

14<sup>e</sup>

Congrès Francophone  
d'Allergologie

Paris  
Palais des Congrès Porte Maillot

16 au 19 avril 2019

## Immunothérapie préventive en AA : où en est-on en 2019?

D. Sabouraud-Leclerc, CHU Reims  
A. Divaret-Chauveau, CHU Nancy



Immunothérapie préventive en AA :  
où en est-on en 2019?

- Intérêts financiers : **néant**
- Liens durables ou permanents : **néant**
- Interventions ponctuelles : **Stallergènes, ALK, Novartis, Nutricia**
- Intérêts indirects : **néant**



Pourquoi?

A quels enfants?

Pour quels aliments?

Comment?

- **Les recommandations actuelles**
- **En pratique, que faire?**

Un projet de PHRC national

# Pourquoi une immunothérapie préventive en AA?



Augmentation préoccupante des AA

- Arachide, fruits à coques
- Allergies multiples +++
- Impact lourd sur qualité de vie
  - Risque d'anaphylaxie
  - Éviction, TU, PAI,
- Immunothérapie orale alimentaire ? (multiples?)

Être actif!

- Comment prévenir ces allergies?
- Se rappeler que ces AA n'existaient pas autrefois!

# Quelques chiffres :



## Prévalence de l'AA en Europe

- **autorapportée : 6 à 8 %**
- **3,6 % avant l'âge de 17 ans**
- **En augmentation+++ depuis 10 ans**

## Incidence de l'anaphylaxie (toutes causes)

- **1,5 à 7,9 cas pour 100 000 personnes et par an**
- **Prévalence de 0,3%**

Taux de mortalité inférieur à 1 cas par million et par an

Chez l'enfant : 0,06 décès par million d'enfants par an

Décès par anaphylaxie alimentaire : enfant et jeune adulte

## Arachide

- **USA : 4 à 6%**
- **GB : 1,3 à 2,5 %**

## Fruits à coques

- **0,5 % Europe**
- **2,3% Australie**

## AA multiples?

### En Europe :

- **Œuf et lait de vache avant 2 ans**
- **Noix de cajou, noisette avant 6 ans**
- **Arachide à tout âge**

Buyavanich 2014,  
Gupta 2011,  
Venter 2010,  
Perkin, N Engl J Med  
2016  
Grabenrich, 2015

# Pour quels enfants? Quel type de prévention?



Tous?

Enfants à risque atopique?

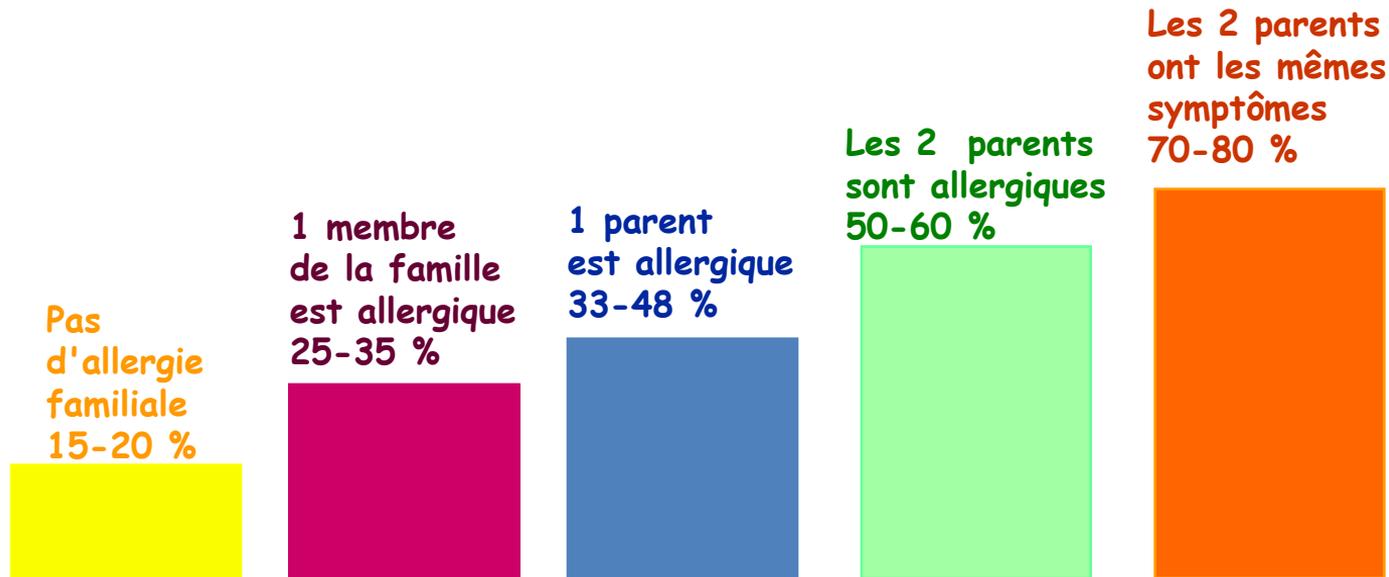
Enfants à haut risque atopique?

**Prévention primaire +++:** éviter l'apparition de sensibilisation(s) (et donc d'AAs)

(Prévention secondaire: éviter l'apparition des symptômes chez le sensibilisé)

Prévention tertiaire: prise en charge d'un allergique)

# Quels sont les nourrissons à risque atopique?



**risque atopique : au moins un parent (ou fratrie) à allergie documentée**

Scott H. Sicherer, MD; A Wesley Burks, MD; Pediatrics 2008  
American Academy of Pediatrics  
Chan 2013, Fleischer 2013

# Le risque atopique : les nouvelles guidelines !



## Nourrissons à haut risque atopique

- Eczéma sévère et /ou allergie à l'œuf

## (Nourrissons à risque atopique :

- Eczéma léger à modéré)

Togias, 2017, JACI  
Koplin, 2016, JACI

## Les enseignements de la Health nut study :

1000/5300 enfants de 12 mois

- High risk (Leap Study) 16%
- Low risk of atopy (84%)

Allergie à l'arachide ? (pricks, IgEsp voire TPO)

- High risk : 14% des 16% allergie Ara
- Low risk : 0,8% des 84 %
- **23%** des cas d'Allergie à l'arachide non repérés par les critères de la Leap Study

# Connaître les causes des AA et de leur l'augmentation !



Facteurs environnementaux

« Dual hypothesis »

Autres :

- **Hygiène excessive, surutilisation d'AB, naissance par césarienne, insuffisance de vitamine D**
- **Rôle du microbiote et des 1000 premiers jours de vie dans l'acquisition d'une tolérance alimentaire**



## Exposition à des allergènes à haut risque anaphylactique

- **mondialisation de l'alimentation, nouvelles habitudes alimentaires**
  - Arachide, fruits à coques, sésame, kiwi, soja...
  - Fast food, apéritifs...
  - Aliments transformés, additifs? Process alimentaires
  - Arachide grillée plus que bouillie

## Mode de vie urbain / mode de vie rural

- **facteurs pro-inflammatoires versus effet protecteur/ mode de vie rural**
- **Polluants?**
- **hygiène excessif ?**

Nouveaux migrants, facteurs ethniques

Réchauffement climatique et pollens



# Une prévention de l'atopie et des allergies alimentaires est-elle possible?



Modifier la génétique...

