

UNIVERSITE D'ANGERS

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013

N°.....

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : PEDIATRIE

Par

Anne-Sophie ALLEAU MOREAU

Née le 22.07.1983 à Montmorency

Présentée et soutenue publiquement le : mardi 5 novembre 2013

REINTRODUCTION DE PETITES DOSES D'ARACHIDE

CHEZ L'ENFANT ALLERGIQUE

PROTOCOLE MANOE (Maitrise Allergènes NutritiOn Enfant)

Président : Monsieur le Professeur GINIES Jean-Louis

Directeur : Madame le Docteur DROUET Martine

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE D'ANGERS

| | |
|-----------------------------|---------------|
| Doyen | Pr. RICHARD |
| Vice doyen recherche | Pr. PROCACCIO |
| Vice doyen pédagogie | Pr. COUTANT |

Doyens Honoraire : Pr. BIGORGNE, Pr. EMILE, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. SAINT-ANDRÉ

Professeur Émérite : Pr. Gilles GUY, Pr. Jean-Pierre ARNAUD

Professeurs Honoraire : Pr. ACHARD, Pr. ALLAIN, Pr. ALQUIER, Pr. BASLÉ, Pr. BIGORGNE, Pr. BOASSON, Pr. BOYER, Pr. BREGEON, Pr. CARBONNELLE, Pr. CARON-POITREAU, Pr. M. CAVELLAT, Pr. COUPRIS, Pr. DAUVER, Pr. DELHUMEAU, Pr. DENIS, Pr. DUBIN, Pr. EMILE, Pr. FOURNIÉ, Pr. FRANÇOIS, Pr. FRESSINAUD, Pr. GESLIN, Pr. GROSIEUX, Pr. GUY, Pr. HUREZ, Pr. JALLET, Pr. LARGET-PIET, Pr. LARRA, Pr. LE JEUNE, Pr. LIMAL, Pr. MARCAIS, Pr. PARÉ, Pr. PENNEAU, Pr. PENNEAU-FONTBONNE, Pr. PIDHORZ, Pr. POUPLARD, Pr. RACINEUX, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. RONCERAY, Pr. SIMARD, Pr. SORET, Pr. TADEI, Pr. TRUELLE, Pr. TUCHAIS, Pr. VERRET, Pr. WARTEL

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

| | |
|------------------------------------|---|
| ABRAHAM Pierre | Physiologie |
| ASFAR Pierre | Réanimation médicale |
| AUBÉ Christophe | Radiologie et imagerie médicale |
| AUDRAN Maurice | Rhumatologie |
| AZZOUZI Abdel-Rahmène | Urologie |
| BARON Céline | Médecine générale |
| BARTHELAIX Annick | Biologie cellulaire |
| BATAILLE François-Régis | Hématologie ; Transfusion |
| BAUFRETON Christophe | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| BEAUCHET Olivier | Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement |
| BEYDON Laurent | Anesthésiologie-réanimation |
| BIZOT Pascal | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| BONNEAU Dominique | Génétique |
| BOUCHARA Jean-Philippe | Parasitologie et mycologie |
| CALÈS Paul | Gastroentérologie ; hépatologie |
| CAMPONE Mario | Cancérologie ; radiothérapie |
| CAROLI-BOSC François-Xavier | Gastroentérologie ; hépatologie |
| CHABASSE Dominique | Parasitologie et mycologie |
| CHAPPARD Daniel | Cytologie et histologie |
| COUTANT Régis | Pédiatrie |
| COUTURIER Olivier | Biophysique et Médecine nucléaire |
| DARSONVAL Vincent | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique |
| de BRUX Jean-Louis | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| DESCAMPS Philippe | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| DIQUET Bertrand | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique |
| DUVERGER Philippe | Pédopsychiatrie |
| ENON Bernard | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire |
| FANELLO Serge | Épidémiologie, économie de la santé et prévention |
| FOURNIER Henri-Dominique | Anatomie |
| FURBER Alain | Cardiologie |
| GAGNADOUX Frédéric | Pneumologie |
| GARNIER François | Médecine générale |

| | |
|----------------------------------|---|
| GARRÉ Jean-Bernard | Psychiatrie d'adultes |
| GINIÈS Jean-Louis | Pédiatrie |
| GOHIER Bénédicte | Psychiatrie |
| GRANRY Jean-Claude | Anesthésiologie-réanimation |
| GUARDIOLA Philippe | Hématologie ; transfusion |
| HAMY Antoine | Chirurgie générale |
| HUEZ Jean-François | Médecine générale |
| HUNAULT-BERGER Mathilde | Hématologie ; transfusion |
| IFRAH Norbert | Hématologie ; transfusion |
| JEANNIN Pascale | Immunologie |
| JOLY-GUILLOU Marie-Laure | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| LACCOURREYE Laurent | Oto-rhino-laryngologie |
| LASOCKI Sigismond | Anesthésiologie-réanimation |
| LAUMONIER Frédéric | Chirurgie infantile |
| LE JEUNE Jean-Jacques | Biophysique et médecine nucléaire |
| LEFTHÉRIOTIS Georges | Physiologie |
| LEGRAND Erick | Rhumatologie |
| LEROLLE Nicolas | Réanimation médicale |
| LERMITE Emilie | Chirurgie générale |
| LUNEL-FABIANI Françoise | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| MALTHIÉRY Yves | Biochimie et biologie moléculaire |
| MARTIN Ludovic | Dermato-vénérérologie |
| MENEI Philippe | Neurochirurgie |
| MERCAT Alain | Réanimation médicale |
| MERCIER Philippe | Anatomie |
| NGUYEN Sylvie | Pédiatrie |
| PICHARD Eric | Maladies infectieuses ; maladies tropicales |
| PICQUET Jean | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire |
| PODEVIN Guillaume | Chirurgie infantile |
| PROCACCIO Vincent | Génétique |
| PRUNIER Fabrice | Cardiologie |
| REYNIER Pascal | Biochimie et biologie moléculaire |
| RICHARD Isabelle | Médecine physique et de réadaptation |
| RODIEN Patrice | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| ROHMER Vincent | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| ROQUELAURE Yves | Médecine et santé au travail |
| ROUGÉ-MAILLART Clotilde | Médecine légale et droit de la santé |
| ROUSSEAU Audrey | Anatomie et cytologie pathologiques |
| ROUSSELET Marie-Christine | Anatomie et cytologie pathologiques |
| ROY Pierre-Marie | Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie |
| SAINT-ANDRÉ Jean-Paul | Anatomie et cytologie pathologiques |
| SENTILHES Loïc | Gynécologie-obstétrique |
| SUBRA Jean-François | Néphrologie |
| URBAN Thierry | Pneumologie |
| VERNY Christophe | Neurologie |
| WILLOTEAUX Serge | Radiologie et imagerie médicale |
| ZANDECKI Marc | Hématologie ; transfusion |

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

| | |
|----------------------------------|---|
| ANNAIX Claude | Biophysique et médecine nucléaire |
| ANNWEILER Cédric | Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement |
| AUGUSTO Jean-François | Néphrologie |
| BEAUVILLAIN Céline | Immunologie |
| BELIZNA Cristina | Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement |
| BLANCHET Odile | Hématologie ; transfusion |
| BOURSIER Jérôme | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| BOUTON Céline | Médecine générale |
| CAILLIEZ Éric | Médecine générale |
| CAPITAIN Olivier | Cancérologie ; radiothérapie |
| CASSEREAU Julien | Neurologie |
| CHEVAILLER Alain | Immunologie |
| CHEVALIER Sylvie | Biologie cellulaire |
| CONNAN Laurent | Médecine générale |
| CRONIER Patrick | Anatomie |
| CUSTAUD Marc-Antoine | Physiologie |
| de CASABIANCA Catherine | Médecine générale |
| DUCANCELLÉ Alexandra | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| DUCLUZEAU Pierre-Henri | Nutrition |
| FORTRAT Jacques-Olivier | Physiologie |
| GOHIER Bénédicte | Psychiatrie d'adultes |
| GUARDIOLA Philippe | Hématologie ; Transfusion |
| HINDRE François | Biophysique et médecine nucléaire |
| JEANGUILLAUME Christian | Biophysique et médecine nucléaire |
| JOUSSET-THULLIER Nathalie | Médecine légale et droit de la santé |
| KEMPF Marie | Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière |
| LACOEUILLE Franck | Biophysique et médecine nucléaire |
| LERMITTE Emilie | Chirurgie Générale |
| LETOURNEL Franck | Biologie cellulaire |
| LOISEAU-MAINOT Dominique | Biochimie et biologie moléculaire |
| MARCHAND-LIBOUBAN Hélène | Biologie cellulaire |
| MAY-PANLOUP Pascale | Biologie et médecine du développement et de la reproduction |
| MESLIER Nicole | Physiologie |
| MOUILLIE Jean-Marc | Philosophie |
| PAPON Xavier | Anatomie |
| PASCO-PAPON Anne | Radiologie et Imagerie médicale |
| PELLIER Isabelle | Pédiatrie |
| PENCHAUD Anne-Laurence | Sociologie |
| PIHET Marc | Parasitologie et mycologie |
| PRUNIER Delphine | Biochimie et biologie moléculaire |
| PUISSANT Hugues | Génétique |
| ROUSSEAU Audrey | Anatomie et cytologie pathologiques |
| SAVAGNER Frédérique | Biochimie et biologie moléculaire |
| SIMARD Gilles | Biochimie et biologie moléculaire |
| TANGUY-SCHMIDT Aline | Hématologie ; transfusion |
| TURCANT Alain | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique |

octobre 2013

COMPOSITION DU JURY

Président du jury :

Monsieur Le Professeur GINIES Jean-Louis

Directeur de thèse :

Madame Le Docteur DROUET Martine

Membres du jury :

Madame Le Professeur NGUYEN Sylvie

Madame Le Docteur BEAUVILLAIN Céline

Madame Le Docteur DROUET Martine

Madame Le Docteur HOPPE Anne

REMERCIEMENTS

Au Professeur GINIES

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail et de présider ce jury. Je vous remercie pour l'enseignement que vous m'avez apporté pendant mon internat. Merci de m'avoir accompagnée dans mon travail de mémoire de DES. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de tout mon respect.

Au Docteur DROUET

Je vous remercie de m'avoir accompagnée dans la réalisation de ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité. Recevez mes sincères remerciements pour l'enseignement que vous m'avez apporté pendant mon semestre dans l'unité d'allergologie. Veuillez recevoir l'assurance de ma profonde gratitude.

Au Professeur NGUYEN

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Je vous remercie pour l'enseignement que vous m'avez apporté pendant mon internat. Veuillez recevoir l'assurance de ma profonde gratitude.

Au Docteur HOPPE

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour l'enseignement que tu m'as apporté pendant mon semestre en allergologie. Ta bonne humeur, ta patience et ta simplicité ont rendu ce stage très agréable.

Au Docteur BEAUVILLAIN

Merci d'avoir accepté de juger mon travail.

A Dominique BOOSZ et Thomas MOYON

Merci pour votre aide précieuse dans la réalisation de ce travail.

à mes parents,

à Fabien,

à Audrey,

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|--------|--|
| CHU | centre hospitalier universitaire |
| CNIL | commission nationale informatique et liberté |
| DBPCFC | double blind placebo controlled food challenge |
| ED | eliciting dose |
| IAA | industrie agroalimentaire |
| IgE | immunoglobuline E |
| MANOE | Maitrise Allergènes NutritiOn Enfant |
| NOAEL | no observed adverse effect levels |
| RPD | reintroduction des petites doses |
| SCAO | score Clinique de l'accident d'origine |
| SCRPD | score clinique de réintroduction des petites doses |

PLAN

1. INTRODUCTION

2. OBJECTIF

3. POPULATION ET METHODES

3.1. Type d'étude

3.2. Population

3.3. Données médicales

3.4. Produits et procédures

3.5. Traitements concomitants autorisés

3.6. Traitement concomitants non autorisés

3.7. Aspects éthiques et réglementaires

3.8. Analyse statistique

4. RESULTATS

4.1. Population

4.2. Test de réintroduction des petites doses d'arachide

5. DISCUSSION

6. CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

1. Introduction

L'allergie alimentaire est fréquente en France avec une prévalence de 3,2% (1). Elle est définie par l'absence d'acquisition de la tolérance aux aliments ou par la perte d'une tolérance déjà existante aux aliments (2). L'allergie à l'arachide est la plus fréquente et la plus sévère des allergies alimentaires (3,4). La prévalence de l'allergie à l'arachide est de 2,1 % en France et croît chaque année dans les pays industrialisés (1,5,6,7). L'allergie à l'arachide concerne en majorité les enfants (8,9). Contrairement aux autres allergies alimentaires comme le lait de vache et l'œuf de poule (10,11), elle se caractérise par sa persistance à long terme (12) avec une acquisition spontanée d'une tolérance inférieure à 20% (13).

