un enfant a sept fois plus de risques de développer une allergie à l'arachide si un de ses parents ou un de ses frères, ou sœurs, est lui-même allergique à l'arachide (17). En ce qui concerne les jumeaux monozygotes, si l'un d'entre eux est allergique à l'arachide l'autre le sera dans 64% des cas (18).

Selon une étude de Du Toit et al, chez un enfant présentant une dermatite atopique, la sensibilisation à un allergène est favorisée par une exposition cutanée à cet allergène (par des poussières présentes dans l'environnement), une pauvreté du microbiote et un déficit en vitamine D. Chez ces mêmes enfants, l'exposition orale, la richesse du microbiote ainsi qu'un taux de vitamine D normal augmentent la probabilité d'induire une tolérance aux allergènes (Fig. 2) (19). Par exemple, l'application sur la peau d'huile à base d'arachide chez les enfants présentant une dermatite atopique augmente le risque d'apparition d'une allergie à l'arachide (20). Dans la LEAP study, décrite plus haut, la consommation précoce d'arachide permet d'induire une tolérance.

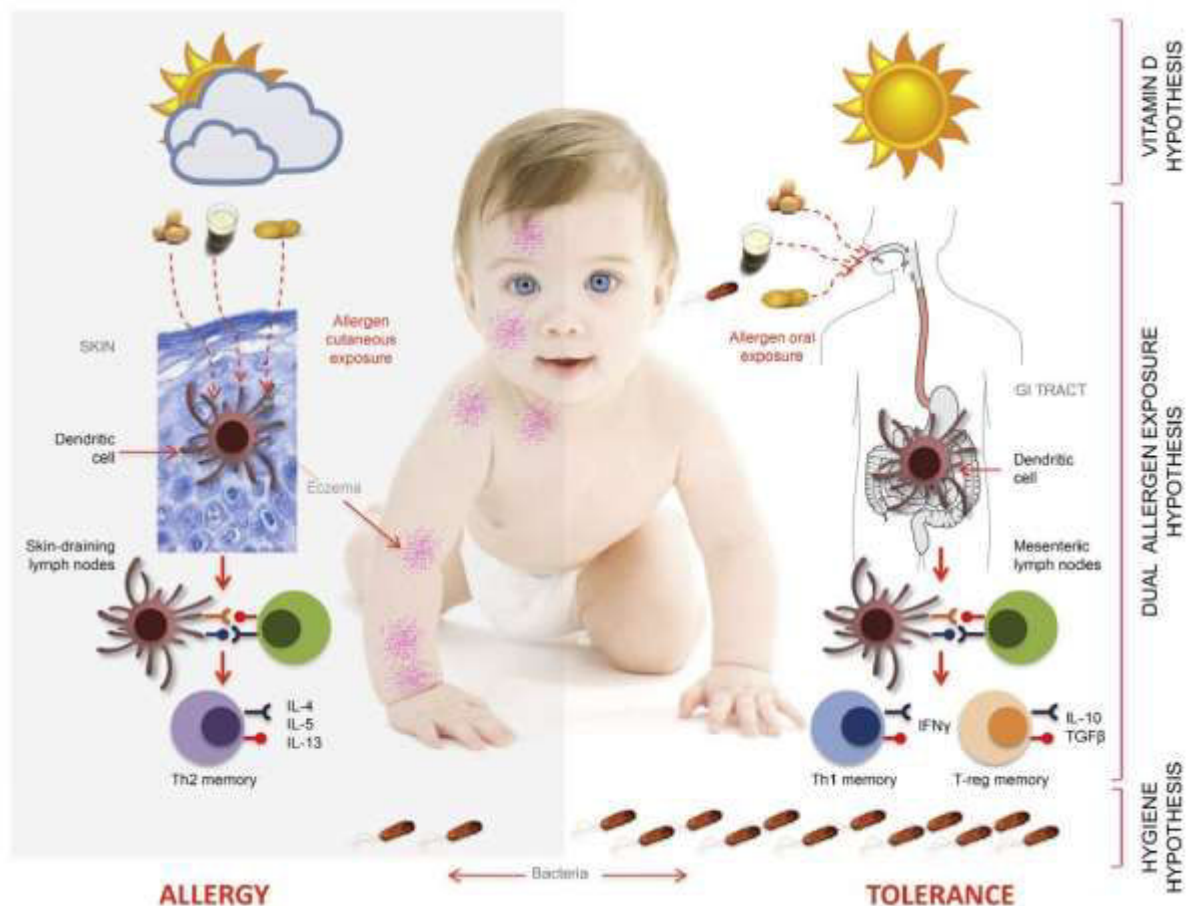


Fig. 2 : Hypothèses expliquant l'allergie versus la tolérance (19)

1.2. Les allergies alimentaires fréquentes et sévères

Chez l'enfant de moins de trois ans, les allergies les plus fréquentes sont celles aux protéines de lait de vache, à l'arachide et à l'œuf, toutes cultures confondues. En Europe, les allergènes entraînant le plus de réactions anaphylactiques sévères sont les protéines de lait de vache, la noisette, la noix de cajou et l'arachide (Fig. 3). Dans l'étude de Grabenhenrich et al., 27,2% des anaphylaxies alimentaires des enfants de moins de 17 ans sont dues à la consommation d'arachide.

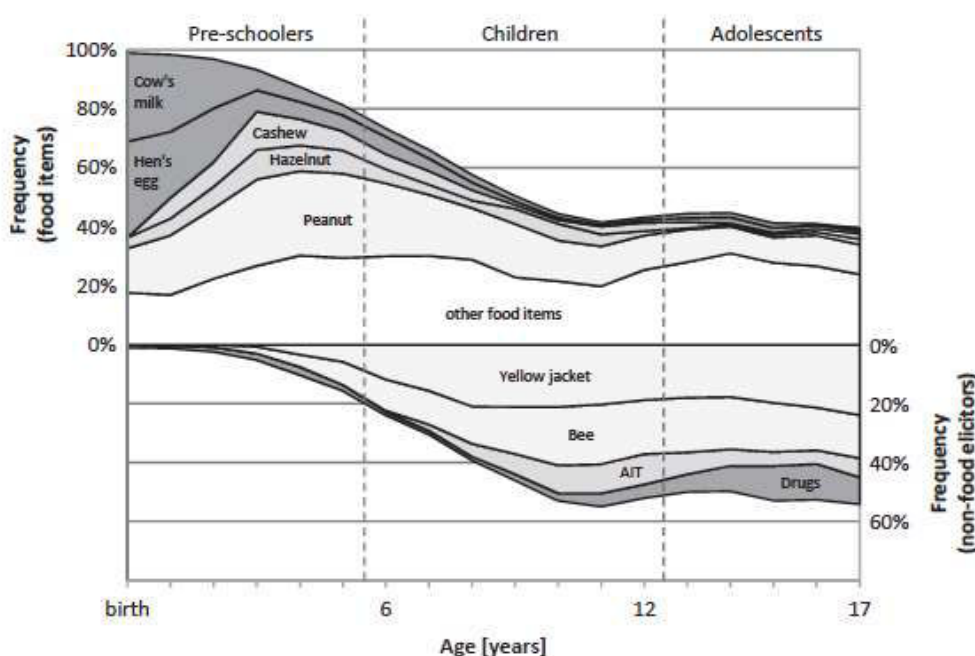


Fig. 3 : Fréquence des allergies alimentaires en fonction de l'âge (21)

En France, le réseau d'Allergo-Vigilance ® a analysé en 2017 les cas d'anaphylaxie sévère enregistrés entre 2002 et 2017. Durant cette période, 1890 cas d'anaphylaxies sévères ont été colligés, comprenant 16 décès dont 11 enfants. Dans cette étude, les allergènes les plus souvent en cause dans l'anaphylaxie alimentaire sévère étaient l'arachide, les fruits à coques, la farine de blé, les crustacés, les laits de mammifères et les légumineuses (Fig. 4) (22).

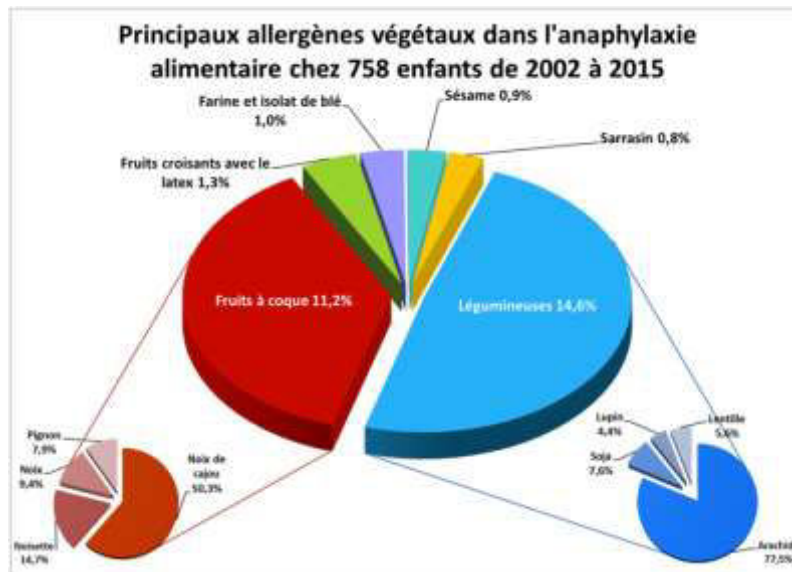


Fig 4 : Allergènes végétaux chez l'enfant (22)

1.3. Physiopathologie de l'allergie alimentaire IgE médiée (exemple de l'allergie à l'arachide)

Les allergies alimentaires font partie des réactions d'hypersensibilité. Elles appartiennent soit à la classe des hypersensibilités de type I, c'est-à-dire une hypersensibilité IgE médiée, soit à la classe des hypersensibilités de type IV correspondant aux hypersensibilités à médiations cellulaires retardées. Nous ne traiterons ici que des allergies alimentaires IgE médiées.

La première introduction de l'allergène, c'est-à-dire la phase de sensibilisation immunitaire, s'effectue le plus souvent par voie cutanée, comme expliqué précédemment. Les protéines alimentaires sont absorbées par des cellules épithéliales spécialisées puis transférées dans des cellules présentatrices d'antigènes comme les cellules dendritiques. Elles sont alors transformées en fragments de peptides. Ces fragments de peptides sont présentés aux lymphocytes Th2. Chez les individus prédisposés aux allergies, l'activation des lymphocytes Th2 permet la sécrétion de nombreuses cytokines. Ces dernières entraînent une

production d'anticorps spécifiques à l'arachide de type IgE. Par la suite, les IgE spécifiques à l'arachide se lient aux mastocytes et aux polynucléaires basophiles à l'aide de récepteurs de surface de forte affinité au niveau membranaire. Au cours d'une nouvelle ingestion d'arachide les complexes antigène/anticorps se forment, entraînant la réaction allergique (Fig. 5). Cette dernière apparaît généralement dans les deux heures après l'ingestion de l'allergène (23).