Agir sur l'épigénétique?

- expression des gènes sous l'effet de l'environnement (tabac!)

Mondialisation de l'alimentation?

Changement des habitudes culturelles alimentaires?

Action sur le microbiote?

- Impact des pré et probiotiques?

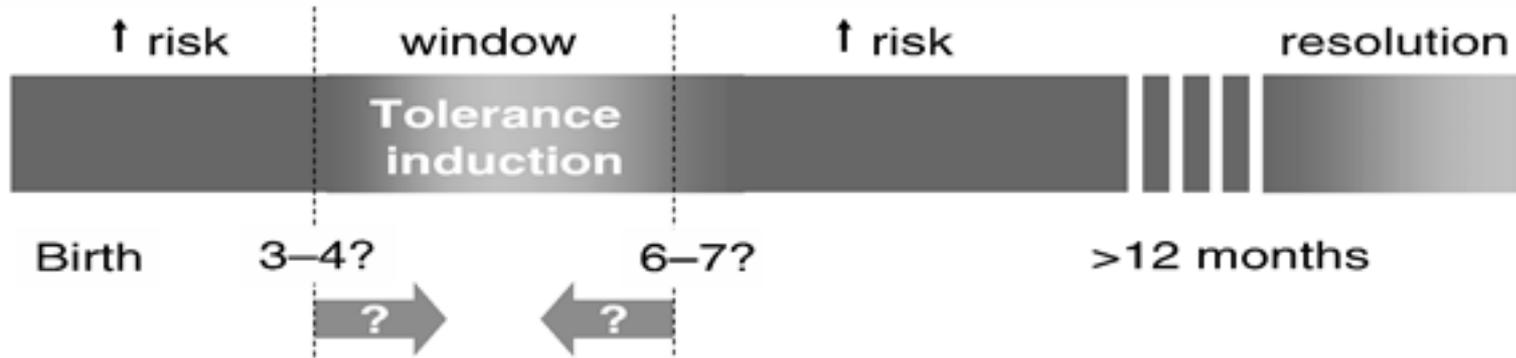
**Induire une tolérance à l'aliment par voie digestive**

- Le concept tolérance/ éviction
- La tolérance est un **mécanisme actif**

**– Introduction des aliments entre 4 et 6 mois**

Agir sur la peau?

# La « fenêtre de tolérance alimentaire »



## Factors that influence the capacity for tolerance:

- optimal colonisation
- genetic pre-disposition
- allergen properties (dose, interval, timing, preparation)
- gut permeability/maturity/pH
- continued breast feeding?
- other immunomodulatory factors (fatty acids? stress? antioxidants?)

Prescott, PAI,  
2008

*Fig. 1.* Possible 'window of tolerance' for introduction of complementary foods.

# Œuf – importance de l'âge



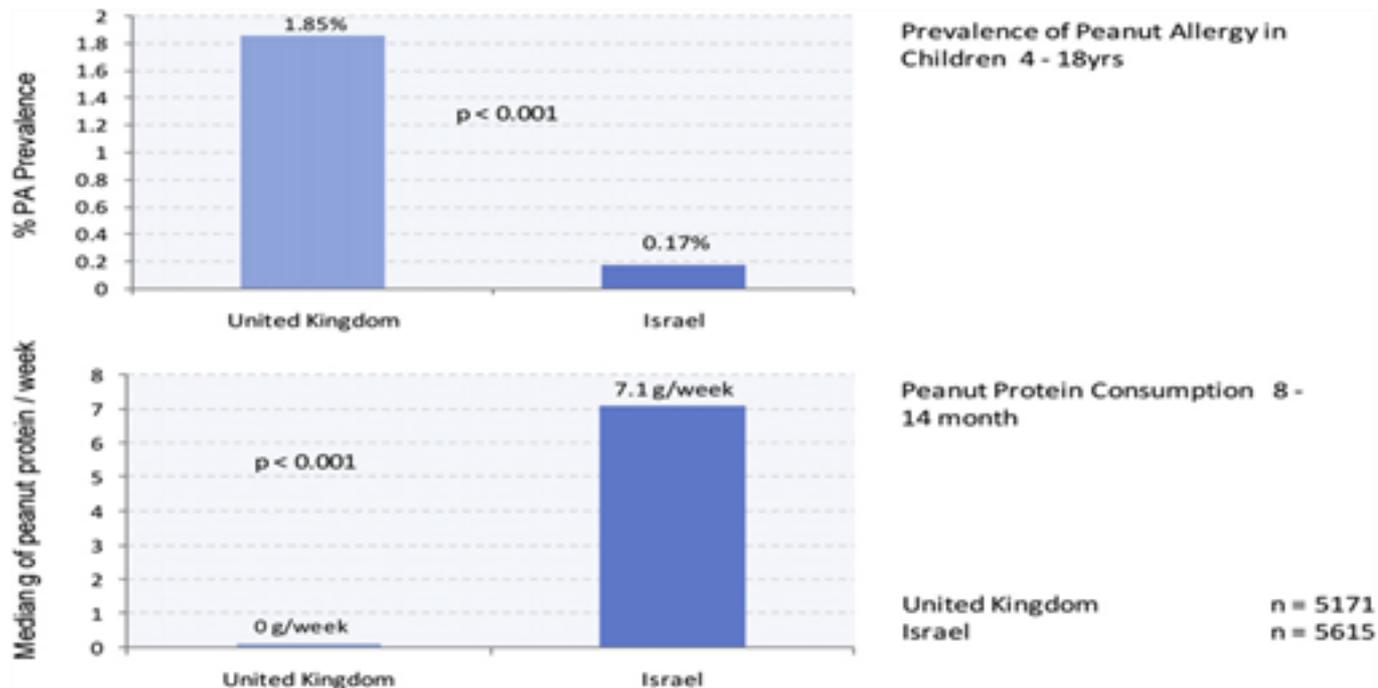
Age introduced to egg (mo)	Low-allergy-risk infants*			
	No.	Allergic (%)	OR(95% CI)	P value, trend
4-6	289	1.4	1.0	↓
7-9	514	2.9	2.1 (0.7-6.5)	
10-12	404	4.5	3.3 (1.1-9.9)	
>12	30	0.0	ND	

Age introduced to egg (mo)	High-allergy-risk infants†			
	No.	Allergic (%)	OR (95% CI)	P value, trend
4-6	206	12.6	1.0	↓
7-9	438	13.7	1.1 (0.7-1.8)	
10-12	341	17.3	1.4 (0.9-2.4)	
>12	69	39.1	4.5 (2.4-8.4)	

Koplin JJ\_Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. JACI,2010



# La voie digestive tolérogène/ éviction



**FIG 3.** Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of PA. Adapted from Du Toit et al.<sup>13</sup>

# Quels aliments? Et comment?



Œuf

Arachide

Lait ?