L'arachide est originaire d'Amérique du Sud où elle a été cultivée depuis 2000 à 3000 ans avant Jésus Christ (5,14). Elle a été exportée en Europe sous l'empire espagnol et s'est propagée rapidement dans le monde entier. Actuellement, elle est devenue un aliment de consommation courante dans de nombreux pays. L'augmentation de la consommation d'arachide, l'utilisation d'arachide dans des produits industriels non alimentaires et des réactions croisées avec d'autres légumineuses comme le soja, peuvent être responsables de l'augmentation de la prévalence de l'allergie à l'arachide (15).

L'allergie à l'arachide est une allergie immunoglobuline E (IgE) dépendante. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont l'urticaire, les vomissements et diarrhées, les angio-oedèmes, l'asthme, les chocs anaphylactiques (6,16). Des décès consécutifs à l'ingestion accidentelle d'arachide chez les personnes allergiques à l'arachide ont été décrits (16). L'ingestion des petites doses d'arachide peut provoquer des réactions allergiques chez certains patients allergiques à cet allergène (1,7). Chez les patients allergiques à l'arachide, l'éviction de cet allergène est recommandée avec un régime d'éviction contraignant.

L'allergie à l'arachide est devenue un problème de santé publique. Depuis 2005 et suite à plusieurs directives européennes (directive 2000/13/CE, directive complémentaire 2003/89/CE et directive modifiée 2007/68/CE) (17), l'industrie agroalimentaire (IAA) doit indiquer l'ensemble des ingrédients utilisés dans les recettes des aliments pré-emballés (annexe 1). Parmi ces ingrédients, 14 sont à déclaration obligatoire quelle que soit leur dose, du fait de leur potentiel allergénique. L'arachide est un de ces aliments à déclaration obligatoire. Cette réglementation a pour objectif de faciliter l'efficience du régime d'éviction en attirant l'attention du consommateur sur le risque de présence fortuite d'allergènes dans les denrées alimentaires afin de réduire le nombre d'accidents allergiques.

Cependant, l'absence de seuils réglementaires associés à ces directives européennes explique la floraison de l'étiquetage de précaution utilisant le terme « traces » avec de nombreuses formulations comme « traces potentielles », « peut contenir des traces », « fabriqué dans un atelier contenant un allergène », etc. En effet, malgré les précautions et les efforts de l'IAA (18), des allergènes peuvent contaminer des aliments par l'intermédiaire de contamination croisée par l'utilisation d'équipements ou d'installations partagées, par les erreurs d'emballage ou par la chaîne d'approvisionnement en amont (19).

La présence ou l'absence d'un étiquetage de précaution ne reflète pas toujours la véritable composition en allergènes, ce qui peut conduire à des situations potentiellement dangereuses (20). Dans une étude américaine, 5 des 112 (4,5%) aliments industriels marqués avec un étiquetage de précaution pour l'arachide contenaient effectivement des petites doses, comprises entre 0,5 et 16,1 mg d'arachide entière (21). Un de ces 5 aliments contenant des petites doses d'arachide avait une dose d'allergène supérieure à l'ED 10 (Eliciting Dose 10: dose déclenchante réactogène pour 10% des sujets allergiques) calculée à 14,4mg d'arachide entière dans l'étude de Taylor (22).

Inversement, de nombreux aliments ne contiennent pas l'allergène pour lequel l'étiquetage de précaution est mentionné sur l'emballage. Dans une étude concernant l'étiquetage de 569 biscuits et chocolats commercialisés dans 10 pays européens, les compositions en noisette et arachide étaient analysées pour chaque produit. La prévalence des biscuits et chocolats qui avaient l'étiquetage des allergènes de précaution était de 50%. La majorité des chocolats portant une étiquette de précaution étaient testés positifs pour noisette. Cependant, les petites doses d'arachide n'étaient pas détectées pour 75% des biscuits portant une étiquette de précaution (23).

La large utilisation du terme « traces » par l'IAA (24) rend le régime strict particulièrement contraignant pour les enfants allergiques et leurs familles. Des études montrent que le régime strict préconisé semble effectivement ne pas être suivi par tous les patients (25) avec finalement une absence d'accident imputé aux petites doses nécessairement ingérées dans un régime imparfait (26). Le régime serait beaucoup plus aisé dans une forme assouplie autorisant les traces d'arachide. Cet assouplissement du régime alimentaire améliore la qualité de vie de l'enfant. Il est d'autant plus souhaitable que des données scientifiques récentes plaident de plus en plus pour le maintien de petites doses dans l'alimentation afin d'acquérir une tolérance immunitaire (14) mais également pour l'introduction précoce de la diversification alimentaire entre 4 et 6 mois chez les nourrissons (27,28). Ainsi, Du Toit montre que la prévalence de l'allergie à l'arachide est significativement moins importante chez les enfants exposés plus précocement à l'arachide que chez les enfants avec éviction stricte (29). La connaissance d'un seuil de réactivité des petites doses permet aux patients et aux médecins d'estimer un niveau de risque individuel et d'élaborer une stratégie d'évitement appropriée. Pour une meilleure utilisation des étiquettes de précaution, un étiquetage quantitatif des petites doses d'allergènes présents dans les aliments de l'IAA serait souhaitable pour une information uniformisée et transparente à l'égard des patients allergiques et de leurs familles. L'allergologue se retrouve face à un dilemme : contre-indiquer de façon excessive un aliment dans un souci de sécurité, alors que le maintien de petites doses de cet aliment pourrait au minimum améliorer la qualité de vie du patient, voire possiblement s'avérer « curatif ».

La préoccupation à l'égard de la tolérance des petites doses avait été amorcée en 1997 par Hourihane (30). Depuis quelques années, plusieurs études abordent à nouveau ce problème (24, 31-38).

En 2002, Taylor (31) montrait la difficulté d'exploiter les diverses études du fait de l'inhomogénéité des protocoles et plaidait pour une uniformisation de ceux-ci. En 2009, le même auteur (38) utilise un modèle statistique pour tenter de résoudre cette difficulté car les 12 études rapportées dans sa publication sont toujours aussi peu homogènes quant au protocole. La tendance actuelle est donc l'exploitation du test de réintroduction, grâce à un modèle statistique utilisé pour évaluer le seuil réactogène faute de protocoles homogènes (39). Le seuil réactogène d'un individu se situe entre la dose d'allergène la plus élevée n'entrant pas de réaction allergique, appelée NOAEL (no observed adverse effect levels) et la dose d'allergène la plus basse entraînant une réaction allergique, appelée LOAEL (lowest observed adverse effect levels) (40). Le modèle statistique d'évaluation probabiliste des risques associés aux aliments allergènes a été décrit par Spanjersberg (41). Le modèle statistique permet de déterminer, dans une population allergique à un allergène alimentaire, la probabilité d'une réaction allergique résultant de la présence accidentelle de l'allergène dans un aliment industriel. La « Eliciting Dose » (ED), dose déclenchante réactogène dans une population allergique à un allergène est déterminée lors des essais cliniques exploitant les tests de réintroduction (41). Le modèle statistique utilise les LOAELs individuels des patients pour déterminer les ED de la population allergique pour un allergène donné.

Notre étude s'est inscrit dans une logique différente de ce qui est majoritairement pratiqué actuellement dans la littérature allergologique, où le test de réintroduction alimentaire est surtout utilisé à des fins diagnostiques (réintroduction jusqu'à des doses conséquentes afin de confirmer ou d'éliminer l'allergie) ou pour rechercher un seuil réactogène (réintroduction pour évaluer la dose déclenchante chez un sujet allergique) (42,43).

2. Objectifs

Le protocole MANOE (Maitrise Allergènes NutritiOn Enfant) s'est intéressé aux 4 allergènes alimentaires les plus fréquents chez l'enfant, à savoir l'arachide, le blé, le lait de vache et l'oeuf de poule. Seuls les résultats pour l'arachide sont exposés dans ce travail de thèse. Les résultats pour les 3 autres allergènes alimentaires seront exposés dans des travaux ultérieurs.

L'objectif principal de notre étude était d'estimer la tolérance de l'ingestion de 4 petites doses d'arachide, dans le cadre d'une réintroduction contrôlée en hospitalisation de jour afin de déterminer les doses d'arachide tolérées par 95% et 90% des enfants allergiques à l'arachide. L'objectif secondaire de notre étude était d'étudier la mise en place du régime assoupli à distance. L'intérêt de notre étude était double : d'une part, un intérêt individuel avec la connaissance pour un enfant allergique à l'arachide de sa tolérance aux petites doses, permettant une adaptation possible de son régime alimentaire avec l'autorisation de la consommation des aliments pouvant contenir des « traces » d'arachide ; d'autre part, un intérêt collectif avec la connaissance de la proportion d'enfants réagissant aux petites doses d'arachide dits « hyper réactifs » dans une population d'enfants allergiques à l'arachide.

3. Population et méthodes

3.1. Type d'étude

Il s’agissait d’une étude interventionnelle hors produits de santé, prospective, multicentrique, nationale, réalisée entre mai 2011 et septembre 2013. La réintroduction des petites doses d’arachide était randomisée et était réalisée en double aveugle contre placebo. L’ordre d’administration de l’allergène et du placebo était déterminé par une liste de randomisation générée pour chaque centre investigator, par le méthodologiste du Centre de Recherche Clinique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d’Angers à l’aide du logiciel N’Query.

3.2. Population

La population de l’étude était constituée d’enfants qui présentaient une allergie alimentaire avérée à l’arachide, de mécanisme immédiat IgE dépendant. Les enfants sensibilisés à l’arachide sans histoire clinique ne pouvaient être inclus dans l’étude. Les patients étaient sélectionnés par les médecins allergologues investigateurs de l’étude parmi les enfants pris en charge par les consultations d’allergologie de chacun des centres investigateurs. La liste des centres investigateurs est détaillée en annexe 2.

Les critères d’inclusion étaient les suivants:

- Enfant d’âge supérieur à 1 an et inférieur ou égal à 16 ans.
- Allergie à l’arachide à expression clinique aiguë et rapide.
- Diagnostic certain d’allergie alimentaire immédiate IgE dépendante à l’arachide avec au moins un épisode allergique (récent ou ancien) après consommation d’arachide. L’algorithme diagnostic de certitude est détaillé en annexe 3.
 - En cas d’épisode allergique récent, c’est à dire de moins de 6 mois, une place privilégiée était donnée à la clinique ou au test de provocation. Le SCAO (Score Clinique de l’Accident d’Origine) est détaillé dans le tableau I. Un résultat du SCAO à 5 ou un test de provocation positif était suffisant pour l’inclusion d’un patient.
 - En cas d’épisode allergique ancien, c’est à dire de plus de 6 mois, l’inclusion d’un patient imposait des seuils minimaux pour les valeurs des prick tests et/ou d’IgE spécifiques (tableau II).Les valeurs seuils retenues qui pouvaient prédire la réactivité clinique dans la population d’allergiques à l’arachide avec une valeur prédictive positive supérieure à 95% étaient celles citées par Sampson (44) et Deschildre (45) pour les tests cutanés et les IgE spécifiques à l’arachide.
- Enfant suivant un régime d’éviction de l’arachide (avec ou sans ingestion des traces).
- Signature du consentement par les deux parents et de l’enfant (dès que l’enfant est en mesure de le donner).

- Affiliation à un régime de protection sociale.

| | |
|--|--------------------|
| Caractère évocateur des symptômes (retenir uniquement les signes objectifs) | 1 |
| Délai < 1h | 1 |
| Absence d'autre étiologie (aliment consommé isolément – pas de prise médicamenteuse associée) | 1 |
| Reproductibilité (au moins 2 épisodes dont le dernier de < 6 mois) | 1 |
| Disparition des symptômes avec régime d'évitement | 1 |
| Score clinique SCAO | Total sur 5 |

Tableau I : Score clinique de l'accident d'origine (SCAO).

| Arachide | Prick test en mm | IgE spécifiques en KUA/L |
|-------------|------------------------------------|--|
| | valeur seuil minimale de la papule | dosage UNICAP Thermofischer® valeur seuil minimale |
| avant 2 ans | ≥ 4 | ≥ 15 |
| après 2 ans | ≥ 8 | ≥ 15 |

Tableau II : Valeurs seuils des Prick tests en mm et des IgE spécifiques en KUA/L correspondant à une imputabilité maximale de l'allergie à l'arachide (bc, bd =38,14).

Les critères de non-inclusion étaient les suivants:

- Critères liés au diagnostic et à l'histoire de la maladie :
 - Enfant sensibilisé à l'arachide sans histoire clinique d'allergie alimentaire.
 - Allergie alimentaire IgE dépendante mais dont l'expression clinique n'était pas aiguë et rapide. Les manifestations retardées type dermatite atopique étaient exclues de cette étude car souvent doses dépendantes et donc moins concernées par le problème des petites doses. En revanche, un patient avec dermatite atopique pouvait être retenu s'il présentait parallèlement des symptômes immédiats d'allergie alimentaire à l'arachide.
 - Histoire certaine de choc anaphylactique consécutif à l'ingestion d'une dose estimée infime (e.g. choc anaphylactique après consommation d'un aliment présentant l'allergène sous forme de traces). Ne font pas partie de ce groupe les enfants présentant une réaction lors d'inhalation de l'aliment puisque comme l'a montré Baranes, ces enfants n'ont pas nécessairement un seuil de réactivité très faible par ingestion (46).
 - Allergie alimentaire à un ou plusieurs constituants du placebo.