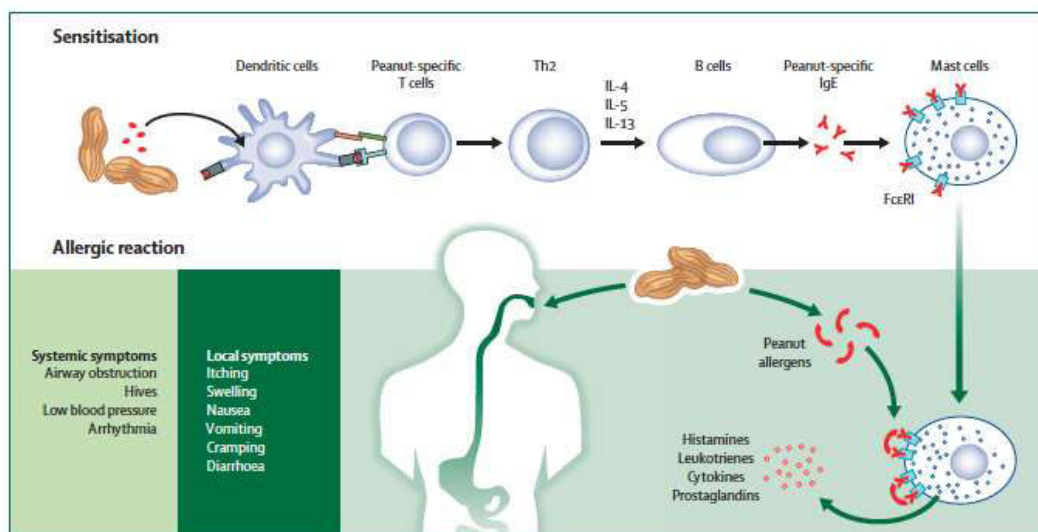


Fig. 5 : Physiopathologie de l'allergie à l'arachide, allergie IgE médiée (23)

2. Démarche diagnostique

La suspicion d'allergie alimentaire s'établit via les antécédents médicaux de l'enfant, de sa famille, de l'anamnèse et de la recherche d'un terrain atopique. Les principaux outils diagnostiques sont les tests cutanés appelés prick-tests cutanés et le dosage des IgE spécifiques mais le Test de Provocation Orale (TPO) reste à ce jour le test diagnostique de référence pour les allergies alimentaires.

Les prick-tests cutanés participent au diagnostic des allergies IgE médiées et évaluent la sensibilisation cutanée. Ils consistent en une effraction cutanée avec inoculation de l'allergène au niveau de l'épiderme dans le but d'entraîner une libération de médiateurs cellulaires, comme l'histamine, provoquant l'apparition d'une

réaction locale papuleuse et érythémateuse. Ces tests ne peuvent être interprétés sans la réalisation de témoins positifs (Histamine et Codéine), permettant de s'assurer de l'absence d'une anergie cutanée et négatif (sérum physiologique), permettant de s'assurer de l'absence de dermographisme.

Le dosage des IgE spécifiques de l'allergène ainsi que de ses protéines permet de préciser la sensibilisation IgE du patient à un allergène donné. Pour une majeure partie des allergènes alimentaires, il existe des recombinants spécifiques permettant de mieux évaluer la sensibilisation d'un individu vis-à-vis d'un allergène. La découverte de ces allergènes recombinants a permis pour certains allergènes, comme l'arachide ou la noisette, de distinguer les allergies vraies des allergies croisées ainsi que d'évaluer le risque d'allergie sévère à l'allergène. Dans l'exemple de l'arachide, l'allergène recombinant r Ara h 2 est le plus pertinent. En cas de taux sérique faible, la probabilité d'une allergie est plus faible (24).

L'évaluation de la sensibilisation cutanée et IgE permet d'évaluer la probabilité d'allergie mais seul le test de provocation orale permet d'affirmer ou infirmer le diagnostic d'allergie alimentaire. Le test de provocation orale se déroule sous surveillance médicale avec l'ingestion de doses croissantes d'allergène à intervalles de temps réguliers. Il peut avoir différents objectifs : infirmer ou confirmer une suspicion d'allergie chez un patient sensibilisé, ou bien établir une dose cumulée réactogène et évaluer la sévérité de l'allergie chez un patient allergique connu (25).

3. L'allergie à l'arachide

L'arachide fait partie de la famille des légumineuses comme le soja, les lentilles, les fèves, le lupin et les haricots (Fig. 6). La graine de l'arachide est consommée grillée et salée. Elle est aussi utilisée en huile et en beurre.



Fig. 6 : Aliments appartenant à la famille des légumineuses

L'allergie à l'arachide est une allergie IgE médiée qui affecte environ 1% des enfants de moins de 5 ans (26). L'âge moyen au diagnostic est de 14 mois, ce qui correspond dans 75% des cas à la première ingestion connue d'arachide (23). Dans la majorité des cas, les réactions allergiques sont cutanées, suivies par les réactions respiratoires puis gastro-intestinales. Dans le cadre de la démarche diagnostique de l'allergie, un dosage plasmatique des IgE spécifiques de l'arachide est réalisé, permettant d'évaluer le degré de sensibilisation, et la sévérité potentielle de l'allergie. A ce jour, 17 allergènes ont été identifiés comme spécifiques pour l'arachide (27). Ils prennent tous une dénomination commune de 1 à 17 soit : r Ara h 1, r Ara h 2... Actuellement six d'entre eux peuvent être dosés en routine : r Ara h 1, r Ara h 2, r Ara h 3, r Ara h 6, r Ara h 8 et r Ara h 9. Les protéines de stockage de la graine, r Ara h 1, h 2, h 3 et h 6 sont responsables des allergies sévères à l'arachide. L'allergène r Ara h 8 fait partie de la famille protéique « PR10 » impliquée dans les allergies croisées avec les pollens de bétulacées. Une sensibilisation isolée à cette protéine est souvent responsable d'un syndrome oral bénin à l'arachide. Le taux d'IgE spécifiques r Ara h 8 peut donc être élevé chez un patient qui présente une

allergie aux pollens de bétulacées et augmentait lors de la saison pollinique mais en cas de monosensibilisation à r Ara h 8, la probabilité qu'il ait une allergie à l'arachide est faible. Certaines études épidémiologiques ont pu mettre en avant des différences cliniques et immunologiques parmi les patients allergiques à l'arachide. En effet, il existe une disparité concernant les taux des recombinants des IgE spécifiques à l'arachide chez les patients originaires des États-Unis, de la Suède et de l'Espagne. Les patients américains ont un taux sanguin plus élevé d'IgE spécifiques r Ara h 1, r Ara h 2 et r Ara h 3, indiquant une allergie plus sévère à l'arachide. En Espagne les taux sont beaucoup moins importants mais restent majoritaires pour ces 3 recombinants alors qu'en Suède la majorité des patients a un taux élevé d'IgE spécifique r Ara h 8, plutôt en faveur d'une allergie croisée aux pollens de bétulacées, et souvent à l'origine d'un syndrome oral bénin. Ces différences géographiques pourraient être expliquées par la différence d'exposition environnementale à l'allergène, c'est-à-dire la méthode de préparation et d'ingestion de l'arachide. Cela pourrait aussi être expliqué par les différences au sein du patrimoine génétique des habitants de ces zones géographiques (28).

4. Prise en charge des allergies alimentaires IgE médiées

La prise en charge d'une allergie alimentaire repose sur la mise en place d'un régime d'éviction alimentaire et le port d'une trousse d'urgence adaptée à la sévérité de l'allergie. Elle nécessite une éducation thérapeutique de l'enfant et de sa famille, et la mise en place d'un projet d'accueil individualisé (PAI). Le PAI est confié au médecin scolaire ou au pédiatre référent de la crèche et reprend les allergies de l'enfant ainsi que la conduite à tenir en cas d'ingestion inopinée et de réaction allergique. La trousse d'urgence est composée d'un antihistaminique et d'un

corticoïde oral ou sublingual, de salbutamol par voie inhalée, d'une chambre d'inhalation et, selon la sévérité de l'allergie ou le mode de révélation, d'un stylo auto-injecteur d'adrénaline. Malgré cette prise en charge, les ingestions accidentelles sont fréquentes et sont à l'origine d'anaphylaxies sévères voire létales (29). Avery et al. ont montré que la qualité de vie des enfants présentant une allergie à l'arachide était altérée et qu'ils présentaient souvent une anxiété importante vis-à-vis de leur pathologie (30).

De plus, dans le cadre de l'allergie à l'arachide, seulement 15 à 20% des enfants allergiques développeront une tolérance spontanée à l'arachide (31). Dans ce contexte, il était important de réfléchir à une solution alternative pour la prise en charge de l'allergie à l'arachide et les immunothérapies épicutanée, sublinguale et orale ont vu le jour.

5. L'immunothérapie orale à l'arachide

L'immunothérapie dans le cadre d'une allergie consiste en une exposition régulière et contrôlée à un allergène afin de réguler la réponse immunitaire vis-à-vis de cet allergène. Ce traitement est recommandé depuis peu par l'EAACI (Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique) pour les allergies IgE médiées à l'arachide. Depuis ces dix dernières années, de plus en plus d'études se sont penchées sur l'immunothérapie orale. Initialement, les études se concentraient sur l'allergie au lait de vache ou aux œufs. Dans l'étude de Burks et al., portant sur 55 enfants âgés de 5 à 11 ans, l'immunothérapie orale à l'œuf a permis la désensibilisation de 75% des patients allergiques à l'œuf. Dans le groupe contrôle recevant le placebo, aucun enfant n'a présenté une désensibilisation (32).

En ce qui concerne l'allergie à l'arachide, les études varient en termes de designs, de protocoles et de suivis. La plupart des études se concentrent sur un nombre restreint de patients, cependant elles montrent toutes une efficacité en terme de désensibilisation (33).

L'immunothérapie orale consiste en l'administration quotidienne d'allergène en augmentant progressivement les doses par voie orale. Le but initial de l'immunothérapie orale est de permettre à un patient allergique de pouvoir manger une certaine quantité d'allergène sans déclencher de réaction allergique, ou d'augmenter son seuil réactogène pour lui éviter les accidents par contamination, c'est-à-dire d'obtenir une tolérance vis-à-vis de l'allergène. Mais l'objectif principal de l'immunothérapie orale est d'induire une « sustain unresponsiveness » : à l'issue de l'immunothérapie, le patient est capable d'ingérer une quantité d'allergène présent dans le régime alimentaire de la vie courante sans déclencher de réaction allergique même quelques semaines après l'arrêt de l'immunothérapie orale. A ce jour, aucune étude n'a évalué la persistance de cette désensibilisation à long terme.

Selon les recommandations de l'EAACI, avant le début d'une immunothérapie, il faut que l'allergie à l'arachide soit confirmée et que le seuil réactogène du patient soit déterminé par un test de provocation orale qui sera de préférence réalisé en double aveugle (34). D'autres paramètres doivent aussi être pris en compte, comme l'âge du patient, les prick-tests, le dosage des IgE spécifiques de l'allergène et de ses recombinants.

Le mode d'administration le plus fréquent de l'immunothérapie est la voie orale. Il existe également des protocoles d'immunothérapie sublinguale où l'allergène est gardé sous la langue pendant quelques minutes ainsi que des protocoles d'immunothérapie épicutanée où l'allergène est appliqué sur la peau sous forme de

patch. Dans leur étude, Narisety et al. ont pu mettre en évidence une efficacité supérieure de la voie orale par rapport à la voie sublinguale, en ce qui concerne l'immunothérapie à l'arachide (35). L'immunothérapie par voie épicutanée semble avoir une efficacité plus modérée mais des effets secondaires beaucoup moins fréquents et moins sévères, ce qui en fait une alternative intéressante chez les patients à risque de réaction allergique sévère avec un seuil réactogène infime (Fig. 7). Des laboratoires pharmaceutiques cherchent actuellement à développer des outils pour harmoniser et faciliter la pratique de l'immunothérapie (orale et épicutanée) à l'arachide (36)(37).