Fruits à coques?

Les études actuelles

Les recommandations

En pratique?

Table 2. Summary of current studies investigating the hypothesis that the early introduction of allergenic foods can induce oral tolerance

Name of Trial	Country (Institution)	Allergen(s) of interest	Population	Study details	Study status
Enquiring About Tolerance (EAT)	UK (Kings College, London)	Cows' milk, hens' egg, peanut, cod, sesame, wheat	General population	<ul style="list-style-type: none"> <li>Open-label RCT</li> <li>n = 1106</li> <li>Enrolled at 3 months of age then consumption of 6 allergenic foods until 6 months or exclusive breastfeeding until 6 months of age</li> <li>Outcome: prevalence of IgE-mediated food allergy to any of the 6 allergenic foods between 1 and 3 years of age</li> </ul>	Reported
Learning Early About Peanut allergy (LEAP)	UK (Kings College, London)	Peanut	High-risk (Infants with moderate / severe eczema and / or egg allergy)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Open-label RCT</li> <li>n = 640</li> <li>Enrolled at 4-11 months then peanut consumption or avoidance until age 5</li> <li>Outcome: prevalence of DBPCFC confirmed peanut allergy at 5 years of age</li> </ul>	Reported
Hens' Egg Allergy Prevention (HEAP)	Germany (Charite Hospital, Berlin)	Hens' egg	General population	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT, placebo controlled</li> <li>n ~ 800</li> <li>Enrolled at 4-6 months then consumption of egg powder or placebo until 12 months of age</li> <li>Outcome: prevalence of IgE-mediated egg allergy at 12 months of age</li> </ul>	Completed. Abstract presented [54]
Preventing Peanut Allergy in Atopic Dermatitis (PEAAD)	Germany (Charite Hospital, Berlin)	Peanut	High-risk (Infants with atopic dermatitis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non-randomized, self-selected</li> <li>n~460</li> <li>Enrolled at 5-30 months of age then peanut consumption or avoidance for 1 year</li> <li>Outcome: prevalence of IgE-mediated peanut allergy after 1 year of enrolment</li> </ul>	Ongoing
Prevention of egg allergy in infants with atopic dermatitis (PETIT)	Japan (National Center for child Health and Development, Japan)	Hens' egg	High-risk (Infants with atopic dermatitis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT, placebo controlled</li> <li>n ~ 200</li> <li>Enrolled at 4-6 months then consumption of egg powder or placebo until 12 months of age</li> <li>Outcome: prevalence of IgE-mediated egg allergy at 12 months of age</li> </ul>	Completed. Abstract presented
Solids Timing for Allergy Research	Australia (University of Western Australia)	Hens' egg	High-risk (Infants with moderate / severe eczema)	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT, placebo controlled</li> <li>n = 86</li> <li>Enrolled at 4-6 months of age then consumption of egg powder or placebo until 8 months of age</li> <li>Outcome: prevalence of IgE-mediated egg allergy at 12 months of age</li> </ul>	Reported
(STAR)	Western Australia		severe eczema	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enrolled at 4-6 months of age then consumption of egg powder or placebo until 8 months of age</li> <li>Outcome: prevalence of IgE-mediated egg allergy at 12 months of age</li> </ul>	
Starting Time for Egg Protein (STEP)	Australia (University of Western Australia)	Hens' egg	Moderate-risk (Infants without eczema but atopic mothers)	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT, placebo controlled</li> <li>n~1500</li> <li>Enrolled at 4-6 months of age then consumption of egg powder or placebo until 12 months of age</li> <li>Outcome: prevalence of IgE-mediated egg allergy at 12 months of age</li> </ul>	Completed
Beating Egg Allergy (BEAT)	Australia (Sydney University (Children's Hospital, ))	Hens' egg	Moderate-risk (sibling / parent with allergy)	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT, placebo controlled</li> <li>n~290</li> <li>Enrolled at 4 months of age then consumption of egg powder or placebo until 8 months of age</li> <li>Outcome: primary- egg white sensitisation. Secondary-prevalence of IgE-mediated egg allergy at 12 months of age</li> </ul>	Completed
Preventing atopic dermatitis and allergies in children (PreventADALL)	Norway (Oslo University Hospital)	Hen's egg, milk, wheat, peanut	General population	<ul style="list-style-type: none"> <li>Open label RCT with four arms: observation, early introduction by 4 months, skin care, both early introduction and skin care</li> <li>N=5200</li> <li>Outcome: food allergy, atopic dermatitis</li> </ul>	Ongoing

## Immunothérapie préventive, Les études



Grimshaw, Arch Dis Ped, 2017

# L'œuf de poule



**6 études interventionnelles** concernent l'introduction précoce de l'œuf et l'évaluation du risque d'allergie à l'œuf

Plus de 3000 enfants ont été inclus dans ces 6 études

Elles diffèrent selon

- Le type de population étudiée, à **risque atopique ou pas**
- La présence de **dermatite atopique ou pas**
- L'ingestion d'œuf **cru ou cuit**
- La **quantité d'œuf** ingérée
- La poursuite de l'allaitement maternel ou pas durant l'étude

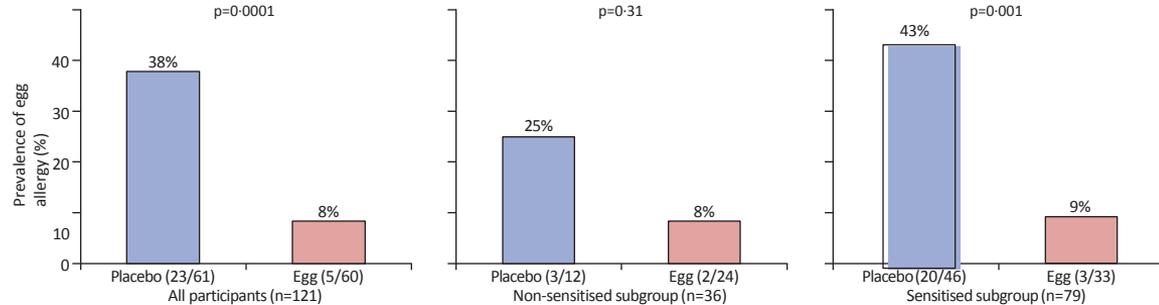
Leurs résultats sont à interpréter en fonction de ces différences