- Critères liés aux traitements en cours :

Impossibilité de suspendre un traitement mentionné dans la liste des traitements non autorisés (cf § 3.6.).
- Pathologie sévère ou cancéreuse en cours.
- Non obtention du consentement des deux parents et de l'enfant s'il est en âge de le donner.
- Non affiliation à un régime de protection sociale.

3.3. Données médicales

Les données médicales recueillies par le médecin allergologue investigateur concernaient le diagnostic et la prise en charge de l'allergie à l'arachide, les antécédents allergiques du patient et les traitements en cours.

- Diagnostic d'allergie à l'arachide:
 - Symptômes cliniques.
 - Délai entre ingestion de l'aliment et survenue des symptômes allergiques.
 - Nombre total d'accidents.
 - Accident clinique le plus grave avant l'inclusion.
- Bilan allergologique : Prick test, IgE totales, IgE spécifiques arachide (technique UNICAP ThermoFischer®) et recombinants rArah1, rArah2 et rArah3.
- Prise en charge de l'allergie à l'arachide :
 - Traitement administré pour chacun des accidents (médicaments, hospitalisations).
 - Régime d'évitement de l'arachide (strict ou avec traces autorisées) et projet d'aménagement individuel (PAI) pour l'accueil à l'école.
- Antécédents allergiques :
 - Autres symptômes allergiques.
 - Autres allergènes (autres aliments, pneumallergènes).
 - Antécédents allergiques familiaux.
- Traitements concomitants (cf § 3.5.).

3.4. Produits et procédures

3.4.1. Allergène et placebo

Les allergènes et placebos étaient préparés sous forme de gélules par un prestataire extérieur. Les gélules d'allergènes étaient composées d'arachide grillée réduite en poudre, de saccharose et d'un colorant alimentaire vert à la chlorophylle afin de masquer le goût de l'aliment pour respecter le double aveugle. L'arachide utilisée était composée de 17% de protéines. La dose de référence était la quantité de protéines dans l'aliment (en italique dans le tableau III).

Les gélules de placebo étaient composées de saccharose, d'un arôme vanille et d'un colorant alimentaire vert à la chlorophylle. Le contenu des gélules était mélangé dans de la compote de pommes juste avant l'ingestion par l'enfant.

| Arachide (mg) | Dose 1 | Dose 2 | Dose 3 | Dose 4 |
|------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <i>Quantité de protéines</i> | 0,5 | 2,5 | 7,5 | 15 |
| Dose cumulée | 0,5 | 3 | 10,5 | 25,5 |
| Dose de cacahuète grillée | 2,9 | 15 | 44 | 88 |
| Dose cumulée | 2,9 | 17,9 | 61,9 | 149,9 |

Tableau III : Composition des doses d'arachide administrées en mg.

3.4.2. Protocole de réintroduction des petites doses (RPD)

La procédure de RPD était effectuée lors d'une journée d'hospitalisation. Une consultation médicale était réalisée par un médecin allergologue investigateur du service pour le recueil du consentement de l'enfant et des deux parents après avoir vérifié les critères d'inclusion et de non-inclusion (lors de l'examen médical préalable). Il délivrait une information orale et écrite compréhensible. Après la pose d'un cathéter veineux, les 4 doses croissantes d'arachide étaient ingérées en alternance avec 4 prises de placebo. L'allergène correspondait aux doses paires et le placebo aux doses impaires, ou inversement, conformément à la liste de randomisation. Le délai entre 2 prises consécutives était de 30 minutes entre la dose 1 et la dose 2. Il était de 45 minutes entre les doses suivantes (doses 3 à 8). A partir de la deuxième dose d'allergène, le délai de 45 minutes entre chaque prise impliquait un délai de 90 minutes entre chaque dose d'arachide. Le déroulement de la journée de RPD est détaillé en annexe 4.

Le critère de jugement principal était la tolérance pour chaque dose ingérée, évaluée au moyen d'un score clinique de réintroduction des petites doses (SCRPD), détaillé dans le tableau IV. Ce score clinique avait été adapté de celui utilisé par Clark et Ewan (47) recommandé dans les bonnes pratiques en allergie alimentaire (48).

La tolérance était définie par l'absence de symptômes allergiques (SCRPD 0) ou par l'apparition de symptômes subjectifs mineurs (SCRPD 1a) dans les 45 minutes suivant l'ingestion de la dose allergène en l'absence d'intolérance au placebo précédent.

La non-tolérance (ou réaction clinique) était considérée dès la survenue de douleurs abdominales aigues intenses, objectivées et quantifiées à l'aide de l'échelle visuelle analogique (EVA) chez les enfants à partir de 4 ans ou de signes objectifs, c'est-à-dire dès le score SCRDP 1b.

Pour chaque enfant inclus, la levée de l'aveugle avait lieu à la fin de la journée de RPD sans attendre la fin de l'étude. Si le patient n'avait présenté aucune réaction clinique au décours de

la RPD, le médecin concluait à la tolérance des petites doses d'arachide. Pour les enfants avec régime strict avant la RPD, il autorisait un assouplissement du régime alimentaire avec l'autorisation de la consommation de « traces » d'arachide.

| Score SCRPD | | |
|--------------------|----------|---|
| Tolérance | SCRPD 0 | Aucune manifestation clinique |
| | SCRPD 1a | Signes subjectifs (prurit cutané, nausée, douleurs abdominales modérées, dysphagie, prurit / picotement de la muqueuse buccale ou syndrome oral) autres qu'une douleur abdominale aigue intense |
| Non-tolérance | SCRPD 1b | Douleurs abdominales aiguës intenses (> 5 par EVA) |
| | SCRPD 2 | Signes cutanés localisés : érythème ou urticaire (moins de 10 papules) |
| | SCRPD 3 | Signes cutanés généralisés : érythème/urticaire/angio-oedème |
| | SCRPD 4 | Score 1 ou 2 ou 3 + signes digestifs objectifs (vomissement – diarrhées) et/ou rhino-conjonctivite |
| | SCRPD 5 | Score 1 ou 2 ou 3 ou 4 + œdème laryngé modéré (changement de voix / râlement de la gorge) et/ou asthme modéré |
| | SCRPD 6 | Score 1 ou 2 ou 3 ou 4 ou 5 dyspnée marquée et/ou signes d'hypotension (collapsus / perte de conscience) |

Tableau IV : Score clinique de gravité de la réaction allergique lors de la réintroduction des petites doses d'allergène.

3.4.3. Réalisation du régime assoupli

Une consultation médicale avec un médecin allergologue investigateur était programmée 3 à 4 mois après la procédure de RPD pour les patients avec régime strict avant la RPD et bénéficiant du régime assoupli après la RPD.

Cette consultation permettait d'étudier la mise en application du régime assoupli et sa tolérance à distance. La mise en place du régime assoupli était évaluée à l'aide d'un questionnaire alimentaire réalisé initialement puis lors de la visite de suivi.

Les enfants qui n'avaient pas toléré la RPD et les enfants qui bénéficiaient d'un régime avec « traces » autorisées avant la RPD, n'avaient pas de visite de suivi.

3.5. Traitements concomitants autorisés

3.5.1. Traitements locaux

- Traitements anti-inflammatoires locaux dans l'asthme ou dans la rhinite allergique.
- Corticoïdes ou immunosupresseurs locaux dans la dermatite atopique.
- Bronchodilatateurs à action lente.

3.5.2. Traitement systémique

Anti-leucotriènes (Singulair®)

3.6. Traitements concomitants non autorisés

3.6.1. Traitements locaux

Broncho-dilatateurs d'action rapide : ils devaient être arrêtés la veille de la RPD.

3.6.2. Traitements systémiques

- Anti-histaminiques : ils devaient être suspendus 5 jours avant la RPD.
- Corticoïdes : ils devaient être suspendus 8 jours avant la RPD.
- Antibiotiques : ils ne devaient pas être consommés durant les 7 jours avant la RPD.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : ils ne devaient pas être consommés durant les 7 jours précédent la RPD.
- β -bloquants, IEC : ils ne devaient pas être consommés durant les 48h précédent la RPD.

Tous les traitements non-autorisés pour la réalisation de la procédure de RPD étaient autorisés ensuite lors de l'assouplissement du régime alimentaire.

3.7. Aspects éthiques et réglementaires

Le CHU d'Angers était le promoteur de l'étude. Le Comité de Protection des Personnes du CHU d'Angers avait donné son avis favorable. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) avait donné son autorisation. Le promoteur avait signé un engagement de conformité à la « méthodologie de référence » auprès de la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL).

3.8. Analyse statistique

L'analyse statistique des résultats était réalisée par l'UMR INRA-Université de Nantes (U1280 PHAN). Les logiciels utilisés étaient R 2.9.1 et SPSS11.5 (concernant les sorties graphiques). Le test statistique de Chi-2 de Pearson (ou le test exact de Fisher selon la distribution de la variable) était utilisé pour les variables qualitatives. Le test statistique de Mann-Whitney était utilisé pour les variables quantitatives. Pour la description des sujets inclus, les variables quantitatives étaient exprimées sous forme de moyenne \pm déviation standard (médiane et valeurs extrêmes si l'hypothèse de normalité n'était pas vérifiée). Les variables qualitatives étaient décrites par les effectifs et les pourcentages correspondants. Le seuil significativité était p inférieur à 5%.

4. Résultats

4.1. Population

Dans notre étude, 78 enfants avaient été inclus. Au moment de l'inclusion, les enfants étaient âgés en moyenne de $9,1 \text{ ans} \pm 2,0$. Il s'agissait de 45 garçons (57,7%) et 33 filles (42,3%). Pour chaque patient, le diagnostic d'allergie à l'arachide était avéré, de mécanisme IgE dépendant et à expression clinique aiguë et rapide (moins de 2 heures). Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient respectés pour les 77 enfants inclus.

Au moment de l'inclusion, 70 enfants sur 78 (90%) avaient un régime strict d'éviction de l'arachide. Huit enfants sur 78 (10%) avaient un régime avec traces d'arachide autorisées. Les données médicales recueillies au moment de l'inclusion des enfants sont présentées par le tableau V.

| Données médicales au moment de l'inclusion | Résultat | Effectif (n) |
|--|---------------------|--------------|
| Nombre total d'accidents allergiques à l'arachide par enfant | $2,3 \pm 0,8$ | 78 |
| <u>Accident clinique le plus grave avant l'inclusion</u> | | |
| Age (an) | $4,5 \pm 1,8$ | 78 |
| Délai entre l'ingestion et la survenue des symptômes (minutes) | $16,1 \pm 10,7$ | 78 |
| Score clinique de gravité (SCRPD) | | 78 |
| 1a | 1 | |
| 1b | 1 | |
| 2 | 19 | |
| 3 | 14 | |
| 4 | 15 | |
| 5 | 23 | |
| 6 | 5 | |
| Traitements | 25 (32 %) | 78 |
| Hospitalisation | 15 (19 %) | 78 |
| IgE totales (KUA/L) | 683 (range 38-6184) | 24 |
| IgE spécifiques arachide (KUA/L) | $77,4 \pm 41,6$ | 68 |
| IgE spécifiques rAraH2 (KUA/L) | $48,2 \pm 20,2$ | 75 |
| IgE spécifiques rAraH1 (KUA/L) | $29,0 \pm 17,9$ | 42 |
| IgE spécifiques rAraH3 (KUA/L) | $17,6 \pm 14,3$ | 38 |
| <u>Autres antécédents allergiques</u> | | |
| Rhinite | 44 (56%) | 78 |
| Asthme | 50 (64%) | 78 |
| Dermatite atopique | 41 (53%) | 78 |
| Autres pneumallergènes | 51 (65%) | 78 |
| Autres aliments | 48 (61%) | 78 |
| Antécédents familiaux d'atopie | 63 (81%) | 78 |

Tableau V: Données médicales au moment de l'inclusion des patients.

Pour les 3 enfants d'âge inférieur à 2 ans, les prick tests à l'arachide étaient supérieurs à 4mm. Pour les enfants d'âge supérieur ou égal à 2 ans, 17 avaient des prick tests inférieurs à 8 mm avec des IgE spécifiques à l'arachide supérieures ou égales à 15 KUA/L; 58 avaient des prick tests supérieurs ou égaux à 8 mm avec IgE spécifiques à l'arachide supérieures à 0,1KUA/L.