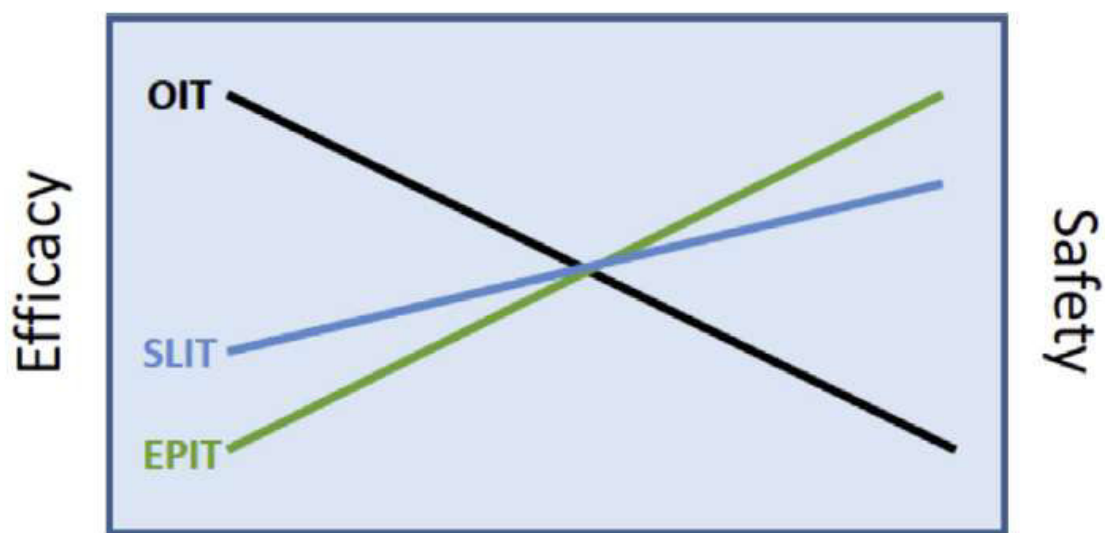


Fig. 7 : Efficacité et sécurité des protocoles d'immunothérapie (38)

OIT : Immunothérapie Orale ; SLIT : Immunothérapie sublinguale ; EPIT : Immunothérapie épicutanée.

Les recommandations de l'EAACI concernant l'immunothérapie orale à l'arachide sont les suivantes :

- Allergie alimentaire IgE médiée prouvée, dont les mesures d'évictions sont inefficaces, ou indésirables, ou que la qualité de vie du patient et de sa famille est très altérée.
- Détermination du seuil réactogène selon les antécédents du patient et/ou à l'aide d'un test de provocation orale en double aveugle contrôlé.
- L'âge recommandé de début est de 4 à 5 ans.
- Famille et patient compréhensifs des risques, du déroulement du protocole et motivés dans la réalisation de l'immunothérapie qui s'établira sur plusieurs mois, voire plusieurs années.

Il existe aussi des contre-indications à la mise en place d'une immunothérapie : une observance médiocre ou un asthme sévère ou non contrôlé, toute pathologie chronique, notamment intestinale, une dermatite atopique ou un eczéma sévère et non contrôlé, une urticaire chronique et enfin un traitement par bêtabloquant ou par anticorps monoclonal.

Ces recommandations récentes permettent de reconnaître l'efficacité, l'utilité des protocoles d'immunothérapie orale dans la prise en charge de l'allergie à l'arachide mais il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandation concernant les protocoles à utiliser ni le suivi préconisé. Cela est principalement dû au fait que les études réalisées jusqu'à ce jour sont très hétérogènes en termes de protocole, de durée de suivi et ont inclus un faible nombre de patients.

5.1. Évolution immunologique induite par l'immunothérapie orale

Le processus de désensibilisation est complexe, et il fait intervenir plusieurs mécanismes différents comme la suppression des voies d'activations spécifiques des allergies (les lymphocytes Th2) et la diminution des complexes anticorps-antigènes dans la circulation plasmatique (39). Au début de l'immunothérapie orale à l'arachide, le taux des IgE spécifiques augmente, surtout au moment où les doses ingérées sont minimales. Après quelques mois d'immunothérapie, le taux des IgE spécifiques baisse. La phase de maintenance permet de maintenir le taux en baisse puis d'avoir un taux final plus bas que celui de départ. Vickery et al. ont montré que les patients qui ne sont pas soumis à une immunothérapie orale à l'arachide ont des taux d'IgE spécifiques stables (suivi pendant 58 mois) par rapport à ceux qui sont traités (40).

En parallèle, l'immunothérapie orale, comme d'autres formes d'immunothérapies, permet la sécrétion d'IgG4 spécifiques à l'arachide et ses recombinants. Cette sécrétion inhibe les complexes anticorps-antigènes spécifiques à l'arachide, et donc la réaction allergique (41).

Ces deux marqueurs biologiques : IgE et IgG4 spécifiques de l'arachide et ses recombinants permettent de suivre l'évolution immunologique en cours d'immunothérapie et de témoigner du degré de désensibilisation. Dans l'étude de Varshney et al., la médiane de la taille des prick-tests est passée de 7 mm (ET 5,5 – 15 mm) au début de l'immunothérapie à 1,75 mm (ET 0 - 12,5 mm) ($p < 0,001$). Il n'y avait pas de différence significative dans leur groupe contrôle. Cela permet de témoigner d'une désensibilisation cutanée. Dans cette même étude, il a été constaté une augmentation significative des IgG4 spécifiques à l'arachide dans le groupe traité par immunothérapie, contrairement au groupe contrôle (42).

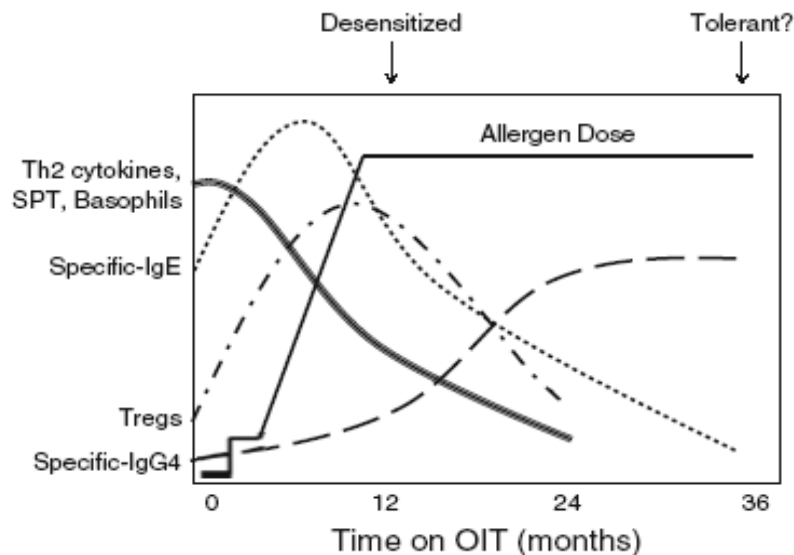


Fig. 8 : Évolution immunologique durant l'immunothérapie orale (43)

5.2. Efficacité de l'immunothérapie orale à l'arachide

Plusieurs études rapportent l'efficacité de l'immunothérapie orale à l'arachide. Depuis ces dix dernières années, elles sont de plus en plus nombreuses mais restent très hétérogènes en termes de protocole, de durée de suivi et d'effectifs. Nous ne présenterons ici que les plus récentes. Dans l'étude réalisée par Vickery et al, 78% des enfants traités étaient désensibilisés à l'issue du traitement, contre 4% dans le groupe contrôle qui ne recevaient pas de traitement. Cette étude portait sur 40 enfants âgés de 9 à 36 mois qui étaient sensibilisés à l'arachide ou présentaient une allergie connue. Dans cette étude, les patients pour lesquels la désensibilisation n'avait pas été obtenue avaient un taux d'IgE spécifiques plus élevé au début de l'immunothérapie (médiane : 90,1 kU/L – ET 55,4-288,8 vs 9,3 kU/L – ET 2,3-32). Concernant les effets indésirables, 95% des patients ont présenté des symptômes allergiques liés à l'immunothérapie, mais 85% de ces effets indésirables étaient légers. La majorité de ces effets était présente pendant la phase d'augmentation des

doses. Par ailleurs, le taux de « sustain unresponsiveness », c'est-à-dire de tolérance d'une quantité importante d'arachide quatre semaines après l'arrêt du protocole, était de 78%. (44). Dans l'étude réalisée par Narisety et al., seuls trois des onze patients (âgés de 7 à 13 ans) traités par immunothérapie orale ont atteint une « sustain unresponsiveness »(35). Dans ces deux études, le taux d'IgE spécifiques faible au début de l'immunothérapie était un facteur prédictif de « sustain unresponsiveness ».

En dehors de ce critère de « sustain unresponsiveness », l'augmentation du seuil réactogène est un critère important. Dans l'étude d'Anagnostou et al., la dose d'arachide tolérée par des enfants âgés de 4 à 18 ans a été multipliée par 1000 grâce à l'immunothérapie orale (45).

6. Objectifs de l'étude

Notre objectif principal est d'étudier, au sein d'une grande population d'enfants allergiques à l'arachide traités avec les mêmes protocoles d'immunothérapie orale à l'arachide : l'évolution des IgE spécifiques de l'arachide, de ses recombinants et des IgG4 spécifiques durant le traitement ainsi que d'évaluer l'efficacité immunologique et clinique de ces protocoles.

L'objectif secondaire est d'identifier des facteurs prédictifs d'efficacité de l'immunothérapie orale à l'arachide dans le but de cibler à terme les enfants les plus susceptibles de répondre favorablement au traitement. Les facteurs de risques d'inefficacité au cours de l'immunothérapie seront également étudiés.

Article Scientifique

Efficacy of peanut oral immunotherapy in children: biological markers and predictive factors

Lucile Saba¹, Charlotte Klein¹, Isabelle Clerc-Urmès², Pascale Dumond¹, Jérémy Corriger^{3,4}, Emilie Bernard⁵, Jean-Luc Olivier⁶, Cyril Schweitzer^{7,8}, Nicolas Petit⁵, Etienne Beaudoin³, Amandine Divaret-Chauveau^{1,8,9}

¹Pediatric Allergy Department, Children's Hospital, University Hospital of Nancy, Vandoeuvre les Nancy, France; ²Clinical Research Support Facility PARC, UMDS, University Hospital of Nancy, Vandoeuvre les Nancy, France, ³Allergy Department, Emile Durkheim Hospital, Epinal, France; ⁴Dermatology Department, University Hospital of Nancy, Vandoeuvre les Nancy, France; ⁵Allergy Department, Verdun St Mihiel Hospital, Verdun, France; ⁶Biochemistry and molecular biology Department, University Hospital of Nancy; ⁷Department of Pediatric Lung Function Testing, Children's Hospital, University Hospital of Nancy; ⁸EA 3450 DevAH-Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Lorraine, Vandoeuvre les Nancy, France; ⁹UMR/CNRS 6249 Chrono-environment, University of Bourgogne Franche-Comté, Besançon, France

Running title: Efficacy of peanut oral immunotherapy in children

Word count: 2598

Corresponding author:

Saba Lucile

Pediatric Allergy Department,

Children's Hospital, University Hospital of Nancy,

Vandoeuvre les Nancy,

France

Telephone number: 0033383155230

Fax number: 0033383154686

Email address: lucilesaba@gmail.com

L.Saba, C.Klein, I.Clerc-Urmès, J.Corriger, E. Bernard, P.Dumond, N.Petit, E.Beaudoin, A. Divaret-Chauveau.

Efficacy of peanut oral immunotherapy in children: biological markers and predictive factors

Pediatr Allergy Immunol

ABSTRACT

Background: Peanut allergy is a common disease and an important health concern in industrialised countries. Peanut oral immunotherapy (pOIT) could diminish the risk of anaphylactic reaction compare to the eviction treatment. The aim of our study is to describe the evolution of peanut sensitization during pOIT, to evaluate efficacy and to identify predictive factors of pOIT efficacy.

Methods: All children who started a pOIT before the 1st September 2016 were included. We defined immunological efficacy by a decrease of sIgE r Ara h2 of more than a half at 6 months of maintenance phase and clinical efficacy by sustained unresponsiveness (negative oral food challenge (OFC) to 3.9g of peanut protein).

Results: Among the 139 children included, 38.8% had an immunologically effective OIT and 85.6% were able to eat at least 522mg of peanut protein every day at the end of the build-up phase. Out of the 39 children who underwent a peanut OFC, 79.5% had “sustained unresponsiveness”. During pOIT, sIgE tended to increase during the first year and then decreased. Having a co-allergy to anacardiaceae appeared to be a predictive factor of pOIT efficacy (OR=6.3 [1.5-25.8]; p=0.012). Sustained unresponsiveness was significantly associated with a lower level of sIgE rAra h1 at baseline (p=0.049).