# Œuf cuit et population à risque (DA)



## PETIT study (Japon)

- 147 enfants porteurs de DA: scorad 27 à 42 (2/3 sensibilisés à l'œuf à l'inclusion)
- 50 mg/j d'œuf dur de 6 à 9 mois vs courge, puis 250 mg/j de 9 à 12 mois
- Traitement actif de l'eczéma
- TPO œuf cuit à 12 mois (32gr = 1/2 œuf dur)
- Pas de réactions allergiques dans le groupe œuf lors de la 1<sup>ère</sup> prise, quelques réactions mineures en cours d'étude, identiques au groupe placebo
- **Forte différence entre les groupes: 9% allergie dans le groupe œuf vs 38%, RR 0.22 (CI 0.09-0.543 p 0.0001)**



Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial O Natsume Lancet 2017; 389: 276-86

# Œuf cuit et population générale non allergique : EAT study



1165 enfants allaités au sein jusqu'à 6 mois

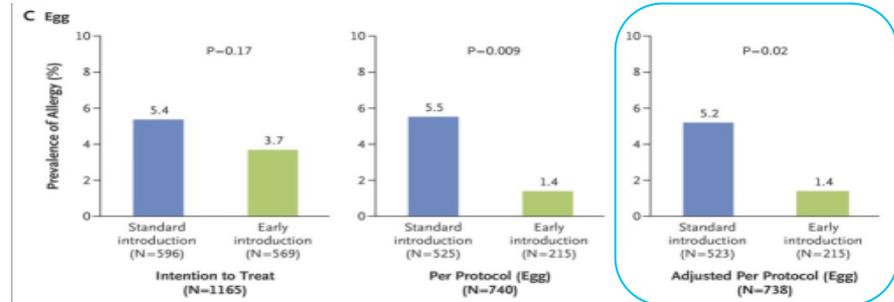
**2 g protéines d'œuf dur 2 fois/sem de 3m à 6m versus AM seul**, puis régime libre

(Arachide, lait, blé, sésame, poisson)

Evaluation de l'allergie à l'œuf à 3 ans

**Diminution de la prévalence de l'allergie: 2.4% vs 7.3% (p0.01) mais uniquement en analyse per protocole, non en ITT (la vraie vie): 3.7% vs 5.4% (p 0.17)**

Faible adhésion au pattern de l'étude!



Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. Michael R. Perkin N Engl J Med 2016; 374:1733-1743

# Métaanalyse, oeuf

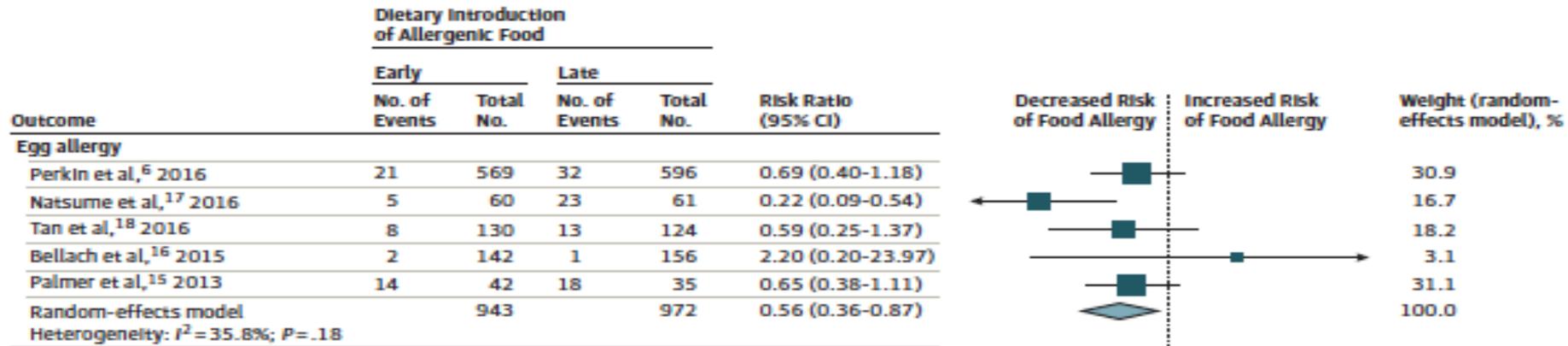


5 études, 1915 enfants

« Moderate certainty evidence »

- Introduction de l'œuf entre 4 et 6 mois diminue le risque allergique (RR 0,56, p=0,009)