4.2. Test de réintroduction des petites doses d'arachide

4.2.1. Courbe de tolérance

Les 78 enfants inclus dans notre étude avaient réalisé chacun un test de réintroduction de petites doses (RPD) d'arachide, entre juillet 2011 et juillet 2013. Sur les 78 enfants inclus, 56 (72 %) avaient toléré les 8 doses administrées (4 pour l'arachide et 4 pour le placebo) et 22 (28%) n'avaient pas toléré les 8 doses administrées. Les taux de tolérance pour 0,5mg, 2,5mg, 7,5mg et 15mg de protéine d'arachide étaient respectivement de 98,7%, 89,7%, 82,1% et 71,8% (tableau VI). Les doses d'arachide tolérées par 95% et 90% des enfants étaient respectivement 1,2mg et 2,5mg de protéine d'arachide, soit respectivement 7,0mg et 14,7mg d'arachide entière. La courbe de tolérance pour les 4 doses d'arachide est présentée par la figure 1. Les 8 enfants avec un régime d'éviction avec traces autorisées au moment de l'inclusion avaient toléré la RPD.

Les enfants tolérants avaient des médianes pour les IgE spécifiques arachide à 55 KUA/L (range 2-376 ; n=49) ; rAraH2 à 33 KUA/L (range 0,1-166 ; n=55) ; rArah1 à 7 (0-100; n=30) et rarah3 à 1,4 (0,1-100 ; n=28). Ils avaient des médianes de prick test à 9mm (range 2-17; n=55) pour l'arachide.

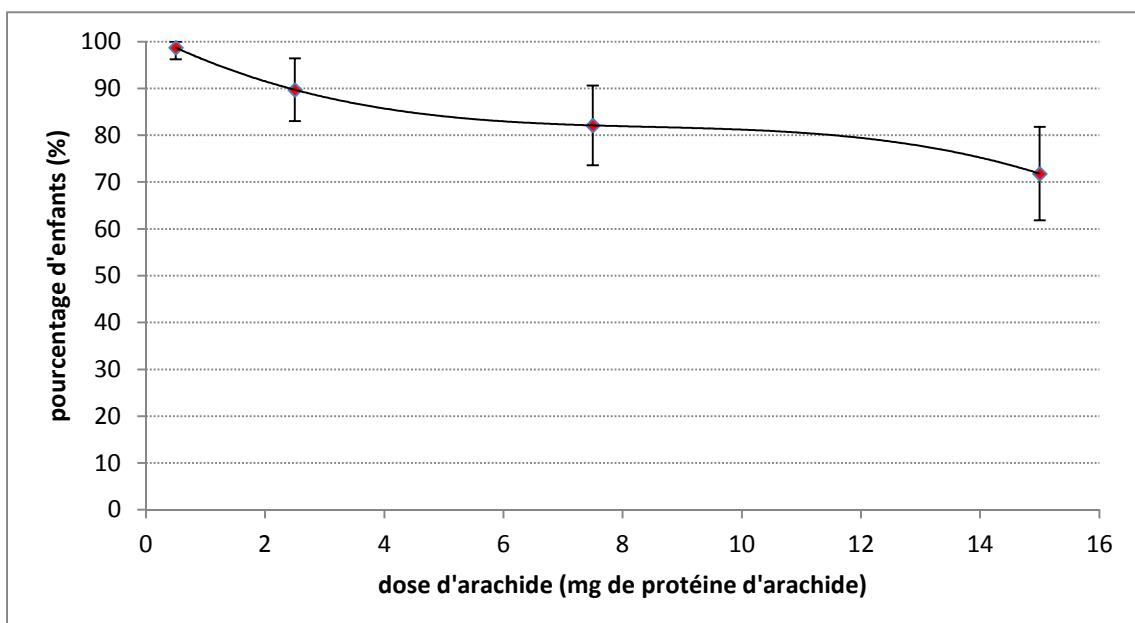


Figure 1 : Courbe de tolérance du test de réintroduction des petites doses d'arachide. Les 4 doses d'arachide sont représentées par les losanges rouges avec les intervalles de confiance à 95%.

| Doses d'arachide (17% de protéines) | | Nombre d'enfants tolérants | Taux de tolérance (%) |
|-------------------------------------|----------------|----------------------------|-----------------------|
| numéro | mg de protéine | mg d'aliment | |
| 1 | 0,5 | 2,9 | 77 |
| 2 | 2,5 | 15 | 70 |
| 3 | 7,5 | 44 | 64 |
| 4 | 15 | 88 | 56 |

Tableau VI : Tolérance en % pour les doses d'arachide.

4.2.2. Enfants non tolérants

Sur les 22 enfants non tolérants, la dernière dose ingérée était une dose d'arachide pour 10 enfants (45,5%) et une dose de placebo pour 12 enfants (54,5%). Les réactions cliniques des enfants non tolérants sont présentées par le tableau VII.

| Patients non tolérants | Dernière dose arachide | Dernière dose placebo | Tous |
|---|------------------------|-----------------------|---------------------|
| Nombre | 10 (45,5%) | 12 (54,5%) | 22 |
| Age (an) | 9,1 (range 2-12,9) | 11,7 (range 5,6-15,8) | 10,3 (range 2-15,8) |
| Sexe (garçons/filles) | 7/3 | 4/8 | 11/11 |
| SCRPD | | | |
| 1b | 2 | 2 | 4 |
| 2 | 1 | 1 | 2 |
| 3 | 1 | 1 | 2 |
| 4 | 5 | 5 | 10 |
| 5 | 0 | 2 | 2 |
| 6 | 1 | 1 | 2 |
| Dose minimale réactogène (mg protéine arachide) | | | |
| 0,5 | 1 | 0 | 1 |
| 2,5 | 1 | 6 | 7 |
| 7,5 | 2 | 4 | 6 |
| 15 | 6 | 2 | 8 |
| Délai entre la réaction et la dose précédente (minutes) | 24 (range 5-90) | 32 (range 5-45) | 29 (range 5-90) |
| Traitement | 7 (70%) | 10 (83%) | 17 (77%) |
| Hospitalisation | 1 (10%) | 1 (8%) | 2 (91%) |

Tableau VII : Caractéristiques des enfants non tolérants.

Un enfant avait réagi après la 1^{ère} dose d'arachide avec un SCRPD1b. La dose d'arachide minimale réactogène de notre étude était donc 0,5mg de protéine d'arachide, soit 2,9mg d'arachide entière. Aucun enfant n'avait réagi après la 1^{ère} dose de placebo (dose 1 sur 8).

Sur les 22 enfants non tolérants, 10 avaient un antécédent de rhinite allergique (45%) ; 12 étaient asthmatiques (54%) et 11 (50%) avaient un antécédent de dermatite atopique. Les enfants non tolérants avaient des médianes pour les IgE spécifiques arachide à 99 KUA/L (range 5,1-100 ; n=18) ; rArah2 à 69 KUA/L (range 3,7-100 ; n=19) ; rArah1 à 32 (0,1-100 ;

n=11) et rarah3 à 18 (0,1-100 ; n=9). Ils avaient des médianes de prick test à 10mm (range 3-30 ; n=21) pour l'arachide.

Les médianes des IgE spécifiques rArah1 et rArah3 des enfants non tolérants étaient supérieures aux médianes des IgE spécifiques rArah1 et rArah3 des enfants tolérants avec une différence statistiquement significative, respectivement $p= 0,03$ et $p=0,01$. Il n'existait pas de différence significative pour l'âge, le sexe, les prick test arachide, les IgE spécifiques arachide et rArah2, les antécédents de rhinite allergique, d'asthme et de dermatite atopique entre les enfants non tolérants et les enfants tolérants.

4.2.3. Enfants tolérants : évaluation du régime assoupli à distance.

Sur les 56 enfants tolérants, 34 (60,7%) n'avaient eu aucune réaction (SCRPD 0) et 22 (66%) avaient eu des symptômes subjectifs uniquement (SCRPD1a). Le régime assoupli avec traces d'arachide autorisées avait été prescrit pour 48 des 56 patients tolérants. Pour les 8 autres patients tolérants, le régime assoupli n'avait pas été prescrit puisque le régime d'éviction antérieur à la RPD comportait déjà des traces d'arachide.

Sur les 48 enfants tolérants pour lesquels le régime assoupli avait été prescrit, 45 avaient eu une visite de suivi 3 à 4 mois après la RPD. Trois étaient perdus de vue. Quarante-deux (93%) avaient mis en application le régime assoupli. Les parents des 3 enfants n'avaient pas élargi le régime par peur d'une réintroduction des traces d'arachide au domicile. Après la mise en application du régime assoupli au domicile, les enfants n'avaient pas présenté de réaction imputable à la consommation des traces d'arachide, à l'exception de 4 enfants (9%). Les 4 enfants avaient présenté des réactions allergiques non sévères (SCRPD: score 1a pour 2 enfants ; score 2 pour 2 enfants), dans un délai rapide (5 à 30 minutes) après la consommation d'un aliment pour lequel les traces d'arachide étaient mentionnées sur l'emballage. Les symptômes étaient rapidement résolutifs sans traitement pour 3 enfants et après un traitement per os par antihistaminique et corticoïdes pour un enfant. Aucun des 4 enfants n'avait été hospitalisé. Ils avaient poursuivi le régime assoupli par la suite.

Les questionnaires concernant les habitudes alimentaires, réalisés lors de la visite médicale d'inclusion (avant la RPD) et lors de la visite de suivi (3 à 4 mois après la RPD) pour les 45 enfants tolérants pour lesquels le régime assoupli avec traces d'arachide autorisées avait été prescrit est détaillé dans le tableau VIII. La fréquence de consommation des traces d'arachide selon la formulation des étiquetages de précaution est détaillée dans le tableau IX.

| Questionnaires aux parents | Avant la RPD | Après la RPD | effectif | p |
|---|--------------|--------------|----------|--------|
| <u>Consommation des aliments manufacturés</u> | | | 44 | 0,91 |
| Tous les jours | 19 | 18 | | |
| Parfois | 19 | 20 | | |
| Exceptionnellement | 5 | 5 | | |
| Jamais | 1 | 1 | | |
| Eviction de l'huile d'arachide | 40 | 20 | 44 | <0,001 |
| Eviction de l'huile végétale | 16 | 2 | 44 | <0,001 |
| Eviction des traces d'arachide | 44 | 3 | 44 | <0,001 |
| Eviction peut contenir des traces d'arachide | 34 | 1 | 44 | <0,001 |
| Eviction fabriqué dans un atelier contenant de l'arachide | 35 | 3 | 44 | <0,001 |
| Collectivité (crèche, école) | 45 | 45 | 45 | 1,00 |
| Si oui, PAI (Projet d'Accueil Individualisé) | 43 | 44 | 45 | 0,99 |
| <u>Cantine</u> | | | 45 | |
| Non | 8 | 8 | | |
| Oui, avec panier repas | 24 | 16 | | |
| Oui, sans panier repas | 13 | 21 | | |
| <u>Restaurant</u> | | | 44 | |
| Non, à cause de l'allergie | 7 | 7 | | |
| Non, pas l'occasion avec les enfants | 2 | 5 | | |
| Oui | 35 | 32 | | |
| Si oui, prévenir le restaurateur | 31 | 27 | | 0,73 |
| <u>L'enfant mange chez les proches en l'absence des parents</u> | | | 45 | 0,47 |
| Souvent | 20 | 16 | | |
| Parfois | 18 | 22 | | |
| Exceptionnellement | 5 | 3 | | |
| jamais | 2 | 4 | | |

Tableau VIII : Questionnaires des habitudes alimentaires avant et après la RPD.

| Fréquence de consommation | Tous les jours | souvent | exceptionnellement | jamais | effectif |
|--|----------------|---------|--------------------|--------|----------|
| huile d'arachide | 6 | 9 | 9 | 20 | 44 |
| huile végétale | 16 | 18 | 8 | 2 | 44 |
| Traces d'arachide | 9 | 23 | 9 | 3 | 44 |
| Peut contenir des traces d'arachide | 10 | 27 | 6 | 1 | 44 |
| Fabriqué dans un atelier contenant de l'arachide | 9 | 27 | 5 | 3 | 44 |

Tableau IX : Fréquence de consommation des traces d'arachide après la RPD.

5. Discussion

Dans ce travail, nous avons pu évaluer la tolérance des petites doses d'arachide pour 78 enfants allergiques à cet aliment avec un test de réintroduction de petites doses d'arachide, en double aveugle contre placebo. Ainsi, 95% et 90% des enfants inclus toléraient respectivement, une dose de 1,2mg et 2,5mg de protéines d'arachide, soit respectivement 7,0mg et 14,7mg d'arachide entière. La LOAEL de notre population était de 0,5 mg de protéine d'arachide soit 2,9 mg d'arachide entière. Nous n'avons pu déterminer la NOAEL car la première dose d'allergène était réactogène pour un enfant.