Conclusion: pOIT was immunologically effective in more than one third of the children 18 months after the beginning of pOIT. Co-allergy to anacardiaceae seems to be a predictive factor of efficacy, which raises the question of particular peanut allergic phenotypes who are more likely to benefit from pOIT.

Word counts: 250

INTRODUCTION

Peanut allergy (PA) is an important health concern in industrialised countries with a prevalence in the US of 1.4% (1)(2). PA, like other IgE mediated food allergy (FA) is managed with avoidance of peanut in child diet, and training to use medical rescue in case of anaphylactic reaction (3). PA can be lethal and the quality of life is reduced because of the constant fear of anaphylaxis (4).

According to Skolnick et al, only 20% of peanut allergic children outgrow their allergy (5). This is why, in the past ten years, studies about peanut oral immunotherapy (pOIT) emerged, based on the success of OIT for hen's egg and milk allergy. pOIT consists in the administration of an increasing amounts of peanut so as to diminish the immune-allergic reaction to peanut and the allergic reaction that goes with it (1). According to EAACI guidelines, allergen immunotherapy for FA is recommended for patients with persistent FA. In these patients, downside of OIT adverse events is quickly outweighed by the achievement of desensitisation and the reduced risk of severe reaction at home (3). The goal of OIT is to achieve a "sustained unresponsiveness" that is the ability to safely consume food containing the allergen after discontinuing OIT (6).

Jones et al showed that pOIT allows a decrease of peanut specific IgE (sIgE) and their recombinants as well as a decrease of the wheal size of skin prick test (SPT)(7). The decrease of peanut sensitization can be a good marker of pOIT efficacy but seems to be subject to individual variability.

Regarding predictive factors of pOIT efficacy, Narisety et al showed that patients with a lower sIgE level at baseline are more likely to reach "sustained unresponsiveness" (8). Vickery et al, confirmed this finding in a population of children under 3 years old, but these studies had a small sample of patients (9).

The aim of our study is to describe the evolution of peanut sensitization during pOIT, to describe immunological and clinical efficacy rate and to identify predictive factors of pOIT efficacy in a large sample of children treated with the same pOIT protocols.

88 METHODS

89 Study population

90 All children who started a pOIT in the University Children Hospital of Nancy, the Hospital of
91 Verdun and the Hospital of Epinal before the 1st September 2016 were included. Children
92 without peanut sIgE data at baseline and children with less than 2 assays during the
93 maintenance phase were excluded. We also excluded all the children treated by
94 Omalizumab during OIT.

95

96 pOIT scheme

97 The pOIT protocols used in our study are based on those established by Moneret-Vautrin et
98 al (10). Before starting pOIT, the child and his parents are informed by their doctor of the
99 schedule, the goal, the benefits and the risks of pOIT. The child underwent SPT to peanut,
100 sIgE and sIgG4 assay to peanut and their recombinants and an oral food challenge (OFC) to
101 peanut in order to establish his initial cumulative reactive dose.

102 Duration of OIT build-up phase (17, 36 or 60 weeks) depended on this initial cumulative
103 reactive dose. During the build-up phase, the dose of peanut is getting higher every week,
104 and the child takes his dose at home every-day. The maintenance phase starts when the
105 child arrives at 522 mg protein of peanut. Medical follow-up at hospital were performed every
106 12 weeks during the build-up phase and every 6 months during the maintenance phase.

107 At each visit, clinical data (weight and height, disgust, oversight, oral syndrome, abdominal
108 pain, symptoms of eosinophilic oesophagitis and allergic reaction) were collected and peanut
109 SPT, sIgE and sIgG4 assays were performed.

110 The severity of allergic reactions was assessed by Astier's score (11).

111 SPT were performed with fresh peanut. We used two positive controls: histamine
112 chlorhydrate (10 mg/ml) and codeine phosphate 9%. The wheal size was measured 15
113 minutes after the prick.

slgE and slgG4 assays were performed by fluometric method (ThermoFischer Scientific®) for peanut and their recombinants (r Ara h1; r Ara h2; r Ara h3; r Ara h8; r Ara h9).

When the peanut slgE achieved the level of 5 kU/l or less, an OFC to 3.9g of peanut protein was performed. This slgE threshold was decided according to Fleisher et al experience (12). In case of a negative OFC, pOIT was stopped for 3 months and a second OFC at the same dose was performed. If it was negative, the child diet became free, but peanut had to be consumed at least once a week during his entire life. In case of a positive OFC, the maintenance phase was continued for several months before proposing a new OFC (13).

In our study, we defined pOIT efficacy by two different approaches:

- Immunological definition: a decrease of slgE r Ara h2 of more than a half at 6 months of maintenance phase compared to baseline. This definition is based on slgE r Ara h2 because of its specificity regarding PA.
- Clinical definition: a negative final OFC to 3.9g of peanut protein ("sustained unresponsiveness")

Data

The following data were collected retrospectively in the patient informatic folders: age, gender, prior allergic reaction to peanut, atopic comorbidities, initial cumulative reactive dose, clinical data at each visit, peanut SPT, slgE and slgG4 before and during pOIT.

Children and their parents were informed by post mail of the use of their clinical data, and they had a one-month delay to reply in case they did not want their data to be used. The study has been approved by the Research Ethic Comity of the French Society of Pediatrics (CER SFP).

Statistical Analysis

Categorical data are presented as numbers (%); continuous data are presented as means $\pm$ standard deviation (SD). In order to compare the characteristics of our population, Pearson's

Chi-Square test or Fisher's exact test - as appropriate - for the qualitative variable and Wilcoxon test or Student test – as appropriate - for the quantitative variable were used.

To predict the efficacy of peanut OIT, univariate analysis and multivariate logistic regression with stepwise variable selection (SLE=0.2; SLS=0.05) were used. Age and gender were forced into the model as important variable. Alpha risk was 5% for all analysis. Statistical analyses were performed using SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

RESULTS

Patients characteristics

Among the 204 children included, 4 were excluded due to concomitant treatment by Omalizumab. For the purpose of this study, 61 children were excluded because of missing data for peanut sIgE or because they had less than 2 assays during the maintenance phase. The flow chart is detailed in figure 1.

Regarding the 139 remaining children, the mean age at the initiation of pOIT was 9.8 years old (SD=3.8), with a slight predominance of boys (56.1%), and 74.1% had a prior allergic reaction to peanut (Table 1). Regarding atopic co-morbidities, 42.4% had atopic dermatitis, 57.6% asthma, 36.7% rhino-conjunctivitis and 46.0% had another FA, with 23.7% of nuts allergy, especially allergy to anacardiaceae (18%), and 10% of another legume allergy. At baseline, the mean peanut SPT was 10.1 mm (SD=4.9), and the mean peanut sIgE was 72.0 (SD=136.1). The mean threshold dose at baseline was 221.5 mg of peanut protein (SD=305.3mg).

SPT, sIgE and sIgG4 outcomes during the OIT

Peanut SPT tended to decrease, especially after 2 years of OIT. At baseline, the mean SPT was 10.1mm (SD=4.9) and 6 months after the start of pOIT it decreased to 6 mm (SD=3.6). Regarding sIgE, there was a significant initial increase during the first year of pOIT and then

a decrease during the maintenance phase. sIgG4 tended to increase during pOIT, especially at the end of the build-up phase (Table 2).

According to immunological definition of efficacy, peanut SPT tended to decrease for both groups and there was a higher decrease in the effective group for sIgE r Ara h2 after 12 months of peanut OIT. sIgG4 increased for both groups during the treatment with no difference (Fig S1).

Peanut OIT efficacy

Among the 139 children included, 119 (85.6%) were able to eat at least 524mg of peanut protein every day at the end of the build-up phase.

Immunological definition of efficacy

According to immunological definition, pOIT was effective in 54 children (38.8%). In univariate analysis, there was no difference for gender, age, and atopic comorbidities except for specific other FA. In the effective group, there was significantly more co-allergy to nuts ($p=0.012$), especially to anacardiaceae ($p=0.017$) and significantly less co-allergy to another legume ($p=0.045$), but there was no significant difference for any other FA ($p=0.149$). Ratio between peanut SPT and positive control at baseline was lower in the effective group but without statistical difference (Fig 2a). Baseline levels of sIgE r Ara h1 and r Ara h3 were significantly lower in the effective group ($p=0.004$ and $p=0.010$). There was no significant difference for initial sIgE r Ara h2 and sIgG4 r Ara h2 (Fig2b & 2c); however, ratio between peanut sIgE r Ara h2 and peanut sIgE at baseline was 0.8 (SD=0.5) in the effective group and 0.6 (SD=0.3) in the non-effective group ($p=0.040$).

In multivariate analysis, having a co-allergy to anacardiaceae appeared to be the only predictive factor of pOIT efficacy (OR=6.3 [1.5-25.8]; $p=0.012$) (Table 3).

Clinical definition of efficacy

Among the 139 children included, 39 children (28.1%) underwent a peanut OFC in order to evaluate clinical efficacy of pOIT. Out of them, 31 (79.5%) had a negative OFC up to 3.9g peanut protein. There was no difference for age, gender, atopic comorbidities, including another FA (Table 4). At baseline we did not find any difference for SPT, sIgE r Ara h2 and r Ara h3 but the mean level of sIgE r Ara h1 at baseline was lower in the effective group and the analysis of sIgE r Ara h1 in classes revealed a significantly lower level of sIgE rAra h1 (below 5 kU/L) at baseline in the effective group ($p=0.049$). We could not perform multivariate analysis due to the small number of children who underwent a peanut OFC.

Adverse events during build-up phase and pOIT efficacy

Regarding the immunological definition, there was at least one reaction during the build-up phase in 40% of children in the non-effective group against 33% in the effective group ($p=0.428$). Regarding the clinical definition, 75% of the children had at least one reaction during the build-up phase in the non-effective group against 71% in the effective group ($p=1$). There was no association between allergic reaction during build-up phase and long-term efficacy.

DISCUSSION

Among the 139 children included, 38.8% showed an immunological efficacy after 18 months of OIT. Out of the 39 children who underwent a final OFC, 79.5% had a negative OFC up to 3.9g of peanut protein.

Regarding the evolution of SPT, we found a decrease after 18 months of pOIT. This evolution was also found by Narisety et al with a significant decrease of SPT from 5.8 mm at baseline to 0 mm after 12 months of OIT (8). There was an initial increase of sIgE followed by a decrease at 18 months and a sIgG4 increase. Vickery et al (9) found also the same evolution for sIgE and sIgG4 in a younger and smaller population.

We consider an immunological definition for efficacy because in protocols established by Moneret-Vautrin et al, final OFC were performed only when sIgE to peanut were under or equal to 5 kU/L, and sometimes many years after the initiation of pOIT. Immunological effect of pOIT (especially on sIgE r Ara h2) is a way to evaluate treatment efficacy. sIgE r Ara h2 are known to be specific of severe PA so its decrease during pOIT might be a good marker of efficacy. Kukkonen et al showed that sIgE r Ara h2 and r Ara h6 were the best predictors for moderate-to-severe PA (14). According to Peeters et al, sIgE r Ara h2 and r Ara h6 reveals a higher allergenic potency than r Ara h 1 and h 3 in vivo (15). We did not analysed sIgE r Ara h6 because, at the time of our study, sIgE r Ara h6 assay was not marketed. sIgE r Ara h 8 and 9 assays were not analyzed because of its strong link with pollen allergy and seasonal variability (16).

