

Protocoles d'Induction de tolérance à l'arachide. Pour qui et comment

Jean-Luc FAUQUERT

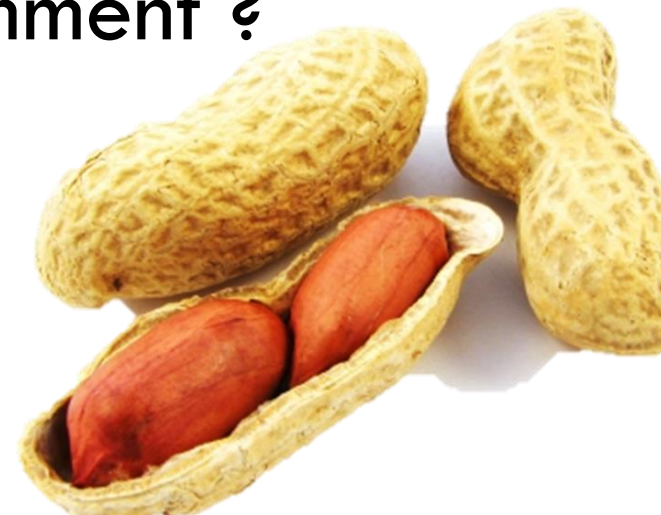
Unité d'Allergologie de l'Enfant

Pole Mère Enfant Pr A Labbé

CHU Estaing Clermont-Ferrand

Protocoles d'Induction de tolérance à l'arachide. Pour qui et comment ?

1. Les techniques d'immunothérapie à l'arachide
2. Le Protocole d'induction de tolérance à l'arachide chez l'adolescent (PITA)
3. ITO à l'arachide : pour qui et comment ?