Pour mémoire, une cacahuète de poids moyen pèse entre 400 et 500mg. Nous parlons bien des petites doses d'arachide pour laquelle la corrélation avec les traces mentionnées par l'IAA n'est pas clairement définie. Les IgE spécifiques rArah1 et rArah3 des enfants non tolérants les petites doses d'arachide étaient significativement supérieures à celles des enfants tolérants les petites doses d'arachide ($p<0,001$). Les IgE recombinantes rArah2, rArah1 et rArah3 sont les allergènes majeurs de l'arachide (49). Les sensibilisations conjointes à rArah2 et rArah1 et/ou rArah3 sont prédictives de réactions allergiques sévères (50).

Quelques études cliniques internationales récentes ont été réalisées afin de déterminer LOAEL et NOAEL chez des patients allergiques à l'arachide (Tableau 10). Les doses tolérées par 95% et 90% des enfants inclus dans notre étude étaient semblables aux doses seuils réactogènes ED 05% et ED10% de la littérature. Les ED sont déterminés par un modèle statistique à partir des doses réactogènes individuelles obtenues lors des tests de réintroduction débutant par des petites doses jusqu'aux doses réalistes. Dans notre étude, les doses ingérées étaient uniquement des petites doses d'allergène contrairement aux protocoles de la littérature.

En 2009, Taylor (38) avait utilisé le modèle statistique de modélisation pour 185 patients allergiques à l'arachide provenant de 12 études cliniques publiées. L'ED10 était de 14,1 mg d'arachide entière (22). Cette étude comportait des biais liés au caractère rétrospectif, à la population hétérogène, à l'inhomogénéité des protocoles de réintroduction utilisés dans ces 12 études qui entraînaient une variabilité importante des doses NOAEL et LOAEL. Les LOAEL n'avaient pu être définies chez 67 des 185 patients. Des biais de sélection des patients étaient présents dans certaines des 12 études. Ils étaient liés à l'absence de randomisation et à l'exclusion des patients qui avaient un antécédent de réaction allergique sévère (38).

Dans une autre étude publiée en 2010, Taylor (22) établissait les ED 05 et ED 10 respectivement à 7,3 mg et 14,4 mg d'arachide entière pour les 286 patients inclus dans son étude. Dans cette étude prospective, les patients inclus étaient âgés de 1 à 48 ans avec un âge médian de 7 ans. Le nombre de patients adultes n'était pas renseigné par les auteurs. Comparativement à l'étude de 2009 (38), la population était plus homogène avec moins de biais de sélection des patients. Les patients qui avaient un antécédent de réaction allergique sévère avaient été inclus. Toutes les doses NOAEL et LOAEL avaient pu être déterminées chez les 286 patients. Les ED 10 chez les patients qui avaient un antécédent de réaction

allergique sévère n'étaient pas statistiquement différentes de celles des patients qui avaient un antécédent de réaction allergique non sévère (22).

| Etude clinique | Blom 2013 (51) | Taylor 2010 (22) | Taylor 2009 (38,22) | Taylor 2009 et 2010 combinées (22) | Eller 2012 (53) |
|--|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|---|
| Type d'étude | rétrospectif cohorte unicentrique | prospectif cohorte unicentrique | rétrospectif revue de 12 publications | | prospectif cohorte unicentrique |
| Durée | 2001 à 2009 | 1991 à 2008 | 1984 à 2009 | 1984 à 2009 | 2003 à 2009 |
| Nombre patients inclus | 135 | 286 | 164 | 450 | 249 |
| Nombre garçons / filles | 82/53 | 162/124 | - | - | |
| Age population (ans) | 2 à 18 (médiane 7) | 1 à 48 (médiane 7) | - | - | 0,5 à 73,5 (médiane 7,8) |
| Test de réintroduction | double aveugle contre placebo | double aveugle contre placebo | double aveugle contre placebo | double aveugle contre placebo | double aveugle contre placebo (45) ou étude ouverte (204) |
| Eliciting Dose (mg protéine arachide) | ED01 [IC 95%] | 0,15 [0,04-0,51] | | | 6,6 [4,2-10,3] |
| | ED05 [IC 95%] | 1,6 [0,7-3,6] | | | 18,9 [13,0-27,6] |
| sur signes cliniques objectifs | ED10 [IC 95%] | 4,4 [2,3-8,5] | | | 32,9 [23,6-45,9] |
| | ED50 [IC 95%] | 67,3 [48,7-93] | | | - |
| Eliciting Dose (mg arachide entière) | ED01 [IC 95%] | - | - | - | 27 [17-42] |
| | ED05 [IC 95%] | 7,3 [5,2-10,4] | 4,2 [1,7-10,1] | 5,2 [3,6-7,4] | 77,0 [52,8-112,2] |
| sur signes cliniques objectifs | ED10 [IC 95%] | 14,4 [10,7-19,6] | 14,1 [6,6-29,9] | 12,3 [9,0-16,8] | 133,8 [95,9-186,6] |
| Intervalle entre 2 allergènes | ED50 [IC 95%] | 157 - | 1036 - | - | - |
| Composition protéique (%) | 25 | - | - | - | 24,6 |

Tableau X : Analyse de la littérature.

Dans l'étude de Blom et al (51), les ED 05 et ED 10 étaient respectivement de 1,6 mg et 4,4 mg de protéines d'arachide. Cette étude était monocentrique et rétrospective. Les 135 patients avaient été inclus entre 2001 et 2009. Les ED étaient calculés par un modèle statistique de modélisation des seuils réactogènes à partir des résultats individuels de tests de réintroduction positifs, à doses réalistes, en double aveugle contre placebo, chez une population d'enfants allergiques à l'arachide, âgés entre 2 et 18 ans avec un âge médian de 6,9 ans. L'étude de Blom diffère de notre étude sur certains points méthodologiques. Dans l'étude de Blom, les réintroductions d'allergène et de placebo étaient distinctes et étaient réalisées sur 2 jours différents à 15 jours d'intervalle. L'intervalle entre chaque dose d'allergène était de 30 min dans l'étude de Blom. L'étude de Morisset et al a rapporté que 18% des patients allergiques à l'arachide avaient réagi à une dose inférieure ou égale à 65 mg d'arachide entière (52). Dans leur étude, Blom et al ont trouvé des résultats similaires avec 23% des patients allergiques à l'arachide réagissant à une dose équivalente (51).

L'étude d'Eller, publiée en 2012, présentait des seuils d'ED10 à 32,9mg de protéine d'arachide, équivalent à 133,8mg d'arachide entière (53). Nous avons retenu l'étude d'Eller car il s'agissait d'une des plus récentes et elle concernait une cohorte importante de 249 patients. Toutefois, cette étude présentait une méthodologie inhabituelle. Elle incluait 2 protocoles de réintroduction différents: le 1er allant de 1 mg à 5,1g d'arachide effectué en ouvert, le second allant de 85mg à 14,5g d'arachide effectué en double aveugle contre placebo. Le 1er protocole avait inclus 204 patients et le second 45 patients. Cette hétérogénéité était sans doute la raison de seuils réactogènes discordants avec ceux de notre travail et des d'autres études de la littérature (22,38,51). Dans l'étude d'Eller, la différence entre les deux premières doses de chaque protocole est importante. La dose initiale de 85mg représente une dose très supérieure à celle des autres études, par exemple 0,1 à 5mg d'arachide entière dans l'étude de Taylor. Cinq des 7 patients réagissant dès la première dose d'allergène étaient inclus dans le groupe pour lequel la première dose réactogène était de 85mg d'arachide, ce qui pouvait expliquer que le seuil réactogène soit plus élevé que celui des autres études publiées dans le tableau X (53).

La variation des doses seuils réactogènes publiées dans la littérature peut s'expliquer par des différences méthodologiques à l'inclusion des patients et par des protocoles de réintroduction non identiques. Une autre hypothèse a été soulevée par Bindslev-Jensen (54). Il a comparé les seuils réactogènes précédemment publiés pour les allergènes de l'œuf, du lait et de l'arachide. Il insiste sur un facteur de confusion que constitue le fait que certains auteurs expriment leurs résultats en mg d'aliment alors que d'autres les expriment en mg de protéine de l'aliment. Concernant l'arachide, il est communément admis par les auteurs qui expriment leur résultats en mg de protéine d'utiliser un ratio de 25% par rapport à l'aliment global (55). Or, il est probable que ce ratio ne soit pas si constant. Dans l'étude MANOE, le taux de protéine dans l'arachide utilisée a été mesuré à 17% par un laboratoire. Dans les études d'Eller (53) et de Vlieg-Boerstra (56), il était respectivement de 24,6% et de 29,2%. Faute de connaître précisément le taux protéique de l'arachide utilisée dans les tests de réintroduction, il est possible d'induire une variation des résultats qui est certainement sous-estimée dans la littérature. Il serait donc très utile d'uniformiser l'expression des résultats en choisissant la

fraction protéique de l'aliment dont la teneur en protéine serait clairement évaluée pour chaque étude. Ainsi, ce seuil ajusté pour les protéines d'un allergène serait comparable d'un aliment industriel à l'autre et d'une étude à l'autre.

Le test de réintroduction alimentaire contrôlé, en double aveugle contre placebo (DBPCFC : double-blind, placebo-controlled food challenge) est considéré comme le gold standard (57) pour le diagnostic des allergies alimentaires. Cependant, la fréquence et l'interprétation des réactions cliniques après placebo ne sont pas bien documentées dans la littérature. Dans notre étude, 12 des 22 (54,5%) enfants non tolérants les petites doses d'arachide avaient présenté une réaction clinique après une dose de placebo. Aucune réaction clinique n'avait eu lieu quand la 1^{ère} des 8 doses du test de réintroduction était un placebo. Les réactions cliniques après placebo étaient hétérogènes avec des scores de gravité évalués de SCRPD 1b à SCRPD 6. Parmi les réactions après placebo, nous pouvons nous demander quelle est la proportion réelle d'enfants ayant réagi après le placebo et celle ayant réagi tardivement à la dose d'arachide précédente (plus de 45 minutes). L'hypothèse de réactions plus lentes lors de l'ingestion de petites doses nous paraît probable et la réaction anaphylactique (SCRPD 6) ne peut être imputable au placebo.

Vlieg-Boerstra et al (56) a décrit des réactions cliniques après placebo dans les tests de réintroductions en double aveugle. Cette étude a inclus 105 enfants présentant une allergie alimentaire IgE dépendante au lait de vache, à l'œuf, à l'arachide, à la noisette et au soja. 132 tests de réintroduction contrôlés en double aveugle ont été réalisés jusqu'à des doses réalistes d'allergènes. Les tests de réintroduction de l'allergène et du placebo étaient séparés de 2 semaines. Sur l'ensemble des tests de réintroductions, 53% étaient positifs et 43% négatifs. Un total de 12,9% de réactions cliniques après le placebo étaient survenues dont 52% étaient immédiates (délai inférieur à 2 heures) et 47% étaient tardives (délai de 2 à 48 heures). Parmi les réactions cliniques après placebo, 64% avaient des symptômes objectifs variés à l'exception du choc anaphylactique et 35% avaient des symptômes uniquement subjectifs (56). Des données similaires ont été rapportées dans la littérature avec des réactions cliniques sur des symptômes objectifs immédiats après placebo, entre 6 et 10% pour Ballmer Weber (58,59), dans 10 % des cas pour Ortolani (58,59) et 29,3% pour Oole-Groen (60). Dans les études caractérisant les seuils réactogènes, 4 à 7 % des réactions cliniques survenaient après placebo, dans un délai de moins de 2 heures (61,62).

La méthodologie de notre étude avec une alternance répétée « allergène – placebo » ou « placebo – allergène » ne nous permettait pas de différentier les réactions immédiates et les réactions plus tardives imputables à l'allergène, malgré un délai conséquent de 45 minutes à partir de la deuxième dose d'allergène entre chaque dose administrée à l'enfant. Les délais entre les différentes doses d'allergènes et les placebos ne sont pas standardisées entre les études. Dans la plupart des études, le délai est de 30 minutes entre 2 doses d'allergène (56, 51). En effet, pour les allergies IgE dépendantes, les symptômes induits par les tests de réintroduction pour évaluer les doses réactogènes, sont généralement observés dans des délais de 30 minutes (52) à 2 heures après l'ingestion (15). Plus de 95% des réactions se produisent dans les 20 minutes suivant l'ingestion d'arachide (9). Un délai trois fois plus long nous paraissait suffisant entre deux doses d'allergène lors de la conception du protocole. Une

réintroduction de l'allergène et du placebo sur deux journées d'hospitalisation séparées aurait sans doute été plus aisée. Cependant, nous nous serions probablement heurtés au problème économique du surcoût engendré par une hospitalisation prolongée et aux difficultés d'inclusion des enfants avec des parents probablement plus hostiles à une hospitalisation prolongée ou répétée. Ce problème a été soulevé dans l'étude d'Eller (53) dans laquelle la méthodologie initiale du test de réintroduction en double aveugle était prévue sur 2 journées d'hospitalisation distinctes pour l'allergène et le placebo. Les 284 tests de réintroduction prévus en double aveugle ont finalement été réalisés en ouvert en raison du refus des parents d'une participation de deux journées d'hospitalisation ou par refus du placebo (53). Malgré le risque de faux-positifs, le test de réintroduction en double aveugle contre placebo reste le gold standard pour le diagnostic de l'allergie alimentaire, par rapport au test de réintroduction ouvert (48,57). L'ingestion de l'allergène en double aveugle permet de réduire considérablement les faux-positifs (56). Brouwer et al (63) et Venter et al. (64) avaient comparé les deux types de tests de réintroduction. Ils avaient montré que respectivement 71% et 20,5% des tests de réintroduction réalisés en simple aveugle étaient des faux positifs en comparaison avec les résultats du test de réintroduction en double aveugle contre placebo.