Regarding atopic comorbidities, co-allergy to anacardiaceae seems to be a predictive factor of immunological efficacy. In our study, it was the most frequent allergy associated to PA (18%) and in a large population of children allergic to cashew nut, PA was the most frequent associated allergy (36.2%)(17). In MIRABEL study, three phenotypes of peanut-allergic/sensitized were identified, proving that PA is a heterogeneous disease (18). The first phenotype is severe PA with little allergic multi-morbidity, the second one severe PA with frequent allergic multi-morbidity and the third one a mild peanut-allergic/sensitized phenotype. In light of these different peanut-allergic phenotypes, pOIT efficacy could differ according to comorbidities, and maybe children with an associated anacardiaceae allergy are more incline to an effective OIT.

Regarding the association between initial peanut sensitization and efficacy, lower baseline level of sIgE r Ara h1 and r Ara h3 were associated with efficacy, which is concordant with the results of Vickery et al but we found a higher ratio of sIgE r Ara h2 and peanut sIgE at baseline in the effective group. This might be due to the definition of immunological efficacy based on sIgE r Ara h2 but this could also mean that a phenotype with a higher ratio of sIgE r Ara h2 and peanut sIgE at baseline is a favorable profile for effective OIT. It could be

interesting to analyze our population in different clusters to find out which phenotype had more chance to benefit from pOIT.

According to clinical definition, we also found a lower baseline level of sIgE r Ara h1 in the effective group. Kukkonen et al showed that among patients polysensitized to sIgE r Ara h1, rAra h2 and r Ara h3, severity score was higher than in those only sensitized to sIgE r Ara h2 (14). This lower sIgE rAra h1 level at baseline in the effective group could be explained by a less severe phenotype of allergic patient. Whereas Vickery et al suggests that acting in pre-school children could disrupts PA and enhances outcomes due to low sIgE level of immune plasticity (9), we did not find any association between age and pOIT efficacy.

Finally, in our study, 85.6% of the children were able to eat at least 522mg of peanut protein every day at the end of the build-up phase, increasing for all of them their threshold dose. This has surely an impact on the quality of life (QoL) of the children and their caregivers. According to Greenhawt et al., pOIT would improve their QoL because of less concern about the consequences of reaction and more freedom to resume certain activities (19). Another important point is that there is no association between allergic reaction during the build-up phase and pOIT efficacy. This could reassure the child and his family in case of adverse event during the build-up phase.

pOIT efficacy is difficult to define because there is several goals. The first one is to increase threshold dose, second it is to allow the consumption of a protective dose and the final one is to induce a complete desensitization or “sustain unresponsiveness”.

In the light of those results, more study should be pursued to improve the definition of pOIT efficacy, the follow-up needed and the minimal maintenance dose in order to standardize this treatment. Prospective studies in a large sample of children with standardized protocol are mandatory in order to determinate a phenotype of patient more inclined to be high responder to pOIT.

- 278 1. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, Perry TT, Kemper A, Steele P, et al. A
279 randomized controlled study of peanut oral immunotherapy (OIT): clinical desensitization and
280 modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;127(3):654–60.
- 281 2. Sicherer SH, Furlong TJ, Maes HH, Desnick RJ, Sampson HA, Gelb BD. Genetics of
282 peanut allergy: A twin study. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Jul 1;106(1, Part 1):53–6.
- 283 3. Pajno GB, Fernandez- Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro- Lozano M, et
284 al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*.
285 73(4):799–815.
- 286 4. Avery NJ, King RM, Knight S, Hourihane JO. Assessment of quality of life in children
287 with peanut allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 14(5):378–82.
- 288 5. Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA.
289 The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Feb;107(2):367–74.
- 290 6. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez- Rivas M, Muraro A, et al.
291 Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-
292 analysis. *Allergy*. 72(8):1133–47.
- 293 7. Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, et al. Clinical efficacy
294 and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009
295 Aug;124(2):292-300.e97.
- 296 8. Narisety SD, Frischmeyer-Guerrero PA, Keet CA, Gorelik M, Schroeder J, Hamilton
297 RG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sublingual versus
298 oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015
299 May;135(5):1275-1282.e6.
- 300 9. Vickery BP, Berglund JP, Burk CM, Fine JP, Kim EH, Kim JI, et al. Early oral
301 immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *J Allergy*
302 *Clin Immunol*. 2017 Jan;139(1):173-181.e8.
- 303 10. Moneret-Vautrin D-A, Petit N, Parisot L, Dumont P, Morisset M, Beaudouin E, et al.
304 Efficacité et sécurité des protocoles de tolérance à l'arachide (immunothérapie orale). Étude
305 pilote sur 51 patients. *Rev Fr Allergol*. 2010 Sep;50(5):434–42.

11. Astier C, Morisset M, Roitel O, Codreanu F, Jacquenet S, Franck P, et al. Predictive value of skin prick tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jul;118(1):250–6.
12. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, Burks AW, Wood RA. The natural progression of peanut allergy: Resolution and the possibility of recurrence. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Jul 1;112(1):183–9.
13. Moneret-Vautrin DA, Beaudouin E, Renaudin J-M, Nguyen VM, Picaud J, Codreanu F, et al. Immunothérapie orale à l'arachide et gestion du risque : aspects méthodologiques. *Rev Fr Allergol*. 2014 Sep 1;54(5):356–63.
14. Kukkonen AK, Pelkonen AS, Mäkinen-Kiljunen S, Voutilainen H, Mäkelä MJ. Ara h 2 and Ara 6 are the best predictors of severe peanut allergy: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy*. 2015 Oct;70(10):1239–45.
15. Peeters K a. BM, Koppelman SJ, van Hoffen E, van der Tas CWH, den Hartog Jager CF, Penninks AH, et al. Does skin prick test reactivity to purified allergens correlate with clinical severity of peanut allergy? *Clin Exp Allergy*. 2007 Jan;37(1):108–15.
16. Lieberman JA, Glaumann S, Batelson S, Borres MP, Sampson HA, Nilsson C. The utility of peanut components in the diagnosis of IgE-mediated peanut allergy among distinct populations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013 Jan;1(1):75–82.
17. Predictive factors of severe allergy to cashew nut in children Delahaye C., Pelletier F., Luc A., Dumond P., Schweitzer C., Beaudouin E., Divaret-Chauveau A. Submitted to *Pediatr Allergy Immunol*
18. Just J, Elegbede CF, Deschildre A, Bousquet J, Moneret-Vautrin DA, Crepet A, et al. Three peanut-allergic/sensitized phenotypes with gender difference. *Clin Exp Allergy*. 2016 Dec;46(12):1596–604.
19. Greenhawt M, Marsh R, Gilbert H, Sicherer S, DunnGalvin A, Matlock D. Understanding caregiver goals, benefits, and acceptable risks of peanut allergy therapies. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 Jun 27;

Table 1: Characteristic of population at baseline and according to immunological definition of efficacy.

	Total N= 139			Efficacy N=54 (38.8%)			Inefficacy N=85 (61.2%)			p**
	N	%/mean	SD*	N	%/mean	SD*	N	%/mean	SD*	
Age (years)										0.346
[0 ; 6]	26	18.7		12	22.2		14	16.5		
]6; 12]	70	50.4		29	53.7		41	48.2		
]12; 18]	43	30.9		13	24.1		30	35.3		
Gender										0.247
Boys	78	56.1		27	50.0		51	60.0		
Girls	51	43.9		27	50.0		34	40.0		
Atopic Dermatitis										0.278
No	80	57.6		28	51.9		52	61.2		
Yes	59	42.4		26	48.1		33	38.8		
Asthma										0.978
No	59	42.4		23	42.6		36	42.4		
Yes	80	57.6		31	57.4		49	57.6		
Rhino-conjunctivitis										0.131
No	88	63.3		30	55.6		58	68.2		
Yes	51	36.7		24	44.4		27	31.8		
Another food allergy										0.149
No	75	54.0		25	46.3		50	58.8		
Yes	64	46.0		29	53.7		35	41.2		
Tree nuts allergy										0.012
No	106	76.3		35	64.8		71	83.5		
Yes	33	23.7		19	35.2		14	16.5		
Anacardiaceae allergy										0.017
No	114	82.0		39	72.2		75	88.2		
Yes	25	18.0		15	27.8		10	11.8		
Another legume allergy										0.045
No	124	89.9		52	96.3		72	85.7		
Yes	14	10.1		2	3.7		12	14.3		
Threshold dose at the initial OFC (mg of protein)										0.716
124	211.5	305.3		47	211.8	309.9	77	211.4	304.5	
Peanut SPT (mm)										0.814
131	10.1	4.9		53	10.0	5.0	78	10.2	4.9	
Peanut sIgE (kU/l)										0.185
86	72.2	126.1		31	58.4	126.0	55	79.6	142.1	
sIgE r Ara h1 (kU/l)										0.004
125	25.2	50.9		45	16.5	44.0	80	30.0	54.0	
sIgE r Ara h2 (kU/l)										0.068
139	45.1	82.5		54	36.7	65.7	85	50.5	91.6	
sIgE r Ara h3 (kU/l)										0.010
124	10.2	23.6		44	5.4	18.1	80	12.9	25.9	
Peanut sIgG4 (kU/l)										0.965
39	3.1	5.0		15	3.9	7.5	24	2.5	2.3	

* Standard Deviation

** Chi-square test or Fisher's exact test for qualitative variables, Student's t-test for quantitative variables. Bold face value: p < 0.05

Table 2: Evolution of peanut SPT, sIgE and sIgG4 from baseline to 6 months of maintenance.

	Baseline		3 months BU		6 months BU		9 months BU		12 months BU		6 months MT	
	Mean	SD*	Mean	SD*	Mean	SD*	Mean	SD*	Mean	SD*	Mean	SD*
Native SPT (mm)	10.1	4.9	7.7	4.3	7	4.1	7.3	4.2	6.1	3.1	6.0	3.6
Peanut sIgE (kU/l)	72.0	136.1	159.2	437.2	136.2	307.5	132.0	359.0	154.0	443.8	97.0	362.9
sIgE r Ara h1 (kU/l)	25.2	50.9	43.1	93.6	47.8	97.9	49.0	96.5	65.0	194.9	38.9	149.6
sIgE r Ara h2 (kU/l)	45.1	82.5	67.8	114.4	64.3	96.5	60.7	96.8	59.2	98.0	35.9	85.8
sIgE r Ara h3 (kU/l)	10.2	23.6	20.1	59.1	20.0	53.8	19.1	53.3	20.3	55.8	13.5	54.3
Peanut sIgG4 (mg/l)	3.1	5.0	1.7	2.1	1.6	2.3	3.1	3.9	4.1	4.5	6.4	9.8
sIgG4 r Ara h1 (mg/l)	3.4	2.3	2.8	2.4	0.2	0.5	3.1	2.3	2.9	2.8	1.2	3.5
sIgG4 r Ara h2 (mg/l)	3.5	4.7	2.9	3.6	0.8	1.7	2.1	2.7	2.6	3.0	3.4	6.0
sIgG4 r Ara h3 (mg/l)	3.1	2.4	2.9	2.4	0.2	0.5	2.8	2.2	2.9	2.3	3.0	7.4

* Standard Deviation

BU: Build-up phase

MT: Maintenance phase

Table 3: Predictive factors of OIT efficacy according the immunological definition