L'allergie à l'arachide

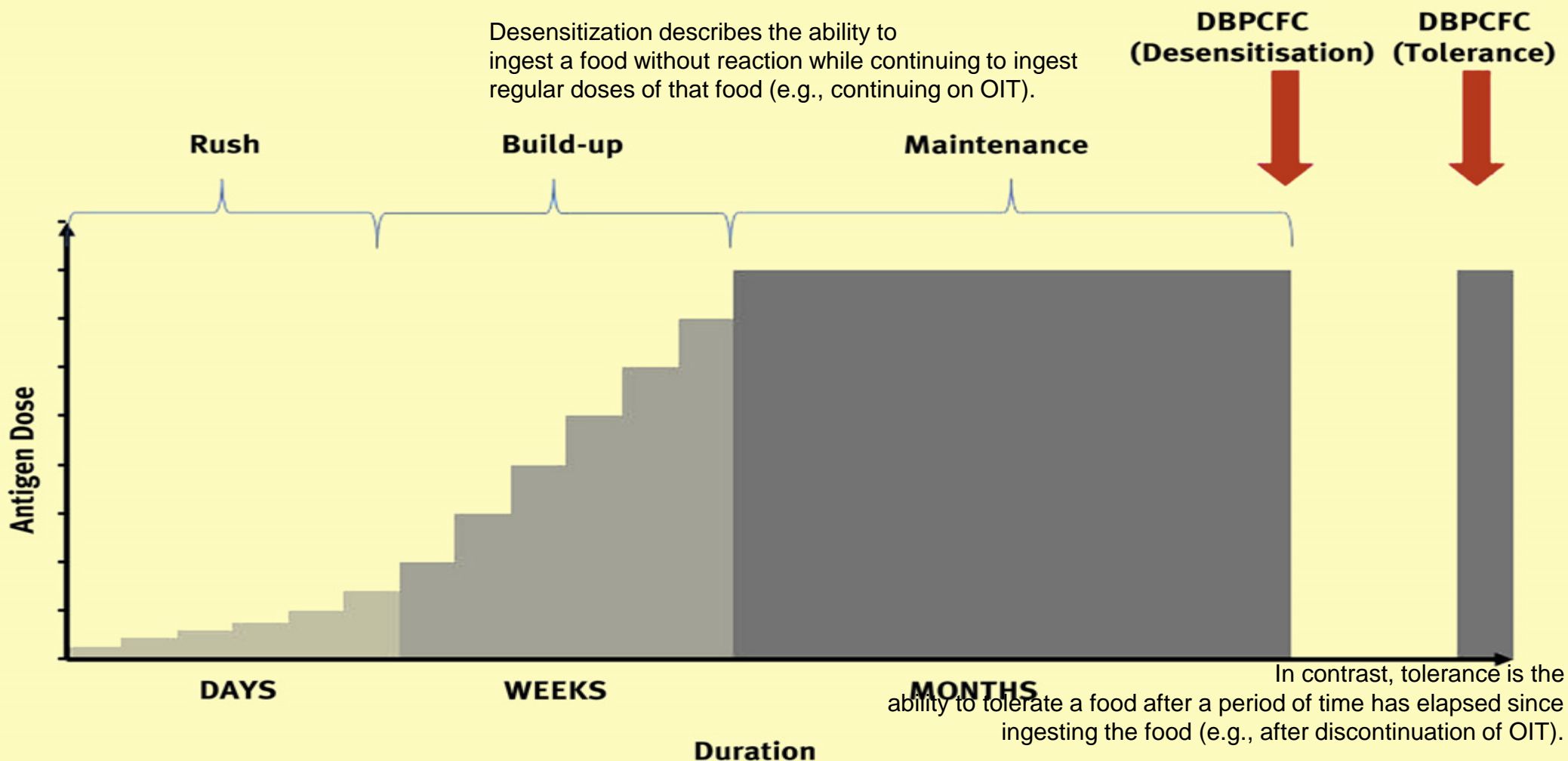


- L'arachide est encore mal connue
 - 17 fractions allergéniques reconnues
 - Ara h 1, ara h 2, ara h 3, ara h 6, ara h 8, ara h 9
 - Allergénicité augmentée de l'arachide grillée et réduite de l'arachide bouillie
- Organes impliqués
 - Sensibilisation par voie cutanée/orale
 - Tolérance par voie muqueuse, digestive, cutanée
- Accidents imprévisibles / doses faibles d'arachide
- Prévalence élevée et absence de résolution spontanée

Désensibilisation puis Induction de tolérance

OIT dosing schedule

Desensitization describes the ability to ingest a food without reaction while continuing to ingest regular doses of that food (e.g., continuing on OIT).



Quelques notions essentielles

Les techniques d'immunothérapie à l'arachide

Le PITA

ITO à l'arachide pour qui et Comment ?

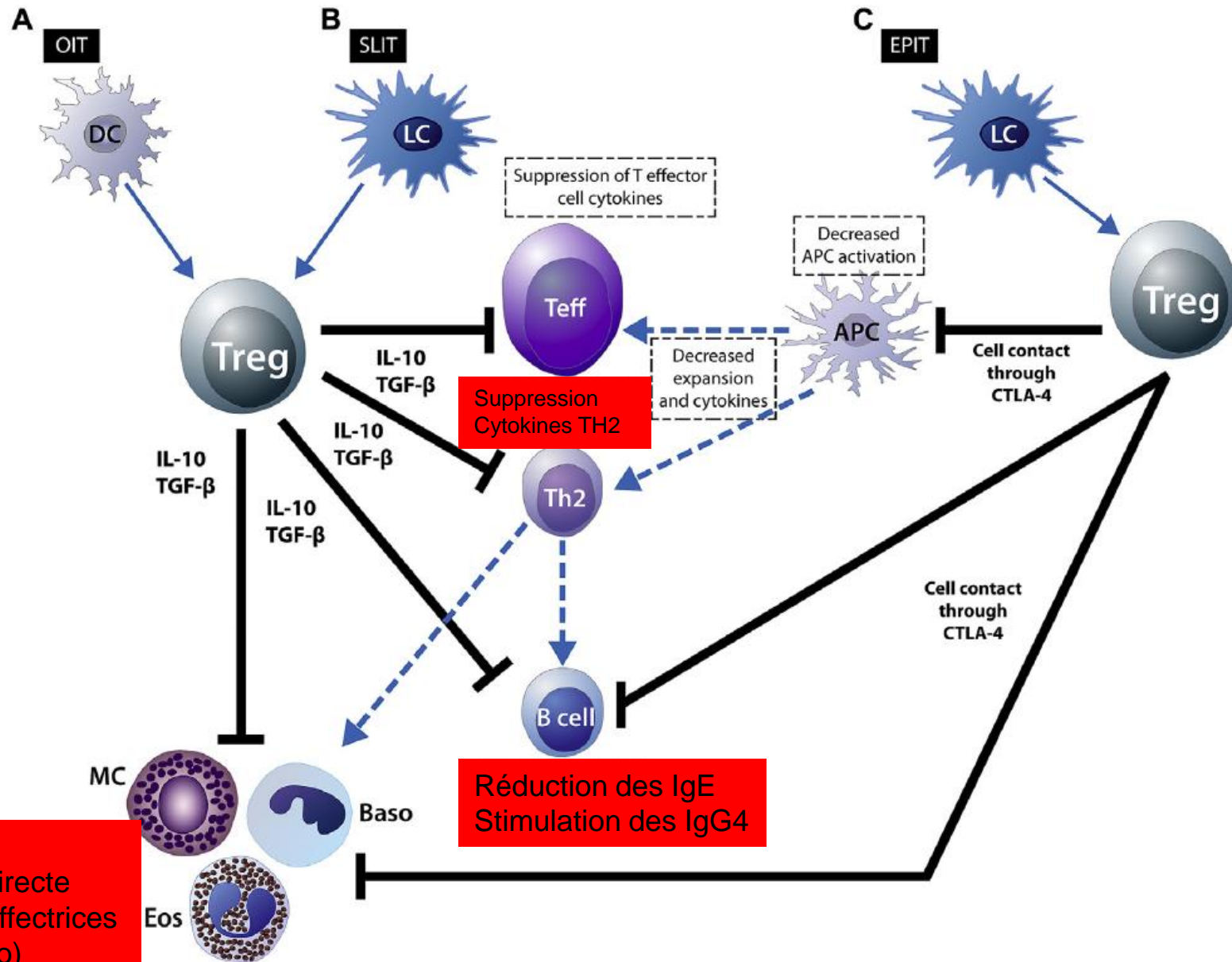
Immunothérapie à l'arachide chez l'enfant