Plus efficace avec l'œuf cuit que l'œuf cru



Ierodiakonou, JAMA, 2016

# L'arachide



Leap Study

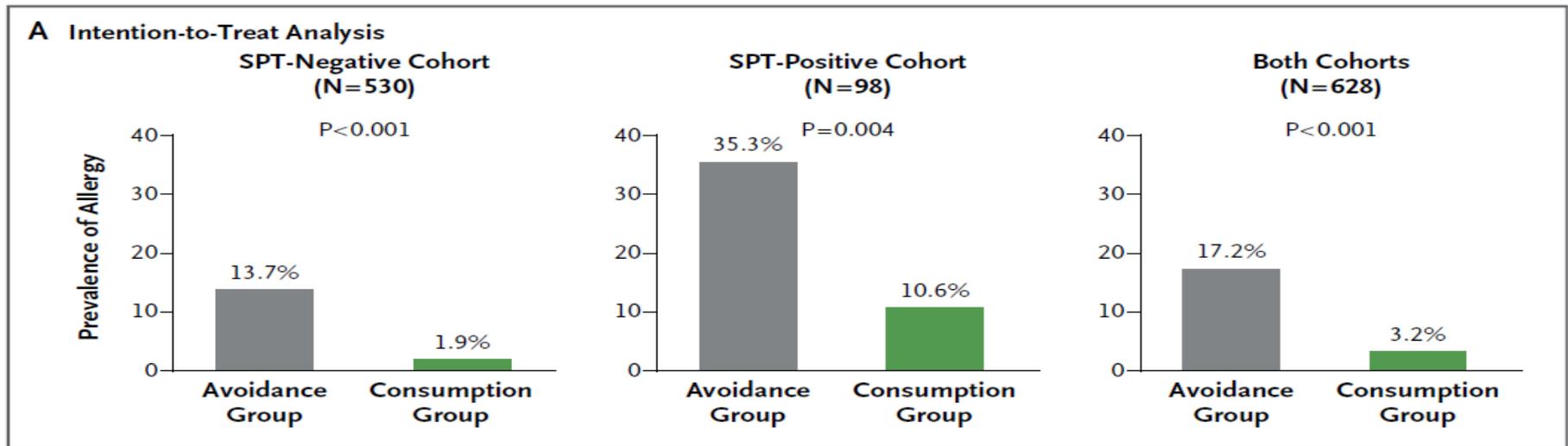
Leap on study

Eat study

Preventadall à venir



# Leap study



628 enfants de 4 à 11 mois + DA sévère et/ou allergie à l'oeuf

6g de protéines d'arachide/semaine



Du Toit et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy, NEJMed. 2015

# Arachide en population générale : EAT Study



1168 enfants allaités au sein jusqu'à 6 mois

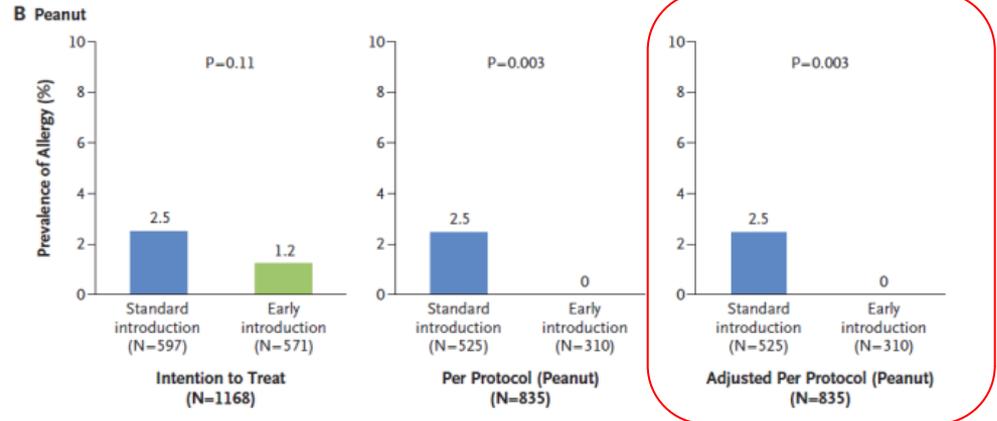
**2gr d'arachide 2 fois/sem de 3m à 6m vs AM seul**, puis régime libre

Evaluation de l'allergie à l'arachide à 3 ans

**Diminution de la prévalence** de l'allergie: 0% vs 2,5% (p0.003) mais uniquement en **analyse per protocol, non en ITT** (la vraie vie): 1,2% vs 2,5% (p 0.11)

Faible adhésion au pattern de l'étude!

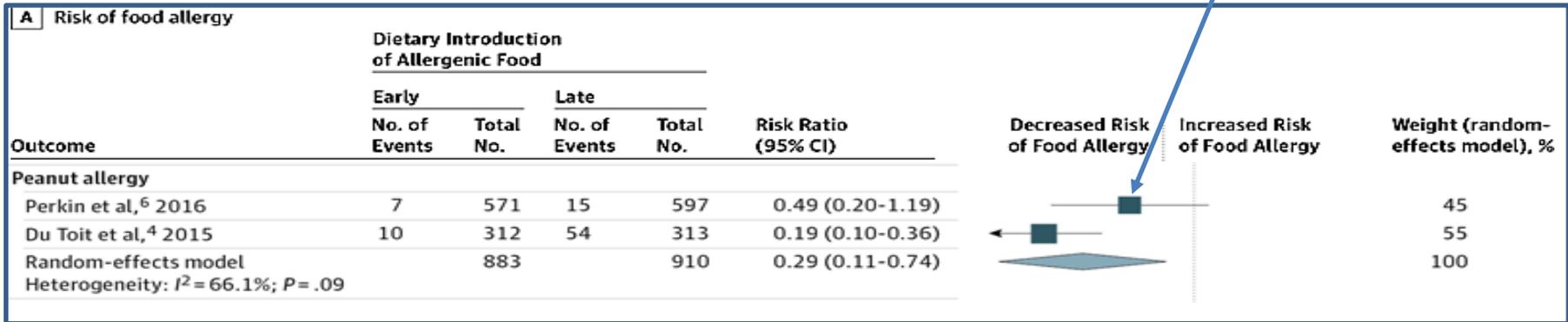
(Oeuf, lait, blé, sésame, poisson)



# Métaanalyse arachide: démarche préventive validée



Pas d'effets significatifs dans l'étude EAT mais très faible adhérence au protocole (43%)



Timing of Allergenic Food Introduction to the Infant Diet and Risk of Allergic or Autoimmune Disease. A Systematic Review and Meta-analysis. Despo Ierodiakonou, *JAMA*. 2016;316(11):1181-1192.





## Allaitement maternel non protecteur

### Études discordantes

- [Prévention de l'APLV par des hydrolysats extensifs?](#)
  - Saarinen, 1999
- [Induction de tolérance par une exposition précoce?](#)
  - Linfords 1988
  - De Jong 1988