	N	Efficacy		Bivariate regression			Multivariate regression		
		n	%	Odds ratio	CI* 95%		Odds ratio	CI* 95%	
					Inf*	Sup*		Inf*	Sup*
Age (year)									
[0;6]	20	8	40.0	1			1		
]6;12]	46	22	47.8	1.4	0.5	4.0	3.7	0.9	15.2
]12;18]	30	9	30.0	0.6	0.2	2.1	1.4	0.3	6.4
Gender									
Boy	56	21	37.5	1			1		
Girl	40	18	45.0	1.4	0.6	3.1	1.6	0.6	4.0
Asthma									
Yes	54	21	38.9	0.8	0.4	1.9			
Atopic Dermatitis									
Yes	43	19	44.2	1.3	0.6	3.0			
Rhino-conjunctivitis									
Yes	35	19	54.3	2.4	1.0	5.7			
Another food allergy									
Yes	43	19	44.2	1.3	0.6	3.0			
Anacardiaceae allergy									
Yes	17	11	64.7	3.3	1.1	10.0	6.3	1.5	25.8
Peanut SPT (baseline)									
≥ 8 mm	63	27	42.9	1.0	0.4	2.5			
Peanut sIgE (baseline)									
[0; 5kU/l]	16	7	43.8	1					
]5; 50kU/l]	23	10	43.5	1.0	0.3	3.6			
]50; 100kU/l [	8	1	12.5	0.2	0.0	1.9			
≥ 100kU/l	10	3	30.0	0.6	0.1	2.9			
sIgE rAra h1 (baseline)									
[0; 5kU/l]	52	26	50.0	1					
]5; 50kU/l]	21	5	23.8	0.3	0.1	1.0			
]50; 100kU/l [	6	2	33.3	0.5	0.1	3.0			
≥ 100kU/l	8	1	12.5	0.1	0.0	1.2			
sIgE rAra h2 (baseline)									
[0; 5kU/l]	31	18	58.1	1					
]5; 50kU/l]	35	12	34.3	0.4	0.1	1.0			
]50; 100kU/l [	13	5	38.5	0.5	0.1	1.7			
≥ 100kU/l	17	4	23.5	0.2	0.1	0.8			
sIgE rAra h3 (baseline)									
[0; 5kU/l]	63	27	42.9	1					
]5; 50kU/l]	17	5	29.4	0.6	0.2	1.8			
]50; 100kU/l [	5	0	0.0	0.0	0.0	NA**			
≥ 100kU/l	2	1	50.0	1.3	0.1	22.3			

*: Confidence Interval. Inf: Inferior. Sup: Superior

**: Bold face value : p<0.05

Table 4: Characteristic of 39 children who underwent an OFC at baseline and according to clinical definition of efficacy

	Total N= 39			Non effective N= 8 (20.5%)			Effective N= 31 (79.5%)			p**
	N	%/mean	SD*	N	%/mean	SD*	N	%/mean	SD*	
Age (years)										0.682
[0;6]	11	28.2		1	12.5		10	32.3		
]6;12]	17	43.6		4	50.0		13	41.9		
]12;18]	11	28.2		3	37.5		8	25.8		
Gender										0.452
Boys	24	61.5		4	50.0		20	64.5		
Girls	15	38.5		4	50.0		11	35.5		
Atopic Dermatitis										0.178
No	21	53.8		6	75.0		15	48.4		
Yes	18	46.2		2	25.0		16	51.6		
Asthma										0.380
No	24	61.5		6	75.0		18	58.1		
Yes	15	38.5		2	25.0		13	41.9		
Rhino-conjunctivitis										0.692
No	27	69.2		6	75.0		21	67.7		
Yes	12	30.8		2	25.0		10	32.3		
Another food allergy										0.950
No	24	61.5		5	62.5		19	61.3		
Yes	15	38.5		3	37.5		12	38.7		
Tree nuts allergy										0.724
No	31	79.5		6	75.0		25	80.6		
Yes	8	20.5		2	25.0		6	19.4		
Anacardiaceae allergy										0.248
No	34	87.2		6	75.0		28	90.3		
Yes	5	12.8		2	25.0		3	9.7		
Another legume allergy										0.607
No	38	97.4		8	100.0		30	96.8		
Yes	1	2.6		0	0.0		1	3.2		
Threshold dose at the initial OFC (mg of protein)										0.839
	37	479.3	519.9	8	418.6	395.1	29	496.2	554.2	
Peanut SPT (mm)										0.285
	34	10.2	5.7	8	12.1	7.7	26	9.6	4.9	
Peanut sIgE (kU/l)										0.618
	21	14.9	26.3	6	22.3	30.4	15	12	25	
sIgE r Ara h1 (kU/l)										0.544
	32	2.7	7.1	68	5.3	9.0	24	1.8	6.4	
sIgE r Ara h2 (kU/l)										0.482
	34	12.9	26.2	8	11.9	14.8	26	13.2	29.1	
sIgE r Ara h3 (kU/l)										0.511
	30	1.8	6.0	8	2.1	5.4	22	1.7	6.3	
Peanut sIgG4 (kU/l)										.
	9	6.2	9.2	0	.	.	9	6.2	9.2	

* Standard Deviation

** Chi-square test or Fisher's exact test for qualitative variables, Student's t-test for quantitative variables.

Fig 1 : Flow chart

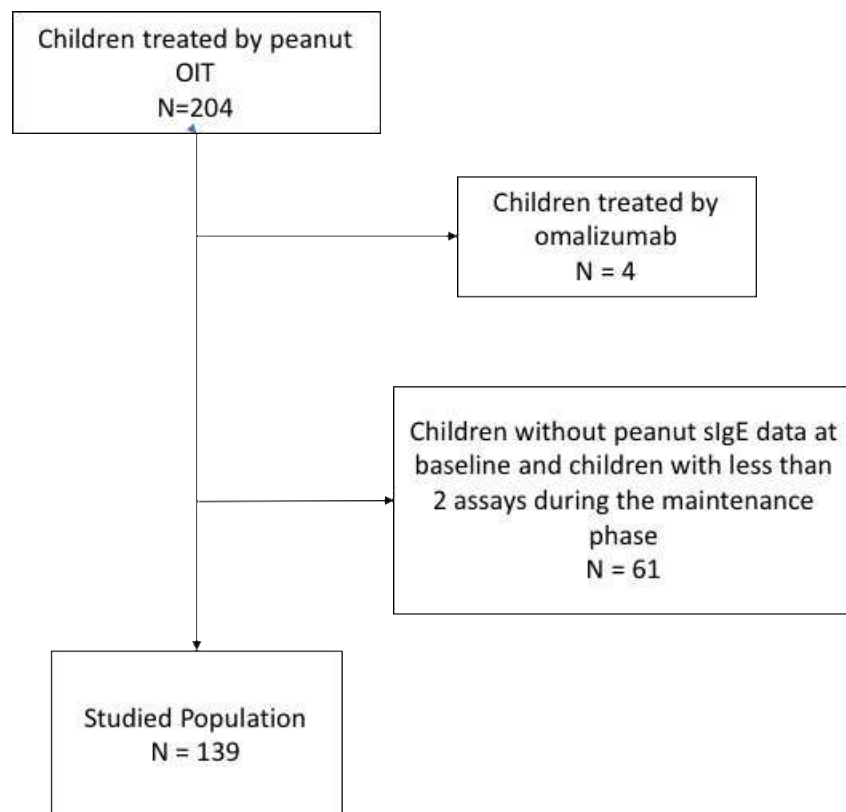


Fig 2: Peanut sensitization at baseline according to immunological efficacy (Peanut SPT/histamin (A), slgE r Ara h2 (B) and slgG4 r Ara h2 (C)).

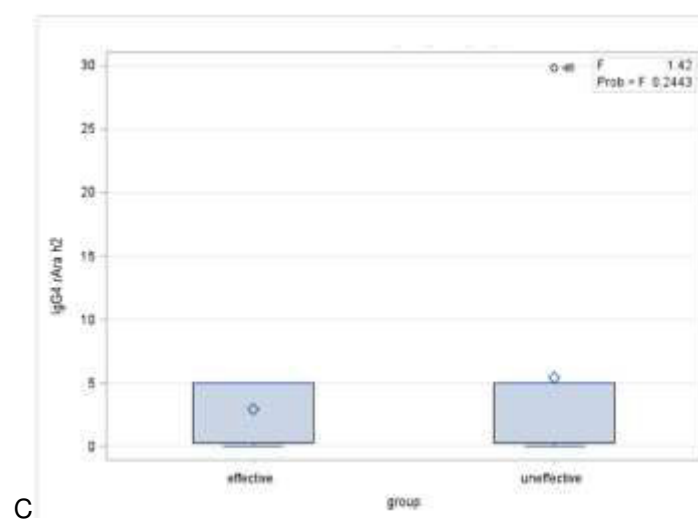
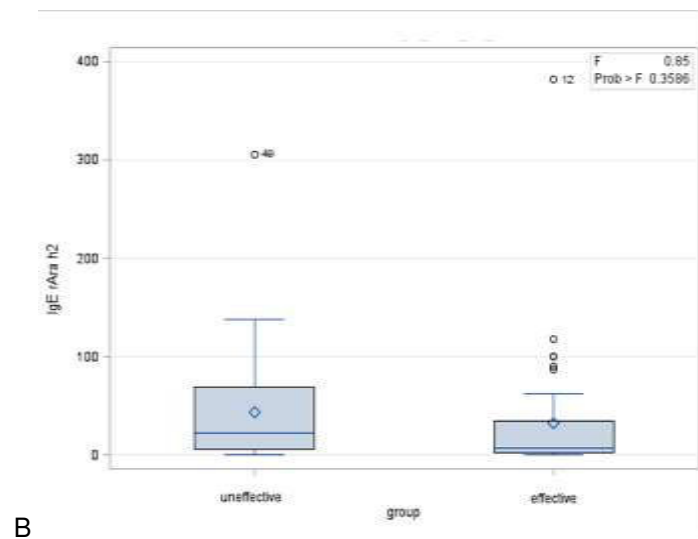
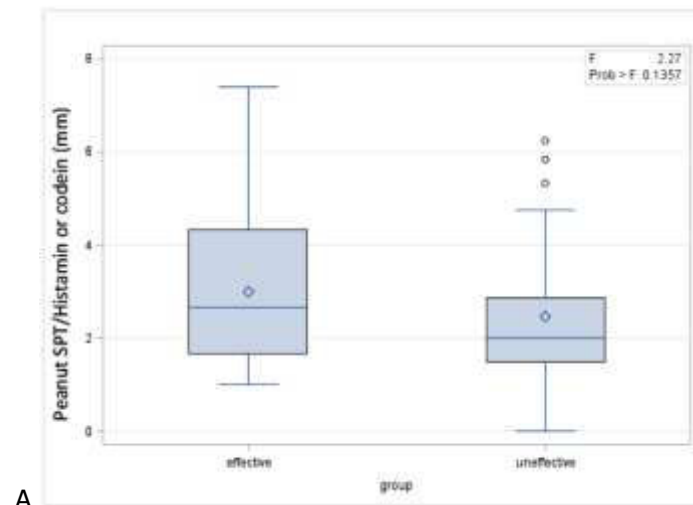
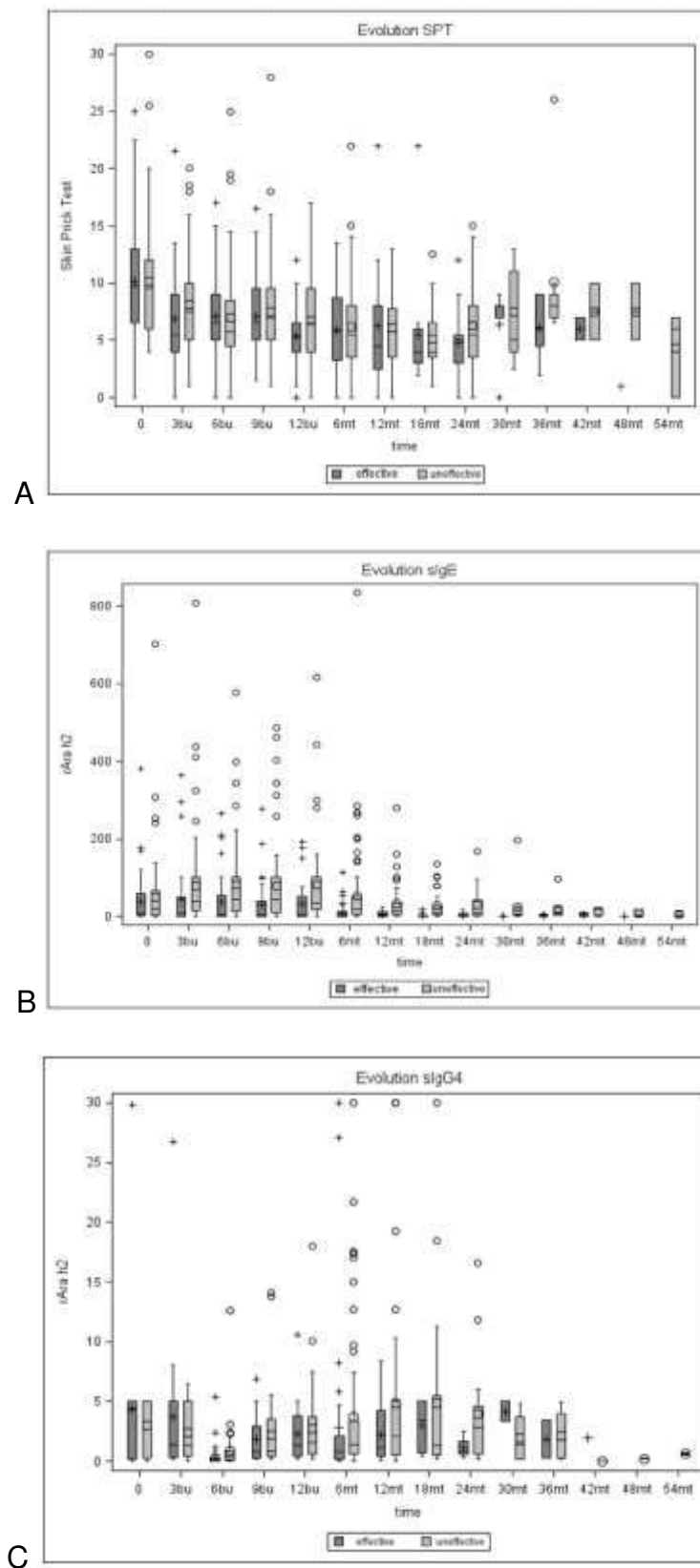