A travers les questionnaires, nous avons pu évaluer la mise en place du régime assoupli à domicile et s'interroger sur les croyances et connaissances des parents des enfants allergiques à l'arachide concernant les traces d'arachide. Lors de la visite de suivi, 93% enfants (42/45) consommaient des traces d'arachide avec un changement des habitudes alimentaires. La consommation des aliments manufacturés avec les étiquettes mentionnant « huile d'arachide », « traces d'arachide », « peut contenir des traces d'arachide » et « fabriqué dans un atelier contenant de l'arachide » est significativement augmentée après assouplissement du régime d'éviction de l'arachide ($p<0,001$). Cependant, seulement 43% (19/44) consommaient quotidiennement des aliments manufacturés malgré l'assouplissement du régime d'éviction de l'arachide. Ce résultat peut s'expliquer par la complexité et la multiplication des étiquetages pour les « traces d'arachide » des aliments manufacturés et par le fait que 61% (48/78) des enfants inclus dans notre étude étaient également allergiques à d'autres aliments que l'arachide. Malgré l'autorisation de la consommation des traces d'arachide sous toutes ses formes et donc de l'huile d'arachide, 45% (20/44) des enfants poursuivent le régime d'éviction de l'huile d'arachide. La consommation d'huile d'arachide facilite la qualité de vie de l'enfant pour les repas effectués hors du domicile avec l'autorisation des frites et des vinaigrettes quelle que soit l'huile utilisée par le restaurateur. Paradoxalement, l'huile végétale comprenant entre autres l'huile d'arachide est consommée fréquemment (« tous les jours » et « souvent ») par 81% (34/42) des enfants après autorisation du régime assoupli. Les aliments manufacturés portant les mentions « traces d'arachide », « peut contenir des traces d'arachide » et « fabriqué dans un atelier contenant de l'arachide » sont consommées fréquemment (« tous les jours » et « souvent ») par respectivement 72% (32/44), 84% (37/44) et 82% (36/44) des enfants après autorisation du régime assoupli. C'est probablement le mot « arachide » qui serait responsable de la réticence des familles à la consommation de l'huile d'arachide malgré l'autorisation par l'allergologue. Les modifications des habitudes alimentaires ne sont pas toujours aisées après plusieurs mois ou années d'éviction et l'huile d'arachide en est l'illustration.

6. Conclusion

Ce travail avait permis d'évaluer la tolérance des petites doses d'arachide, de déterminer les doses seuils réactogènes pour 95% et 90% d'une population pédiatrique allergique à l'arachide et d'étudier la mise en place du régime assoupli avec autorisation des petites doses à domicile. La connaissance de seuils réactogènes pour l'allergie à l'arachide pourrait permettre à l'industrie agroalimentaire de faire évoluer les étiquetages de précaution sur les aliments manufacturés. L'utilisation d'un seuil quantitatif permettrait de faciliter au quotidien la mise en place du régime d'éviction à l'arachide pour les enfants et leurs familles et d'ainsi de réduire le risque de réactions allergiques imputables aux aliments manufacturés.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Jul;108(1):133-40.
- (2) Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jun;121(6):1344-50.
- (3) Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Morisset M, Rancé F, Fardeau MF, Beaudouin E. Severe food anaphylaxis: 107 cases registered in 2002 by the Allergy Vigilance Network. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2004 Feb;36(2):46-51.
- (4) Sáiz J, Montealegre C, Marina ML, García-Ruiz C. Peanut allergens: an overview. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2013;53(7):722-37.
- (5) Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics*. 2009 Dec; 124(6):1549-55.
- (6) F. Rancé, G. Dutau. Allergie alimentaire sévère. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, Volume 48, Supplement 1, October 2008, Pages S16-S18.
- (7) Ben-Shoshan M, Turnbull E, Clarke A. Food allergy: temporal trends and determinants. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012 Aug;12(4):346-72.
- (8) Rancé F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy*. 2005 Feb;35(2):167-72.
- (9) Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jun;125(6):1322-6.
- (10) Spergel JM. Natural history of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Mar;131(3):813-4.
- (11) Hasan SA, Wells RD, Davis CM. Egg hypersensitivity in review. *Allergy Asthma Proc*. 2013 Jan-Feb;34(1):26-32.
- (12) Robison RG, Pongracic JA. Chapter 23: Food allergy. *Allergy Asthma Proc*. 2012 May-Jun;33 Suppl 1:S77-9.
- (13) Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, Burks AW, Wood RA. Peanut allergy: recurrence and its management. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Nov;114(5):1195-201.
- (14) Allen CW, Campbell DE, Kemp AS. Food allergy: is strict avoidance the only answer? *Pediatr Allergy Immunol*. 2009 Aug;20(5):415-22.
- (15) Husain Z, Schwartz RA. Food allergy update: more than a peanut of a problem. *Int J Dermatol*. 2013 Mar;52(3):286-94.
- (16) Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Apr;119(4):1016-8. Epub 2007 Feb 15.
- (17) EU. European Commission. Directive 2003/89/EC of the European Parliament and of the Council of 10 November 2003 amending Directive 2000/13/EC as regards induction of the ingredients present in foodstuffs. *Off. J. Eur. Commun*. 2003; L308:15–18.
- (18) R. Ward, R. Crevel, I. Bell, N. Khandke, C. Ramsay, S. Paine. A vision for allergen management best practice in the food industry. *Trends in Food Science & Technology*, Volume 21, Issue 12, December 2010, Pages 619-625

- (19) Zurzolo GA, Mathai ML, Koplin JJ, Allen KJ. Precautionary allergen labelling following new labelling practice in Australia. *J Paediatr Child Health*. 2013 Apr;49(4):E306-10.
- (20) Sheth SS, Waserman S, Kagan R and al. Role of food labels in accidental exposures in food-allergic individuals in Canada. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010 Jan;104(1):60-5.
- (21) Ford LS, Taylor SL, Pacenza R, Niemann LM, Lambrecht DM, Sicherer SH. Food allergen advisory labeling and product contamination with egg, milk, and peanut. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Aug;126(2):384-5.
- (22) Moneret Vautrin DA, Sheffield D, Crevel RWR, Morisset M, Dumont P, Taylor SL. Threshold dose for peanut: Risk characterization based upon diagnostic oral challenge of a series of 286 peanut-allergic individuals. *Allergy Clin Immunol* 2009; 123: S245 (Abstract 950)
- (23) Pele M, Brohee M, Anklam E, Van Hengel AJ. Peanut and hazelnut traces in cookies and chocolates: relationship between analytical results and declaration of food allergens on product labels. *Food Addit Contam*. 2007 Dec;24(12):1334-44.
- (24) Afssa. Rapport et Synthèse : « Allergie alimentaire et étiquetage de précaution » – novembre 08 – site : <http://www.afssa.fr/Documents/NUT-Ra-AllergiesEtiquetage.pdf>
- (25) Hefle SL, Furlong TJ, Niemann L, and al. Consumer attitudes and risks associated with packaged foods having advisory labeling regarding the presence of peanuts. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Jul;120(1):171-6.
- (26) Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Bijleveld CM, Kukler J, Duiverman EJ, Wolt-Plompen SA, Dubois AE. Dietary assessment in children adhering to a food allergen avoidance diet for allergy prevention. *Eur J Clin Nutr*. 2006 ;60 : 1384-90.
- (27) Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008 Jan;121(1):183-91.
- (28) Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, Moreno L, Puntis J, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J; ESPGHAN Committee on Nutrition: Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Jan;46(1):99-110.
- (29) Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, and al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 ;122 :984-91
- (30) Hourihane JO, Kilburn SA, Nordlee JA, Hefle S, Taylor S, Warner JO. An evaluation of the sensitivity of subjects with peanut allergy to very low doses of peanut protein: A randomized, double blind, placebo-controlled food challenge study. *J All Clin Immunol* 1997;100:596-600
- (31) Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C and al. Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *J Allergy Clin Immunol*. 2002 ;109:24-30
- (32) Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Update on threshold doses of food allergens: implications for patients and the food industry. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004 ;4 :215-9.
- (33) Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, and al. A consensus protocol for the determination of the threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *Clin Exp Allergy*. 2004 ;34:689-95.
- (34) Hefle SL, Taylor SL. Food allergy and the food industry. *Curr Allergy Asthma Rep*.2004 ;4:55-9.
- (35) Crevel RW, Ballmer-Weber BK, Holzhauser T and al. Thresholds for food allergens and their value to different stakeholders. *Allergy*. 2008 ;63:597-609
- (36) Taylor SL, Crevel RW, Sheffield D, Kabourek J, Baumert J. Threshold dose for peanut: risk characterization based upon published results from challenges of peanut-allergic individuals. *Food Chem Toxicol*. 2009 ;47:480-9.

- (37) Madsen CB, Hattersley S, Buck J, Gendel SM, Houben GF, Hourihane JO, Mackie A, Mills EN, Nørhede P, Taylor SL, Crevel RW. Approaches to risk assessment in food allergy: report from a workshop “developing a framework for assessing the risk from allergenic foods”. *Food Chem Toxicol.* 2009;47:480-9.
- (38) Taylor SL, Crevel RW, Sheffield D, Kabourek J, Baumert J. Threshold dose for peanut: Risk characterization based upon published results from challenges of peanut-allergic individuals. *Food Chem Toxicol.* 2009;47:1198-204.
- (39) Kruizinga AG, Briggs D, Crevel RW, Knulst AC, van den Bosch LM, Houben GF. Probabilistic risk assessment model for allergens in food: sensitivity analysis of the minimum eliciting dose and food consumption. *Food Chem Toxicol.* 2008 May;46(5):1437-43.
- (40) Taylor SL, Crevel RW, Sheffield D, Kabourek J, Baumert J. Threshold dose for peanut: risk characterization based upon published results from challenges of peanut-allergic individuals. *Food Chem Toxicol.* 2009;47:1198-1204.
- (41) Spanjersberg MQ, Kruizinga AG, Rennen MA, Houben GF. Risk assessment and food allergy: the probabilistic model applied to allergens. *Food Chem Toxicol.* 2007 Jan;45(1):49-54. Epub 2006 Aug 10.
- (42) Villard-Truc F, Gomez SA, Deschildre A, Rancé F. Tests de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant. Quand, pour qui et comment ? Sélection des patients. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2006;46:610-24.
- (43) Deschildre A, Bonnel C, Thumerelle C, Santos C. Quelles sont les indications d'un test de provocation oral ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47:190-2.
- (44) Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:891-6.
- (45) Deschildre A, Bonnel C, Thumerelle C, Santos C. Quelles sont les indications d'un test de provocation oral ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47:190-2.
- (46) Baranes T, Bidat E. Allergie alimentaire : les réactions à l'inhalation sont différentes des réactions à l'ingestion. *Rev Fr Allergol* 2009;49:72-4.
- (47) Clark A, Ewan PW. Food Allergy in Childhood. *Arch Dis Childhood* 2003;88:79-81.
- (48) Rancé F, Deschildre A, Villard-Truc F, and al. Oral food challenge in children: an expert review. Position paper of the section of Pediatrics of the French Society of Allergology and Clinical Immunology (SFAIC) and of the Pediatric Society of Pulmonology and Allergology (SP2A). *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41:35-49.
- (49) Chruszcz M, Maleki SJ, Majorek KA and al. Structural and immunologic characterization of Ara h 1, a major peanut allergen. *J Biol Chem.* 2011 Nov 11;286(45):39318-27.
- (50) Astier C, Morisset M, Roitel O and 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.
- (51) Blom WM, Vlieg-Boerstra BJ, Kruizinga AG and al. Threshold dose distributions for 5 major allergenic foods in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Jan;131(1):172-9.
- (52) Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G and al. Thresholds of clinical reactivity to milk, egg, peanut and sesame in immunoglobulin E dependent allergies: evaluation by double-blind or singleblind placebo-controlled oral challenges. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1046-1051.
- (53) Eller E, Hansen TK, Bindslev-Jensen C. Clinical thresholds to egg, hazelnut, milk and peanut: results from a single-center study using standardized challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012 May;108(5):332-6.
- (54) Bindslev-Jensen C, Briggs D, Osterballe M. Can we determine a threshold level for allergenic foods by statistical analysis of published data in the literature? *Allergy*. 2002;57:741-746.