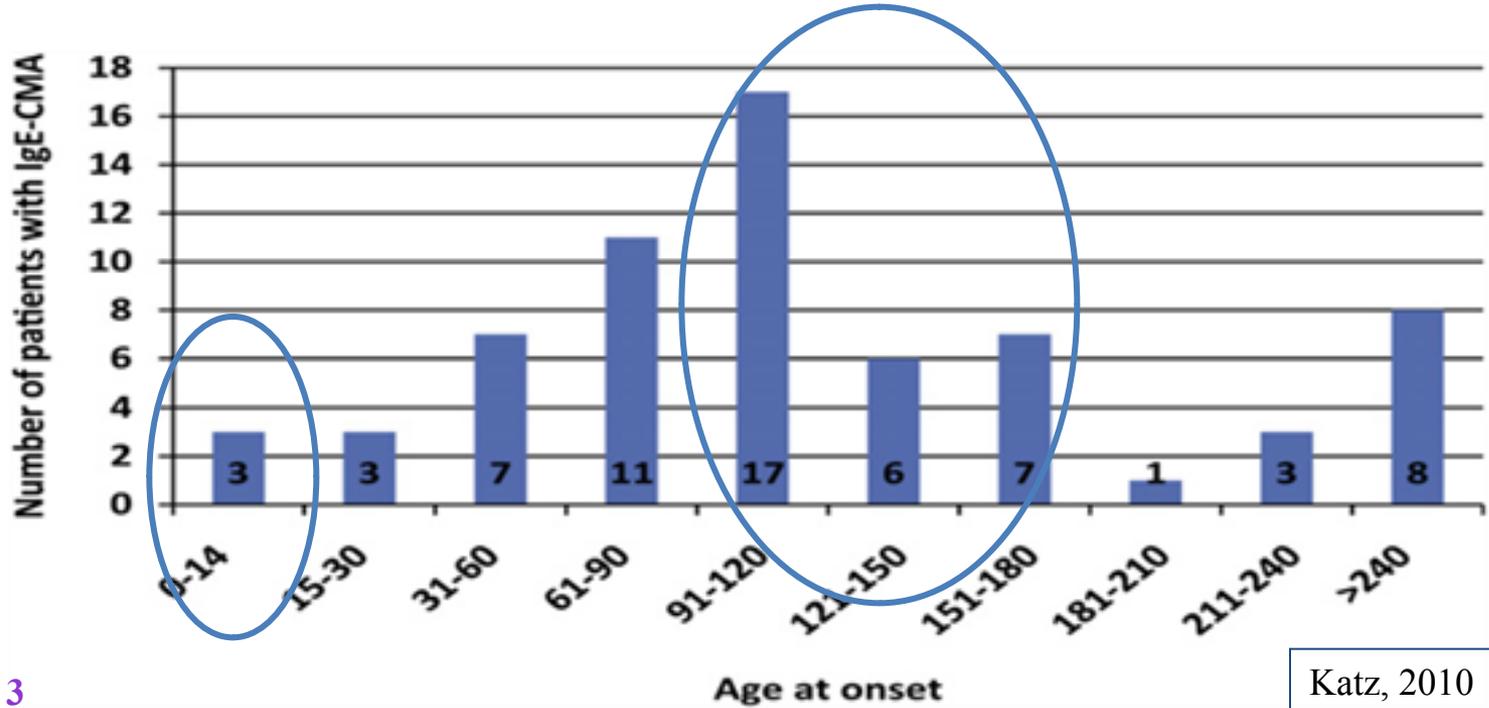
## Les apports de l'étude de Katz, 2010

### Études rétrospectives

[Les apports de l'étude de Shakihara, 2016](#)

[L'étude de Peters, HNS, février 2019, JACIP](#)

# APLV dépendante de l'âge de l'introduction du lait !



Katz, 2010

**FIG 2.** Number of patients with IgE-CMA according to their age of onset (in days). The 8 patients with onset of IgE-CMA at an age of 240 days or greater were initially given diagnoses of FPIES.

66 APLV/ 13019  
nourrissons (0,5%)  
Étude prospective  
0,05% avant 15j  
versus 1,75% entre 3  
et 6 mois.  
>50% exposés avant  
15 jours de vie



## Une étude récente sur une **population à très haut risque**

- 374 enfants de moins de 6 ans porteurs d'une allergie à l'œuf (TPO)
- 171 ont présentés une APLV après 3 mois et avant 2 ans (46%)
- Etude rétrospective du **risque d'APLV selon le mode d'allaitement de 0 à 3 mois**
- 4 groupes d'enfants
  - Allaités au sein exclusif sans complément de LV : breast-feed group, n=75
  - Complément rares et irréguliers de LV : temporary group, n=177
  - Complément réguliers de LV mais pas quotidiens: non daily group, n=47
  - Compléments quotidiens de LV: daily-group, n=75
- **Dir** **Table 2.** Background and the incidence of cow's milk allergy in the designated four groups according to the ingestion of cow's milk formula

Variable	Breast-fed group (n = 75)		Temporary group (n = 177)		Nondaily group (n = 47)			Daily group (n = 75)		
	Value		Value	OR p-value	Value	OR	p-value	Value	OR	p-value
CMA incidence	46 (61.3)		95 (53.6)	0.75 NS	19 (40.4)	0.43	0.02	11 (14.7)	0.11	<0.001*

Shakihara T, Asia Pac Allergy 2016

- L'ingestion régulière, dès la naissance, de LV dans une population à risque, prévient l'allergie aux protéines du lait de vache (IgE médiée)

# Les enseignements de la Health nut study sur l'APLV



**TABLE II. Association between early cow's milk protein exposure and cow's milk atopic outcomes**

	% (n) allergic	Unadjusted OR	P	Adjusted OR*	P
<b>Reaction to milk</b>					
No cow's milk protein 0-3 mo	3.9% (97/2,507)	1.0	—	1.0	—
Cow's milk protein exposure 0-3 mo	1.7% (31/1,811)	0.43 (0.29-0.65)	<.001	0.44 (0.29-0.67)	<.001
<b>Milk sensitization</b>					
No cow's milk protein 0-3 mo	2.8% (39/1,405)	1.0	—	1.0	—
Cow's milk protein exposure 0-3 mo	1.3% (13/1,009)	0.46 (0.24-0.86)	.015	0.44 (0.23-0.83)	.012
<b>Milk allergy</b>					
No cow's milk protein 0-3 mo	1.3% (18/1,399)	1.0	—	1.0	—
Cow's milk protein exposure 0-3 mo	0.4% (4/1,008)	0.31 (0.10-0.91)	.032	0.31 (0.10-0.91)	.034

OR, Odds ratio.

\*All models adjusted for sex, family history of allergy, any siblings, socioeconomic status, and parent's country of birth. The cow's milk reaction model was additionally adjusted for premature birth. Sensitivity analysis including age of eczema onset as a confounding variable did not materially alter the results.

Peters, JACIP, février 2019



	Tous les enfants	L'enfant « à risque » (c'est-à-dire si un ou ses deux parents et /ou un frère ou une sœur sont allergiques)
<b>Quand débiter la diversification alimentaire ?</b>	Pas d'autres aliments que le lait avant 4 mois révolus et, idéalement, pas avant 6 mois révolus.	Pas d'autres aliments que le lait avant 6 mois révolus.
<b>Quand introduire les fruits et légumes ?</b>	Idéalement après 6 mois révolus (pas avant 4 mois révolus).	Après 6 mois révolus. Le kiwi et le céleri ne doivent pas être donnés avant l'âge de 1 an.
<b>Quand introduire les farines infantiles ? avec ou sans gluten ?</b>	Idéalement : après 6 mois révolus (avec gluten) ; (éventuellement après 4 mois révolus, mais alors sans gluten).	Après 6 mois révolus (avec ou sans gluten).
<b>Quand introduire la viande et le poisson ?</b>	Idéalement : après 6 mois révolus (jamais avant 4 mois révolus).	La viande peut être introduite après 6 mois révolus, le poisson et les crustacés pas avant l'âge de 1 an.
<b>Quand introduire les œufs ?</b>	Après 6 mois révolus.	Après 1 an.
<b>Quand introduire les fruits à coque (noix, noisettes, amandes) et les produits qui contiennent de l'arachide ?</b>	Après l'âge de 1 an.***	Après l'âge de 3 ans.***

\* Produits contenant de l'arachide : pâte ou beurre de cacahuète, cacahuètes. Sur avis médical, d'autres aliments peuvent être exclus de l'alimentation.

\*\* Sur avis médical, des formules à base de protéines très hydrolysées doivent être utilisées dans certaines situations.