Fig S1: Peanut SPT (A), sIgE r Ara h2 (B) and sIgG4 r Ara h2 (C) evolution during peanut OIT and according to the immunological definition (bu: build-up phase ; mt: maintenance phase)



Conclusion

Parmi les 139 patients inclus, l'immunothérapie orale à l'arachide était efficace sur le plan immunologique pour 38,8% d'entre eux après 18 mois d'immunothérapie. A la fin de la phase d'augmentation des doses, 85,6% des enfants toléraient quotidiennement la dose de 522mg de protéines d'arachide. Un test de provocation orale (TPO) à l'arachide a été réalisé chez 39 patients à la dose cumulée totale de 3,9g d'arachide. Ce test était négatif chez 79,5% d'entre eux, témoignant d'une absence de réponse prolongée à l'arachide (« sustained unresponsiveness »). La définition de l'efficacité de l'immunothérapie est complexe car le but de l'immunothérapie orale peut varier : augmentation du seuil réactogène/tolérologène, diminution de la sensibilisation cutanée et IgE, tolérance de l'arachide quelle que soit la quantité, à court terme, à long terme. Dans notre étude, nous avons choisi d'analyser l'efficacité selon deux définitions : une définition immunologique selon la diminution de la sensibilisation IgE et une définition clinique selon le résultat du test de provocation orale final.

Le choix d'une définition immunologique de l'efficacité de l'immunothérapie est en partie due aux critères sur lesquels nous proposons la réévaluation par un TPO final. Selon le protocole de Moneret-Vautrin et al (46), sur lequel notre étude est basée, le TPO final est proposé si le taux d'IgE spécifiques à l'arachide est inférieur à 5 kU/L. L'évolution des IgE spécifiques de l'arachide ont donc toute leur importance dans la décision de réalisation du TPO et donc de l'évaluation de l'efficacité clinique de l'immunothérapie. L'efficacité immunologique est définie par une diminution de plus de la moitié du taux d'IgE spécifiques r Ara h2 à 18 mois de protocole par rapport au taux initial. Le choix de définir l'efficacité immunologique sur les IgE spécifiques rAra h2 plutôt que sur les IgE spécifiques arachide est en lien avec de nombreuses

données sur la spécificité de ces IgE spécifiques r Ara h2. Kukkonen et al, ont mis en évidence une sensibilité des IgE spécifiques r Ara h2 et r Ara h6 de 100% pour le diagnostic d'allergie à l'arachide chez les enfants âgés de 6 à 18 ans. Ils ont aussi mis en évidence une spécificité de 100% d'avoir une allergie moyenne à sévère si l'enfant présentait une co-sensibilisation à r Ara h1, h2 et h3 (47). A l'aide d'une courbe ROC, ils ont étudié la sensibilité et la spécificité de chaque recombinant dans le diagnostic de l'allergie à l'arachide (Fig. 9). Les recombinants r Ara h8 et r Ara h9 sont les moins spécifiques. En effet, r Ara h8 est associé à l'allergie croisée avec les pollens de bouleau. Dans les régions avec une forte prévalence de l'allergie aux pollens de bouleau, le taux d'IgE spécifiques r Ara h8 n'apporte pas de valeur ajoutée au diagnostic d'allergie à l'arachide (48). Dans l'étude de Kukkonen et al., la sensibilisation à r Ara h9 était rare et n'était pas associée à des symptômes allergiques.

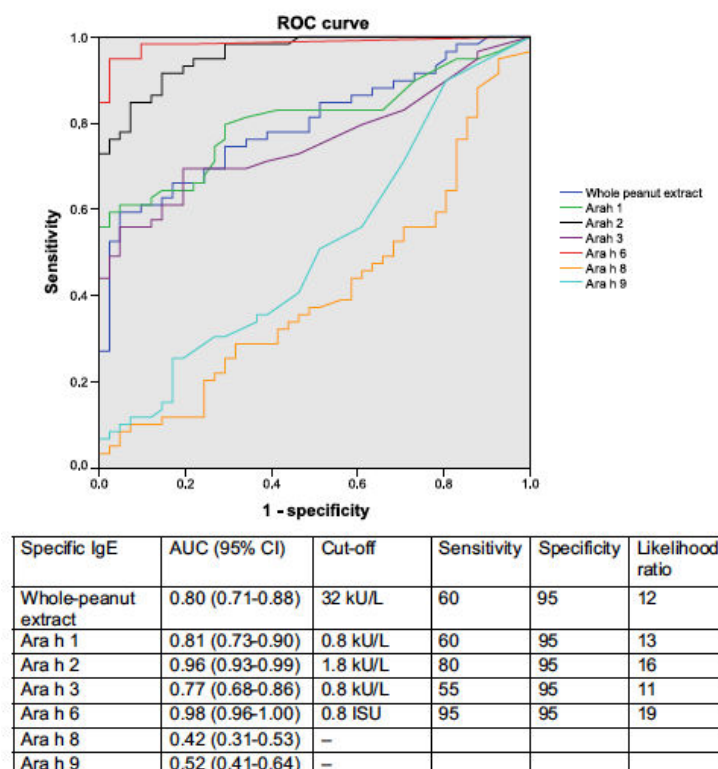


Fig. 9 : Courbe ROC et seuils pour les allergies à l'arachide modérées à sévères (47)

Concernant l'évolution des prick-tests durant l'immunothérapie, ils ont tendance à diminuer dans notre étude, et les IgE spécifiques connaissent d'abord une augmentation puis une diminution progressive tout au long de l'immunothérapie. Cette évolution est retrouvée dans plusieurs études portant sur l'immunothérapie à l'arachide, qu'elle soit réalisée par voie orale ou sublinguale. L'immunothérapie impacte aussi la sensibilisation cutanée.

Dans notre étude, il apparaît qu'une co-allergie aux anacardiacées (comprenant la noix de cajou et la pistache) est un facteur prédictif d'efficacité de l'immunothérapie orale à l'arachide. L'allergie à la noix de cajou est de plus en plus fréquente et elle est tout aussi sévère que l'allergie à l'arachide (49). Environ 1/3 des enfants allergiques à la noix de cajou sont aussi allergiques à l'arachide (50). De plus, en analyse univariée les patients ayant une efficacité clinique avaient un taux plus bas d'IgE spécifiques r Ara h1 par rapport au groupe inefficace ($p = 0.049$). En ce qui concerne la définition immunologique, les patients présentant une efficacité avait un ratio IgE spécifiques r Ara h2 initiaux/IgE spécifiques totaux initiaux plus grand que le groupe ne montrant pas d'efficacité ($p = 0.040$). Ce résultat est surement lié à notre définition immunologique. Cependant l'allergie à l'arachide est une pathologie hétérogène et comme Just et al l'ont montré il existe plusieurs phénotypes d'allergie à l'arachide. Dans cette étude, trois phénotypes ont été mis en évidence : un phénotype d'allergie sévère mais avec peu de comorbidités atopiques, un phénotype d'allergie sévère à l'arachide avec de multiples comorbidités atopiques, et enfin un phénotype d'allergie modérée à l'arachide associée à de multiples sensibilisations allergiques (51).

Vickery et al ont étudié l'efficacité d'une immunothérapie orale à l'arachide chez des enfants sensibilisés ou allergiques à l'arachide âgés de 9 à 36 mois (44). Ils expliquent le choix de cette tranche d'âge par le fait que le système immunitaire serait moins mature et donc plus réactif, plus susceptible d'évoluer, assurant une réponse plus importante à une immunothérapie. Notre population incluant des enfants jusqu'à l'âge de 18 ans, nous avons choisi de différencier trois populations : les enfants d'âge préscolaire, les enfants d'âge scolaire et les adolescents. Ce choix est dû au fait que les enfants d'âge préscolaire correspondent à la population de très jeunes enfants avec un système immunitaire moins mature. Ensuite, nous avons souhaité différencier les enfants d'âge scolaire des adolescents car certaines études suggèrent que l'immunothérapie orale serait moins efficace après la puberté et qu'il s'agit d'une période de la vie où l'observance des traitements est plus faible. Il serait intéressant d'analyser les données en comparant les enfants en âge préscolaire aux enfants plus grands (âge scolaire et adolescents) afin de vérifier les données de Vickery et al.

L'immunothérapie orale devient un traitement clé des allergies alimentaires, elle permet aux patients d'induire une tolérance et d'augmenter considérablement le seuil de réaction allergique. Dans notre étude, 85,6% de nos patients étaient capables de manger 2g d'arachide par jour sans réaction allergique (environ 4 cacahuètes). C'est en ce sens que l'immunothérapie orale apporte un réel avantage par rapport au traitement classique qui était basé sur l'éviction alimentaire. Récemment, Greenhawt et al ont réalisé une étude pour comprendre le but, les bénéfices et les risques pris qui entrent en compte dans la prise de décision d'un traitement par immunothérapie orale ou épicutanée à l'arachide. Dans cette étude, les parents expliquent qu'ils savent que le premier but de l'immunothérapie est

d'augmenter le seuil de réaction de leur enfant et donc de le protéger des doses pouvant être cachées dans l'alimentation de tous les jours. Par l'immunothérapie, qu'elle soit orale ou épicutanée, ils espèrent obtenir une protection contre les réactions allergiques sévères en cas d'ingestion accidentelle mais aussi permettre à leur enfant par exemple de manger à côté d'un de ses camarades à la cantine sans craindre une réaction allergique. Cependant, les parents expriment bien qu'ils pensent que leur vigilance et leur stratégie d'éviction ne changeront pas mais que leur perception de la sécurité pourra être modifiée grâce au traitement. Nous pouvons donc attendre une amélioration de leur qualité de vie, ils pourront se permettre de faire des choses qu'ils s'interdisaient auparavant du fait de l'allergie de leurs enfants (comme prendre l'avion...) (52). Il est donc primordial, pour diminuer le risque anaphylactique et améliorer la qualité de vie des enfants allergiques à l'arachide, que la recherche dans la voie de l'immunothérapie soit poursuivie.