(55) <http://www.ansespro.fr/TableCIQUAL>

(56) Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Bijleveld CM and al. Placebo reactions in double-blind, placebo-controlled food challenges in children. *Allergy*. 2007 Aug;62(8):905-12.

(57) Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U and al. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods--position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 2004 Jul;59(7):690-7. Review.

(58) Ballmer-Weber BK, Vieths S, Lüttkopf D, Heuschmann P, Wüthrich B. Celery allergy confirmed by double-blind, placebo-controlled food challenge: a clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery root. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:373-378.

(59) Ballmer-Weber BK, Wüthrich B, Wangorsch A, Fötisch K, Altman F, Vieths S. Carrot allergy: double-blinded, placebo-controlled food challenge and identification of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:301-307.

(60) Oole-Groen CJ, Brand PL. Double-blind food challenges in children in general paediatric practice: Useful and safe, but not without pitfalls. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013 Aug 21.

(61) Hourihane JO, Kilburn SA, Nordlee JA, Hefle SL, Taylor SL, Warner JO. An Evaluation of the sensitivity of subjects with peanut allergy to very low doses of peanut protein: a randomised, doubleblind, placebo-controlled food challenge study. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:596-600.

(62) Wensing M, Penninks AH, Hefle SL, Akkerdaas JH, Ree R van, Koppelman SJ et al. The range of minimum provoking doses in hazelnut-allergic patients as determined by double-blind, placebocontrolled food challenges. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1757-1762.

(63) Brouwer ML, Wolt-Plompen SAA, Dubois AEJ, Heide S van der, Jansen DF, Hoijer MA et al. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2006;36:899-906.

(64) Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Roberts G, Higgins B et al. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1118-1124.

ANNEXE 1

Ingédients à déclaration obligatoire. **Annexe de la directive 2003/89/CE (17).**

1. Céréales contenant du gluten (blé, seigle, orge, avoine, épeautre, kamut et leurs souches hybridées) et produits à base de ces céréales, à l'exception:
 - a) des sirops de glucose à base de blé, y compris le dextrose (1);
 - b) des maltodextrines à base de blé (1);
 - c) des sirops de glucose à base d'orge;
 - d) des céréales utilisées pour la fabrication de distillats ou d'alcool éthylique d'origine agricole pour les boissons spiritueuses et d'autres boissons alcooliques.
2. Crustacés et produits à base de crustacés.
3. Œufs et produits à base d'œufs.
4. Poissons et produits à base de poissons, à l'exception:
 - a) de la gélatine de poisson utilisée comme support pour les préparations de vitamines ou de caroténoïdes;
 - b) de la gélatine de poisson ou de l'ichtyocolle utilisée comme agent de clarification dans la bière et le vin.
5. Arachides et produits à base d'arachides.
6. Soja et produits à base de soja, à l'exception:
 - a) de l'huile et de la graisse de soja entièrement raffinées (1);
 - b) des tocophérols mixtes naturels (E306), du D-alpha-tocophérol naturel, de l'acétate de D-alpha-tocophéryl naturel et du succinate de D-alpha-tocophéryl naturel dérivés du soja;
 - c) des phytostérols et des esters de phytostérol dérivés d'huiles végétales de soja;
 - d) de l'ester de stanol végétal produit à partir de stérols dérivés d'huiles végétales de soja.
7. Lait et produits à base de lait (y compris le lactose), à l'exception:
 - a) du lactosérum utilisé pour la fabrication de distillats ou d'alcool éthylique d'origine agricole pour les boissons spiritueuses et d'autres boissons alcooliques;
 - b) du lactitol.
8. Fruits à coque, à savoir, amandes (*Amygdalus communis* L.), noisettes (*Corylus avellana*), noix (*Juglans regia*), noix de cajou (*Anacardium occidentale*), noix de pécan [*Carya illinoensis* (Wangenh.) K. Koch], noix du Brésil (*Bertholletia excelsa*), pistaches (*Pistacia vera*), noix de Macadamia et noix du Queensland (*Macadamia ternifolia*) et produits à base de ces fruits, à l'exception des fruits à coque utilisés pour la fabrication de distillats ou d'alcool éthylique d'origine agricole pour les boissons spiritueuses et d'autres boissons alcooliques.
9. Céleri et produits à base de céleri.
10. Moutarde et produits à base de moutarde.
11. Graines de sésame et produits à base de graines de sésame.
12. Anhydride sulfureux et sulfites en concentrations de plus de 10 mg/kg ou 10 mg/litre exprimées en SO₂.
13. Lupin et produits à base de lupin.
14. Mollusques et produits à base de mollusques.

(1) Et les produits dérivés, dans la mesure où la transformation qu'ils ont subie n'est pas susceptible d'élever le niveau d'allergénicité évalué par l'EFSA pour le produit de base dont ils sont dérivés.

ANNEXE 2

Liste des centres hospitaliers investigateurs.

CHU d'Angers

4 rue Larrey - 49 933 Angers Cedex 09

CH de Bretagne Sud - Lorient

Site du Scorff - rue Louis Guiguen - 56322 Lorient Cedex

CH de Lyon

Hôpital Mère et Enfant - 59 Bd Pinel - 69677 Bron

CH du Mans

Pôle mère enfant - 194 avenue Rubillard - 72037 Le Mans Cedex 9

CHU de Nantes

Quai Moncousu - 44000 Nantes

CH de Niort

40 Avenue Charles de Gaulle - 79000 Niort

CHU de Reims

Hôpital Américain, service de pédiatrie A - 47 rue Cognacq Jay - 51100 Reims

CHU de Rennes

CH Pontchaillou - 2, rue H Le Guillou - 35000 Rennes

Polyclinique de l'Ormeau – Tarbes

10 Ch. De l'Ormeau - 65000 Tarbes

CHU de Toulouse

Pôle médicochirurgical de Pédiatrie, Hôpital des Enfants

330 avenue de Grande Bretagne - TSA 70034 - 31059 Toulouse cedex

CHU de Tours

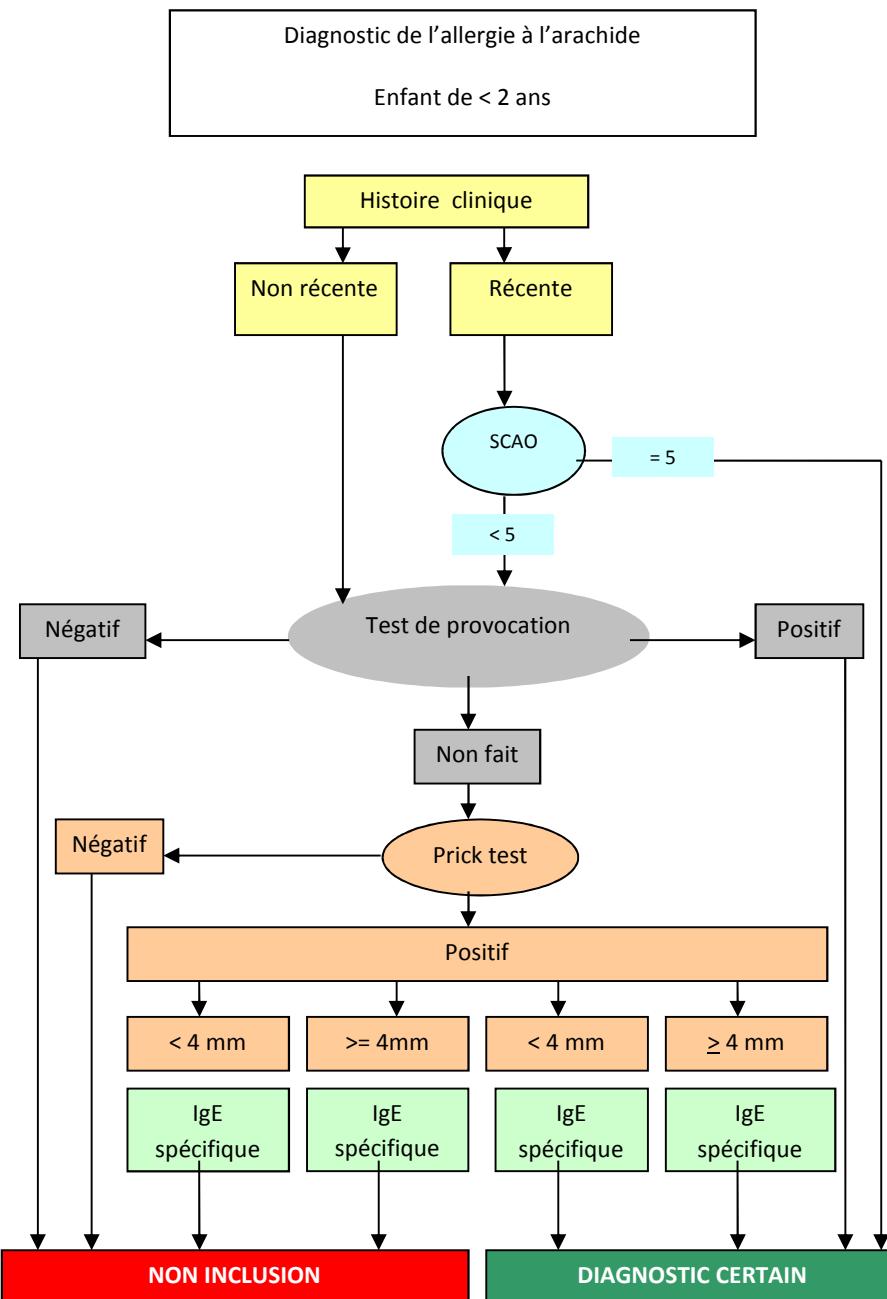
Unité Transversale d'allergologie & Immunologie Clinique - Pôle Médecine

Hôpital Bretonneau -10 Boulevard Tonnellé

CHRU - 37044 Tours Cedex

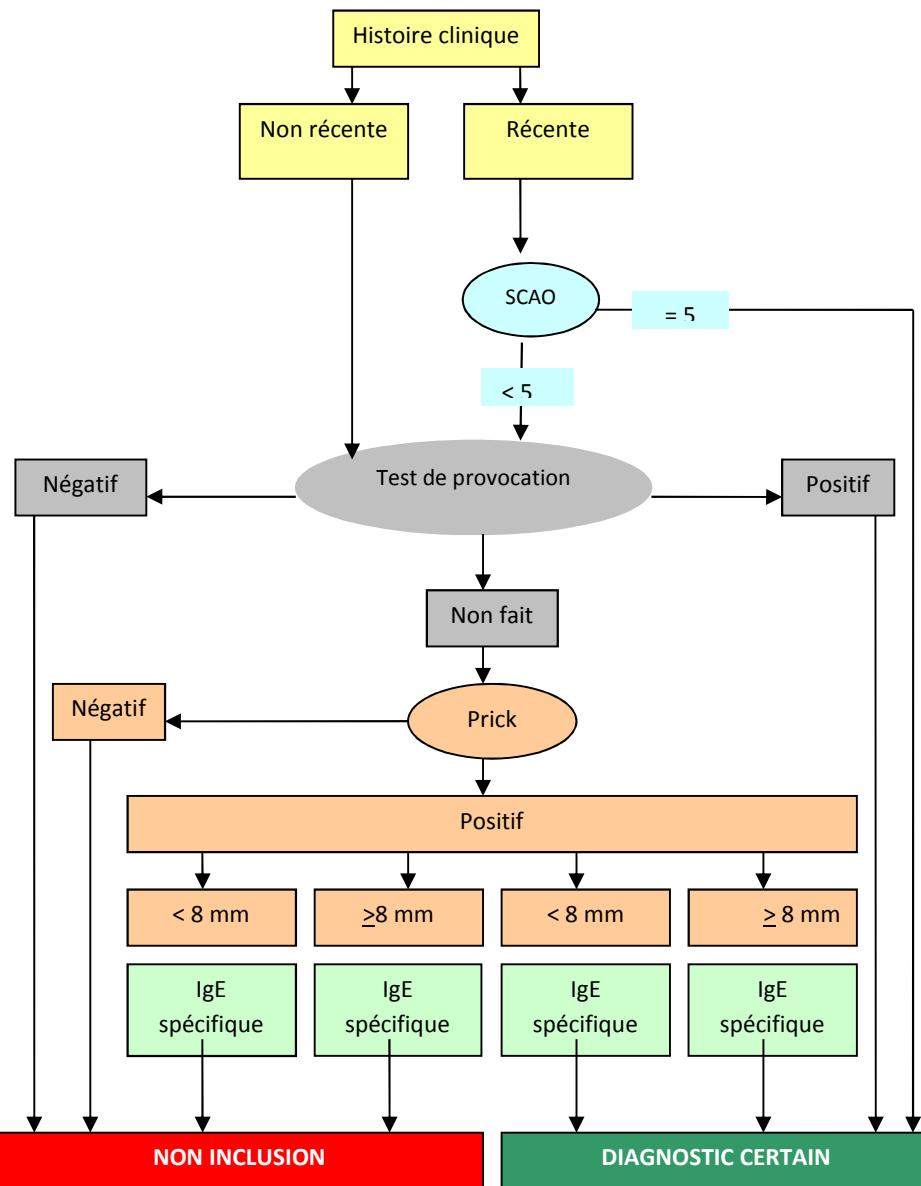
ANNEXE 3

Algorithmes du diagnostic de certitude pour l'allergie à l'arachide.