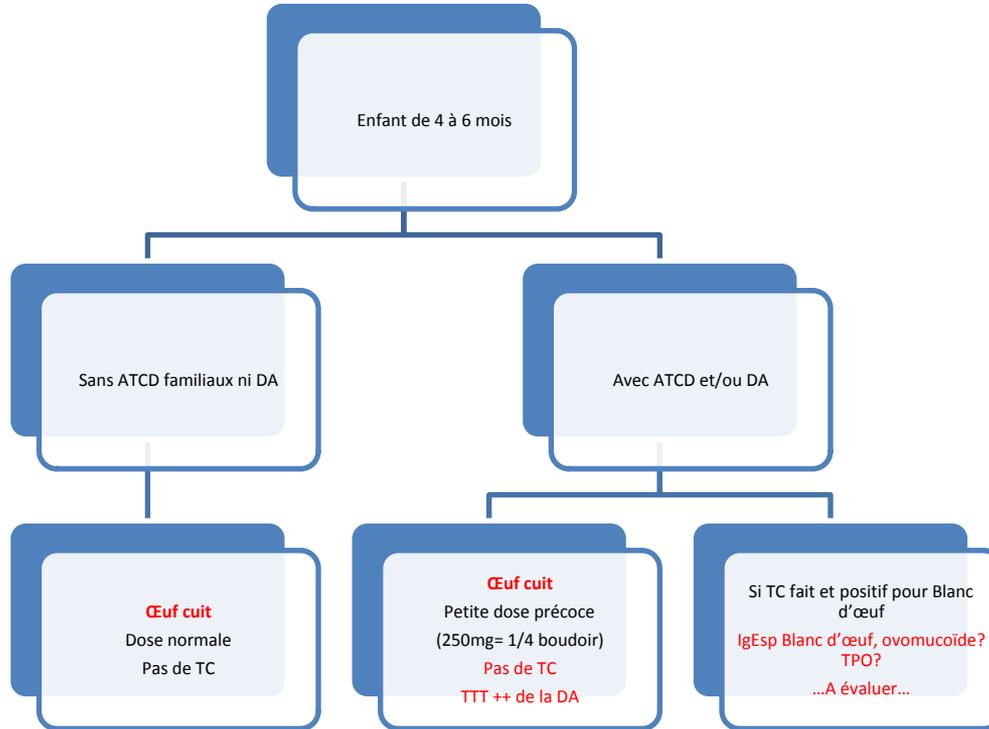
\*\*\* Les fruits à coque entiers ne seront pas donnés avant 4-5 ans pour éviter les risques de « fausse route ».

TABLE 1. Specific country guidelines for peanut allergy prevention

Country	Organization	Year	Guidance	Recommends testing before peanut introduction in high-risk infants?
USA/Canada <sup>27</sup>	National Institute of Allergy and Infectious Diseases	2017	<p>Introduce peanut containing foods at 4-6 mo in children with severe eczema, egg allergy, or both</p> <p>Introduce peanut containing foods around 6 mo in children with mild-to-moderate eczema</p> <p>Introduce peanut containing foods according to family preference and cultural practices in children with no eczema or food allergy</p>	In children with severe eczema, egg allergy, or both, strongly consider evaluation with skin prick test, and/or sIgE and proceed to oral food challenge if necessary
	Greer, Pediatrics, avril 2019, AAP			
United Kingdom <sup>28,29</sup>	Scientific Advisory Committee on Nutrition/ Committee on Toxicity British Society for Allergy and Clinical Immunology	2017 2018	<p>Weaning at around 6 mo, peanut, need not be differentiated from other solid foods</p> <p>Deliberate exclusion of peanut beyond 12 mo may increase the risk of allergy</p>	In children at high risk of allergy referral for testing should be considered against the potential for delayed introduction as a result of the referral <sup>30</sup>
Japan <sup>31</sup>	Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy, The Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology, The Japanese Society of Allergology	2016	Weaning at 5-6 mo of age; no foods should be excluded	No recommendation
Australia <sup>31</sup>	Australia Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIYA)	2017	For all children, introduce peanut with other solid foods around 6 mo, not before 4 mo and in the first 12 mo	<p>No guidance regarding testing but ASCIA recommendations suggest all infants are fed peanut first in a graded manner stopping and treating allergic reactions as appropriate</p> <p>Initially infants should have peanut butter: rubbed on the inside of their lip, then a few minutes later feed 1/4 of a teaspoon and 30 min later 1/2 teaspoon of peanut butter. This may be performed at home or under medical supervision</p>
Europe <sup>32</sup>	European Academy of Allergy and Clinical Immunology	2014 <sup>33</sup>	There is no need to avoid introducing complementary foods beyond 4 mo, and currently, the evidence does not justify recommendations about either withholding or encouraging exposure to potentially allergenic foods after 4 mo once weaning has commenced, irrespective of atopic heredity	No recommendations