Perspectives

Plusieurs laboratoires sont actuellement en train d'élaborer des traitements plus standardisés (37), cela permettrait d'uniformiser les pratiques et de réaliser des études à plus grandes échelles. L'immunothérapie orale reste actuellement le traitement le plus efficace afin de pouvoir induire une tolérance. Cependant il reste encore à réaliser des études prospectives sur des effectifs plus importants et à plus long terme pour évaluer si la « sustain unresponsiveness » persiste même plusieurs années après une immunothérapie ainsi que pour établir les doses d'entretien nécessaires pour maintenir cette tolérance acquise.

Bibliographie

1. Bidat E. Allergie alimentaire de l'enfant. Arch Pédiatrie. 2006;13(10):1349–1353.
2. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The Asthma Epidemic. N Engl J Med. 23 nov 2006;355(21):2226-35.
3. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. BMJ. 18 nov 1989;299(6710):1259-60.
4. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the “hygiene hypothesis”. :9.
5. Ege MJ, Mayer M, Normand A-C, Genuneit J, Cookson WOCM, Braun-Fahrlander C, et al. Exposure to Environmental Microorganisms and Childhood Asthma. N Engl J Med. 24 févr 2011;364(8):701-9.
6. Roduit C, Wohlgensinger J, Frei R, Bitter S, Bieli C, Loeliger S, et al. Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. janv 2011;127(1):179-185.e1.
7. Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? Science. 24 déc 2010;330(6012):1768-73.
8. Frei R, Lauener RP, Cramer R, O'Mahony L. Microbiota and dietary interactions - an update to the hygiene hypothesis? Allergy. avr 2012;67(4):451-61.
9. Roduit C, Frei R, Depner M, Schaub B, Loss G, Genuneit J, et al. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. J Allergy Clin Immunol. avr 2014;133(4):1056-1064.e7.
10. Koplin JJ, Mills ENC, Allen KJ. Epidemiology of food allergy and food-induced anaphylaxis: is there really a Western world epidemic? Allergy Clin Immunol. oct 2015;15(5):409-16.
11. du Toit G, Sayre PH, Roberts G, Lawson K, Sever ML, Bahnson HT, et al. Allergen specificity of early peanut consumption and effect on development of allergic disease in the Learning Early About Peanut Allergy study cohort. J Allergy Clin Immunol. 31 oct 2017;
12. Toit GD, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy. N Engl J Med. 26 févr 2015;372(9):803-13.
13. Sicherer SH, Bock SA, Zeiger RS. Implications of the “Consensus Communication on Early Peanut Introduction in the Prevention of Peanut Allergy in High-Risk Infants” for Allergists, Primary Care Physicians, Patients, and Society. J Allergy Clin Immunol Pract. sept 2015;3(5):649-51.

14. Fleischer DM, Sicherer S, Greenhawt M, Campbell D, Chan E, Muraro A, et al. Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants. *J Allergy Clin Immunol.* août 2015;136(2):258-61.
15. Le guide pour les parents d'enfants de 0 à 3 ans. Programme National Nutrition Santé. www.mangerbouger.fr
16. Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, Eckers N, Nitsche O, Schramm D, et al. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatr Allergy Immunol.* août 2015;26(5):431-7.
17. Hourihane JO, Dean TP, Warner JO. Peanut allergy in relation to heredity, maternal diet, and other atopic diseases: results of a questionnaire survey, skin prick testing, and food challenges. *BMJ.* 31 août 1996;313(7056):518-21.
18. Sicherer SH, Furlong TJ, Maes HH, Desnick RJ, Sampson HA, Gelb BD. Genetics of peanut allergy: A twin study. *J Allergy Clin Immunol.* 1 juill 2000;106(1, Part 1):53-6.
19. Du Toit G, Sampson HA, Plaut M, Burks AW, Akdis CA, Lack G. Food allergy: Update on prevention and tolerance. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2018;141(1):30-40.
20. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors Associated with the Development of Peanut Allergy in Childhood. *N Engl J Med.* 13 mars 2003;348(11):977-85.
21. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2016;137(4):1128-1137.e1.
22. Renaudin J-M, Beaumont P, Sabouraud D, Dumond P, Liabeuf V, Tscheiller S, et al. Anaphylaxie alimentaire sévère : données recueillies par le Réseau d'Allergo-Vigilance ® (2002–2017) et allergènes émergents. *Rev Fr Allergol.* nov 2017;57(7):e3-7.
23. Burks AW. Peanut allergy. *The Lancet.* 3 mai 2008;371(9623):1538-46.
24. Lopes de Oliveira LC, Aderhold M, Brill M, Schulz G, Rolinck-Werninghaus C, Clare Mills EN, et al. The value of specific IgE to peanut and its component Ara h 2 in the diagnosis of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* août 2013;1(4):394-8.
25. Niggemann B, Beyer K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* oct 2007;45(4):399-404.
26. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1 mai 2004;113(5):805-19.
27. Cabanillas B, Jappe U, Novak N. Allergy to Peanut, Soybean, and Other Legumes: Recent Advances in Allergen Characterization, Stability to Processing and IgE Cross-Reactivity. *Mol Nutr Food Res.* 1 janv 2018;62(1):1700446.

28. Vereda A, van Hage M, Ahlstedt S, Ibañez MD, Cuesta-Herranz J, van Odijk J, et al. Peanut allergy: Clinical and immunologic differences among patients from 3 different geographic regions. *J Allergy Clin Immunol*. 1 mars 2011;127(3):603-7.
29. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy*. 1 avr 2005;60(4):443-51.
30. Avery NJ, King RM, Knight S, Hourihane JO. Assessment of quality of life in children with peanut allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 14(5):378-82.
31. Nozawa A, Okamoto Y, Movérare R, Borres MP, Kurihara K. Monitoring Ara h 1, 2 and 3-sIgE and sIgG4 antibodies in peanut allergic children receiving oral rush immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol*. 1 juin 2014;25(4):323-8.
32. Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad RW, et al. Oral Immunotherapy for Treatment of Egg Allergy in Children. *N Engl J Med*. 19 juill 2012;367(3):233-43.
33. Peters RL, Dang TD, Allen KJ. Specific oral tolerance induction in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. déc 2016;27(8):784-94.
34. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 73(4):799-815.
35. Narisety SD, Frischmeyer-Guerrero PA, Keet CA, Gorelik M, Schroeder J, Hamilton RG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sublingual versus oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. mai 2015;135(5):1275-1282.e6.
36. Bird JA, Spergel JM, Jones SM, Rachid R, Assa'ad AH, Wang J, et al. Efficacy and Safety of AR101 in Oral Immunotherapy for Peanut Allergy: Results of ARC001, a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Clinical Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. mars 2018;6(2):476-485.e3.
37. Wang J, Sampson HA. Safety and efficacy of epicutaneous immunotherapy for food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 1 juin 2018;29(4):341-9.
38. Kobernick AK, Burks AW. Active treatment for food allergy. *Allergol Int*. 1 oct 2016;65(4):388-95.
39. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol*. mars 2011;127(3):558-73.
40. Vickery BP, Lin J, Kulis M, Fu Z, Steele PH, Jones SM, et al. Peanut oral immunotherapy modifies IgE and IgG4 responses to major peanut allergens. *J Allergy Clin Immunol*. janv 2013;131(1):128-134.e3.

41. Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. août 2009;124(2):292-300.e97.
42. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, Perry TT, Kemper A, Steele P, et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy (OIT): clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol*. mars 2011;127(3):654-60.
43. Kulis M, Vickery BP, Burks AW. Pioneering immunotherapy for food allergy: clinical outcomes and modulation of the immune response. *Immunol Res*. avr 2011;49(1-3):216-26.
44. Vickery BP, Berglund JP, Burk CM, Fine JP, Kim EH, Kim JI, et al. Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *J Allergy Clin Immunol*. janv 2017;139(1):173-181.e8.
45. Anagnostou K, Clark A, King Y, Islam S, Deighton J, Ewan P. Efficacy and safety of high-dose peanut oral immunotherapy with factors predicting outcome. *Clin Exp Allergy*. 1 sept 2011;41(9):1273-81.
46. Moneret-Vautrin DA, Beaudouin E, Renaudin J-M, Nguyen VM, Picaud J, Codreanu F, et al. Immunothérapie orale à l'arachide et gestion du risque : aspects méthodologiques. *Rev Fr Allergol*. 1 sept 2014;54(5):356-63.
47. Kukkonen AK, Pelkonen AS, Mäkinen-Kiljunen S, Voutilainen H, Mäkelä MJ. Ara h 2 and Ara 6 are the best predictors of severe peanut allergy: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy*. oct 2015;70(10):1239-45.
48. Lieberman JA, Glaumann S, Batelson S, Borres MP, Sampson HA, Nilsson C. The utility of peanut components in the diagnosis of IgE-mediated peanut allergy among distinct populations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. janv 2013;1(1):75-82.
49. Davoren M, Peake J. Cashew nut allergy is associated with a high risk of anaphylaxis. *Arch Dis Child*. 7 juin 2005;90(10):1084-5.
50. Predictive factors of severe allergy to cashew nut in children Delahaye C., Pelletier F., Luc A., Dumond P., Schweitzer C., Beaudouin E., Divaret-Chauveau A. In press Submitted to *Pediatr Allergy Immunol*.
51. Just J, Elegbede CF, Deschildre A, Bousquet J, Moneret-Vautrin DA, Crepet A, et al. Three peanut-allergic/sensitized phenotypes with gender difference. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. déc 2016;46(12):1596-604.
52. Greenhawt M, Marsh R, Gilbert H, Sicherer S, DunnGalvin A, Matlock D. Understanding caregiver goals, benefits, and acceptable risks of peanut allergy therapies. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 27 juin 2018;

VU

NANCY, le **10 septembre 2018**

NANCY, le **12 septembre 2018**

Le Président de Thèse

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Cyril SCHWEITZER

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10428

NANCY, le **1^{er} octobre 2018**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Introduction : L'allergie à l'arachide est devenue un problème de santé publique dans les pays industrialisés par sa fréquence et sa sévérité. L'immunothérapie orale (ITO) a permis de diminuer le risque de réaction létale à long terme par rapport au traitement actuel d'éviction alimentaire.

Objectif : Le but de notre étude est de décrire l'évolution des marqueurs biologiques durant l'ITO, d'évaluer l'efficacité et d'identifier des facteurs prédictifs d'efficacité.

Matériel et Méthode : Tous les enfants ayant reçu une ITO à l'arachide avant le 1^{er} septembre 2016 étaient inclus. Nous avons défini l'efficacité immunologique par une diminution des IgE r Ara h2 de plus de la moitié à 6 mois de phase de maintenance et l'efficacité clinique par un test de provocation orale (TPO) négatif à 3,9g de protéines d'arachide.

Résultats : Parmi les 139 enfants inclus, l'ITO était immunologiquement efficace chez 38,8% d'entre eux et 85,6% consommaient 522mg de protéines d'arachide par jour à la fin de la phase d'augmentation des doses. L'efficacité clinique, évaluée chez 39 enfants, était de 79,5%. Durant la première année d'ITO, il y avait une augmentation initiale des IgE spécifiques puis une diminution. Les taux initiaux d'IgE spécifiques r Ara h1 et h3 étaient significativement plus faibles dans le groupe efficace ($p=0,004$; $p=0,010$). Avoir une co-allergie aux anacardiées était un facteur prédictif d'efficacité ($OR=6,3$ [1,5-25,8]; $p=0,012$).

Conclusion : L'ITO était immunologiquement efficace dans plus d'un tiers des cas après 18 mois de traitement. Une co-allergie aux anacardiées semble être un facteur prédictif d'efficacité, ce qui soulève la question de phénotypes particuliers pour lesquels il y aurait plus de bénéfice à proposer une ITO.

TITRE EN ANGLAIS : Efficacy of peanut oral immunotherapy in children: biological markers and predictive factors

THESE : MEDECINE SPECIALISEE - ANNEE 2018

MOTS CLES : Allergie, Enfant, Arachide, Immunothérapie orale

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9 avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