| | |
|--|-------------|
| Caractère évocateur des symptômes (retenir uniquement les signes objectifs) | 1 |
| Délai < 1h | 1 |
| Absence d'autre étiologie (aliment consommé isolément – pas de prise médicamenteuse associée) | 1 |
| Reproductibilité (au moins 2 épisodes dont le dernier \leq 6 mois) | 1 |
| Disparition des symptômes avec régime d'évitement | 1 |
| Score clinique SCAO | Total sur 5 |

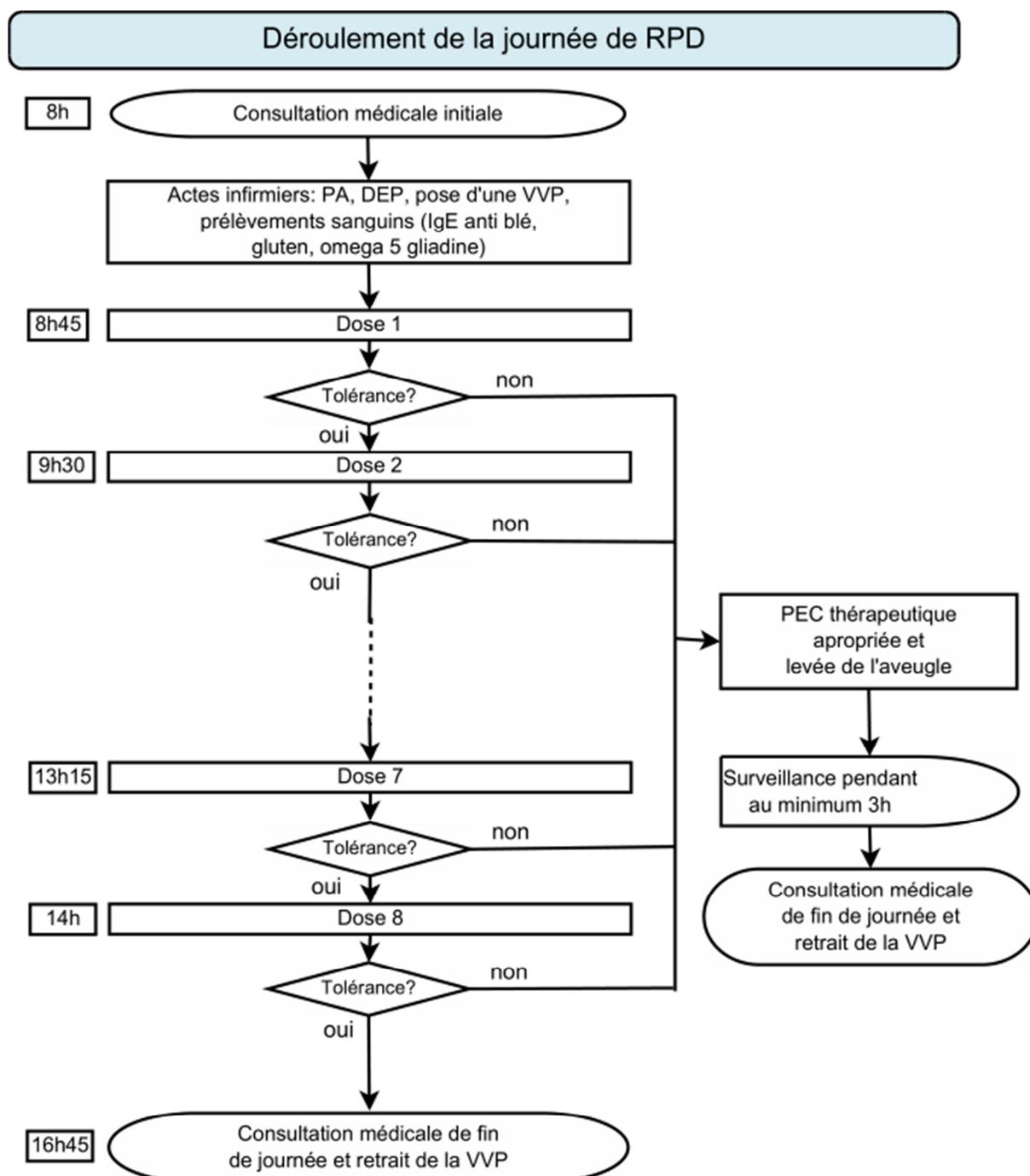
Diagnostic de l'allergie à l'arachide
Enfant de ≥ 2 ans



| | |
|--|-------------|
| Caractère évocateur des symptômes (retenir uniquement les signes objectifs) | 1 |
| Délai $< 1h$ | 1 |
| Absence d'autre étiologie (aliment consommé isolément – pas de prise médicamenteuse associée) | 1 |
| Reproductibilité (au moins 2 épisodes dont le dernier ≤ 6 mois) | 1 |
| Disparition des symptômes avec régime d'évitement | 1 |
| Score clinique SCAO | Total sur 5 |

ANNEXE 4

Déroulement de la journée de RPD.



PA: pression artérielle
 DEP: debit expiratoire de pointe (« peak flow »)
 VVP : voie veineuse périphérique
 Tolérance : définie par un score SCRPD $\leq 1a$

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Courbe de tolérance du test de réintroduction des petites doses d'arachide. Les 4 doses d'arachide sont représentées par les losanges rouges. Les intervalles de confiance à 95% sont représentés par les traits verticaux.

Tableau I : Score clinique de l'accident d'origine (SCAO).

Tableau II : Valeurs seuils des Prick tests en mm et des IgE spécifiques en KUA/L correspondant à une imputabilité maximale de l'allergie à l'arachide (44,45).

Tableau III : Composition des doses d'arachide administrées en mg.

Tableau IV : Score clinique de gravité de la réaction allergique lors de la réintroduction des petites doses d'allergène.

Tableau V: Données médicales au moment de l'inclusion des patients.

Tableau VI : Taux de tolérance pour les doses d'arachide.

Tableau VII : Caractéristiques des enfants non tolérants.

Tableau VIII : Questionnaires des habitudes alimentaires avant et après la RPD.

Tableau IX : Fréquence de consommation des traces d'arachide après la RPD.

Tableau V : Analyse de la littérature. ED_x = Eliciting Dose x: dose déclenchante réactogène pour x% des sujets allergiques.

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|----|
| LISTE DES ABREVIATIONS..... | 9 |
| PLAN..... | 10 |
| 1. INTRODUCTION..... | 11 |
| 2. OBJECTIFS | 13 |
| 3. POPULATION ET METHODES..... | 14 |
| 3.1. Type d'étude..... | 14 |
| 3.2. Population..... | 14 |
| 3.3. Données médicales..... | 16 |
| 3.4. Produits et procédures..... | 16 |
| 3.4.1. Allergène et placebo..... | 16 |
| 3.4.2. Protocole de réintroduction des petites doses (RPD)..... | 17 |
| 3.4.3. Réalisation du régime assoupli..... | 18 |
| 3.5. Traitements concomitants autorisés..... | 18 |
| 3.5.1. Traitements locaux..... | 18 |
| 3.5.2. Traitements systémiques..... | 19 |
| 3.6. Traitements concomitants non autorisés..... | 19 |
| 3.6.1. Traitements locaux..... | 19 |
| 3.6.2. Traitements systémiques..... | 19 |
| 3.7. Aspects éthiques et réglementaires..... | 19 |
| 3.8. Analyse statistique..... | 19 |
| 4. RESULTATS..... | 20 |
| 4.1. Population..... | 20 |
| 4.2. Test de réintroduction des petites doses d'arachide..... | 21 |
| 4.2.1. Courbe de tolérance..... | 21 |
| 4.2.2. Enfants non tolérants..... | 22 |

| | |
|--|----|
| 4.2.3. Enfants tolérants : évaluation du régime assoupli à distance..... | 23 |
| 5. DISCUSSION..... | 25 |
| 6. CONCLUSION..... | 30 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... | 31 |
| ANNEXES..... | 35 |
| Annexe 1..... | 35 |
| Annexe 2..... | 36 |
| Annexe 3..... | 37 |
| Annexe 4..... | 39 |
| LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX..... | 40 |

ALLEAU MOREAU Anne-Sophie

REINTRODUCTION DE PETITES DOSES D'ARACHIDE

CHEZ L'ENFANT ALLERGIQUE

PROTOCOLE MANOE (Maitrise Allergènes NutritiOn Enfant)

RESUME

Background: Possible cross-contaminations of food products cannot be absolutely ruled out or checked for most food manufacturer. Some patients can react to a very low amount of allergen. As a result, advisory labeling on food has appeared to inform allergenic consumers of potential cross contaminations by notifiable allergens such as peanuts, even if levels are very low. Accessibility to food is clearly restricted for allergic consumers.

Objective: We sought to determine the tolerance of ingestion of low doses of peanut in children with peanut allergy.

Methods: It was a prospective study. Seventy-eight children under 16 years of age with peanut allergy and IgE-dependent mechanism, were included between 2011 and 2013. These patients underwent double-blind, placebo-controlled food challenges with low doses of peanut.

Results: Twenty-two children had objective symptoms (28%). Peanut doses tolerated by 95% and 90% of the child population were 1.2 and 2.5 mg of peanut protein respectively, 7.0 mg and 14.7 mg of whole peanut respectively. The rAraH1 and rAraH3 specific IgE levels for non-tolerant children were superior to those of tolerant children ($p <0.001$), for low doses of peanut. A diet with expanded traces of peanuts was prescribed at home for tolerant children. After 3 months, 42 out 45 tolerant children (93%) were consuming traces of peanuts and had changed their eating habits.

Conclusions: Knowledge of peanut dose thresholds could help to change the advisory labeling on pre-packed foods with the use of a quantitative threshold to facilitate the implementation of the eviction regime for peanut allergic children.

MOT-CLES

| | |
|----------------|--------|
| Peanut allergy | DBPCFC |
| Children | rArah1 |
| Threshold dose | rArah3 |

FORMAT

Mémoire

Article¹ : à soumettre soumis accepté pour publication publié

Suivi par : Docteur DROUET Martine

¹ statut au moment de la soutenance

REINTRODUCTION DE PETITES DOSES D'ARACHIDE

CHEZ L'ENFANT ALLERGIQUE

PROTOCOLE MANOE (Maitrise Allergènes NutritiOn Enfant)

RESUME

Introduction: L'existence de contamination croisée pour les aliments manufacturés ne peut pas être absolument rejetée ou vérifiée par la plupart des industries agroalimentaires. Certains patients réagissent à de très faibles doses d'allergène. Pour les allergènes à déclaration obligatoire comme l'arachide, de nombreux étiquetages de précaution apparaissent sur les emballages, pour informer sur le risque de contamination croisée même si les doses sont très faibles.

Objectif : Evaluer la tolérance de l'ingestion de petites doses d'arachide chez des enfants allergiques à l'arachide.

Population et méthodes : Il s'agissait d'une étude prospective portant sur 78 enfants allergiques à l'arachide, de mécanisme IgE dépendant, âgés de moins de 16 ans, inclus entre 2011 et 2013. Ces patients avaient effectué un test de réintroduction des petites doses d'arachide, contrôlé en double aveugle contre placebo.

Résultats : Vingt-deux enfants avaient présenté une réaction avec des symptômes objectifs (28%). Les doses d'arachide tolérées par 95% et 90% des enfants inclus étaient respectivement 1,2mg et 2,5mg de protéines d'arachide, soit respectivement 7,0mg et 14,7mg d'arachide entière. Les IgE spécifiques rAraH1 et rAraH3 des enfants non tolérants étaient significativement supérieures à celles des enfants tolérants ($p<0,001$) pour les petites doses d'arachide. Un régime assoupli aux traces d'arachide était prescrit à domicile pour les enfants tolérants. A 3 mois, 42 enfants tolérants sur 45 (93%) consommaient des traces d'arachide avec un changement des habitudes alimentaires.

Conclusion : La connaissance des seuils réactogènes pourrait faire évoluer les étiquetages de précaution sur les aliments manufacturés avec l'utilisation d'un seuil quantitatif pour faciliter l'application du régime d'éviction pour les enfants allergiques à l'arachide.

MOT-CLES

| | | |
|----------------|----------------|--------|
| Peanut allergy | Threshold dose | rArah1 |
| Children | DBPCFC | rArah3 |

FORMAT

Mémoire

Article¹ : à soumettre soumis accepté pour publication publié

Suivi par : Docteur DROUET Martine

¹ statut au moment de la soutenance