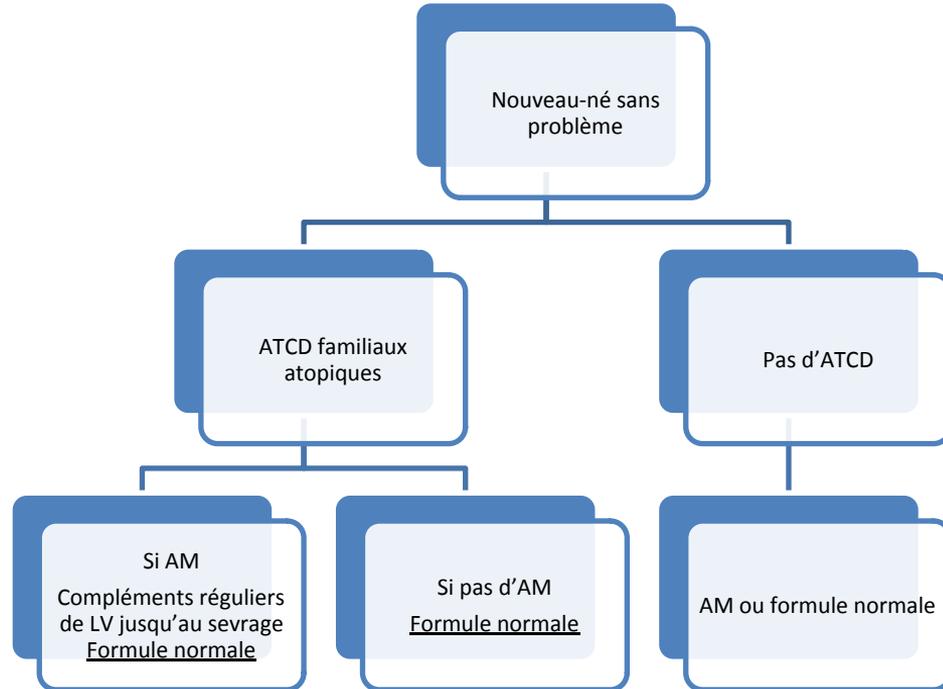


# Immunothérapie préventive de l'allergie à l'œuf ?

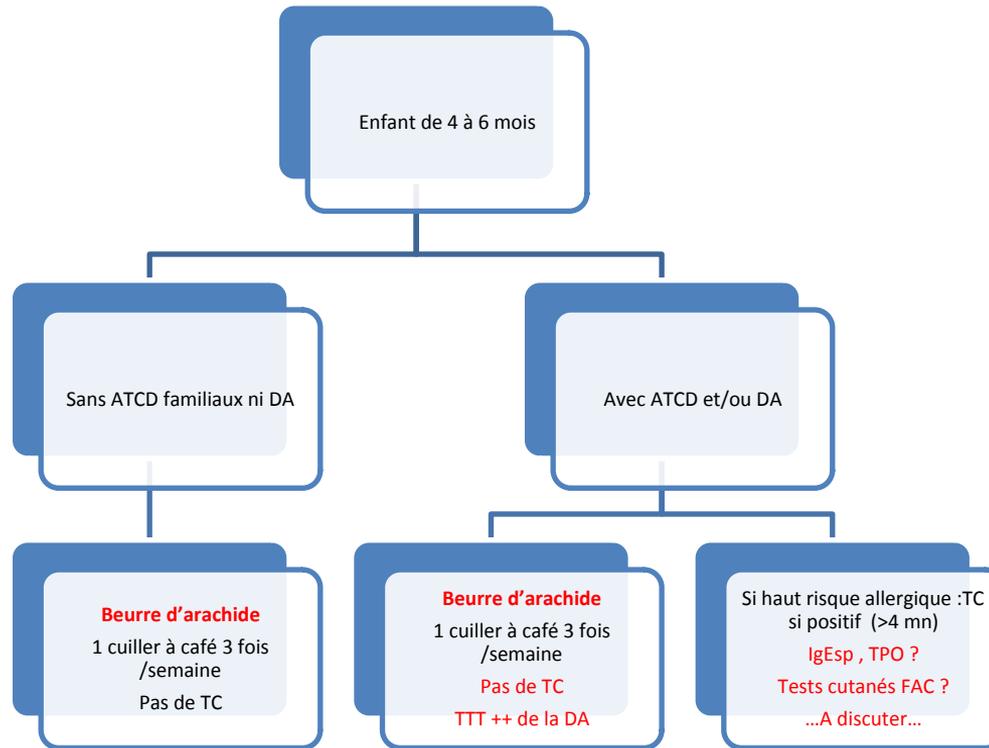


1 boudoir de 5gr =  
1g d'œuf

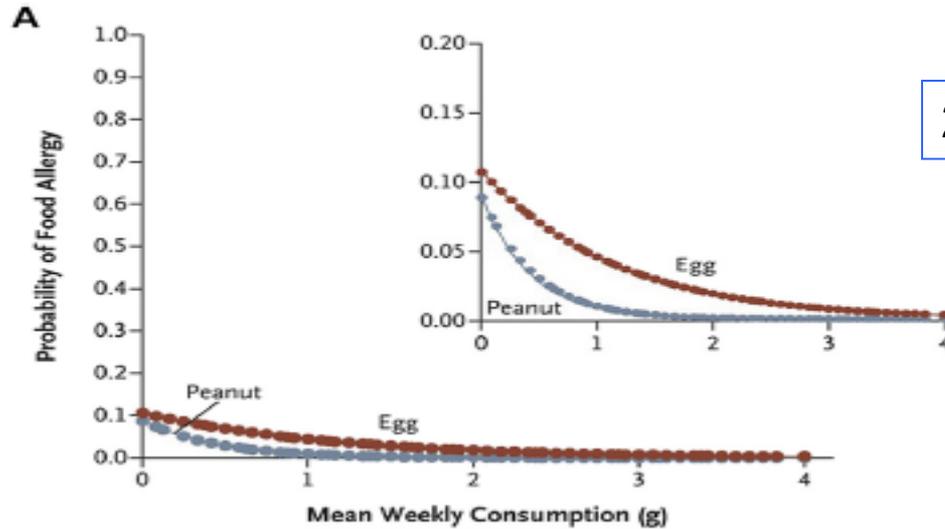
# Immunothérapie préventive de l'allergie au lait de vache?



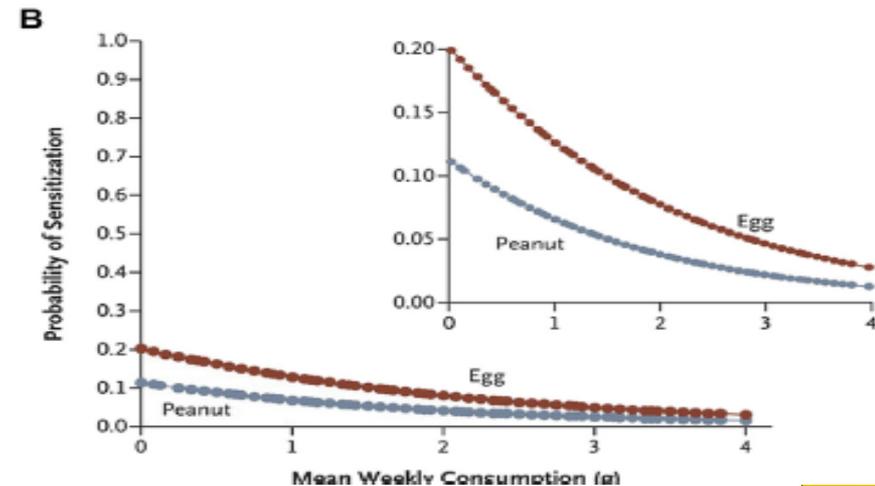
# Immunothérapie préventive de l'arachide? et les FAC?



# Quantité de protéines nécessaire/semaine ?



2g de protéines/semaine et /allergène



# Et les fruits à coques?



Projet « PREVENTAPACHE »

PREVENTion of Allergy to **PeAnut, Cashew and Hazelnut** by Early introduction in infants at risk of atopy : a multicenter, randomized, controlled trial

PHRC national

- Recrutement de 1300 nourrissons à risque atopique (15 centres)
- Randomisation
- Introduction à 4 mois d'un mélange d'ara/FAC
  - Tests cutanés, bilan bio
- Suivi à 12, 24 et 36 mois
  - TPOs à 36 mois et comparaison des 2 groupes
- LI déposée, réponse en juin



Prévention pour tous?

nouveaux-nés à risque atopique

Diversification alimentaire dès 4 mois

œuf

arachide, fruits à coques

Traitement actif de l'eczéma

Allaitement maternel à privilégier/ compléments quotidiens de lait de vache dès la naissance

PHRC prévention arachide, noix de cajou, noisette en attente