	SLIT	EPIT	OIT
Dose de protéines	2 à 10 mg / jour	50 à 500 µg	300 à 4000 mg
Désensibilisation (CT)	Modéré	oui	Effet +++
Induction Tolérance (LT)	?	?	Variable
Effets secondaires	Locaux (sd oral)	Locaux cutanés	GI (15%) , Sd Oral, Systémiques ++
Principe de la désensibilisation	Doses quotidiennes faibles et incréments toutes les 2 semaines	Patch pdt 48h par semaine pdt x mois	Rush en 1 jour puis Build-up sur 10 à 30 semaines
Principe de la tolérance	qqes ans	Idem DS	qqes mois ou ans
Modulation réponse immunitaire	présente	?	Majeure

D'après SM Jones, AW Burks and C Dupont. State of the art on food allergen immunotherapy: Oral, sublingual, and epicutaneous J Allergy Clin Immunol 2014;133:318-23

ITO à l'arachide

Mécanismes en cause

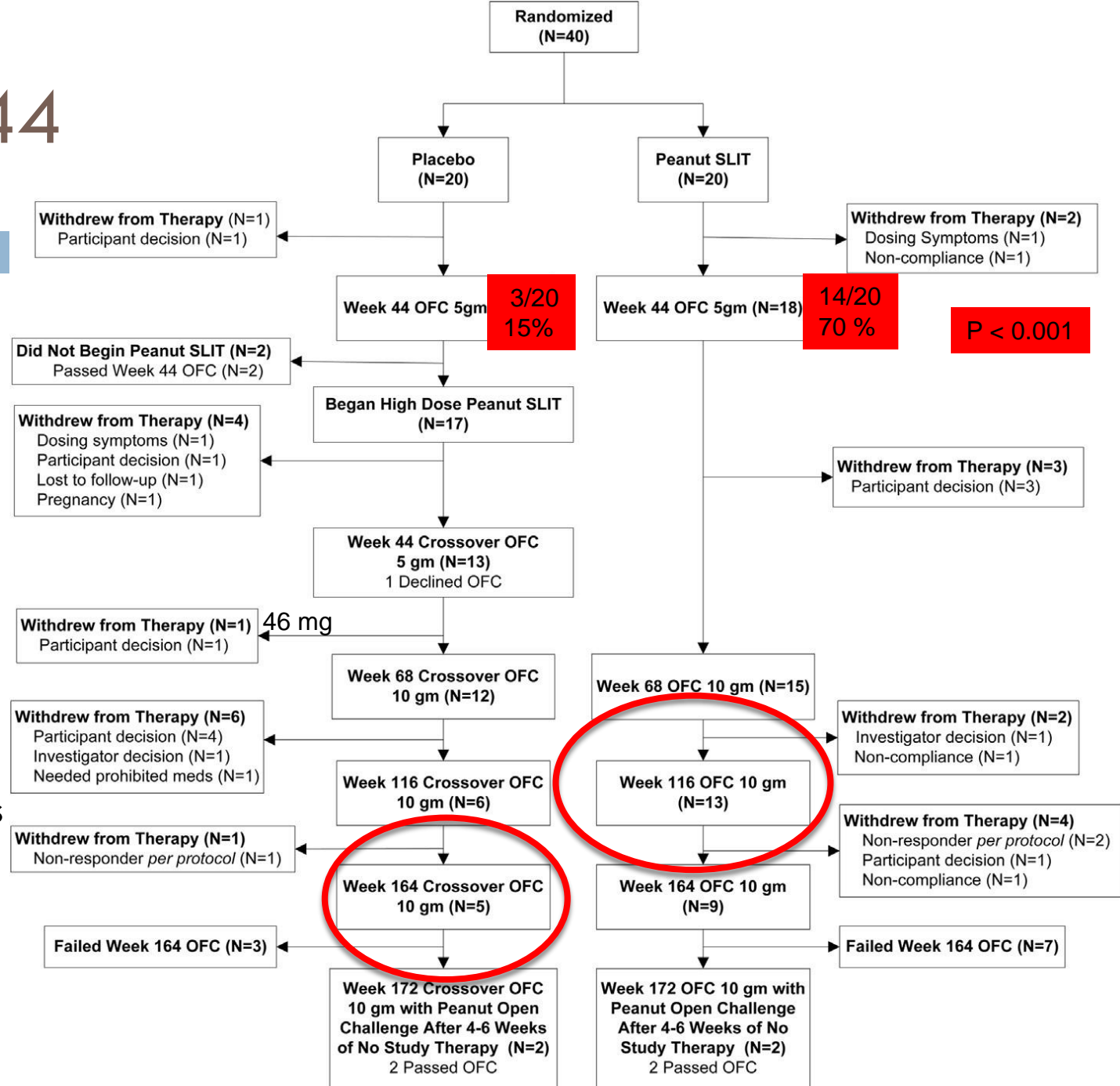


Suppression directe ou indirecte des cellules effectrices (MC, Baso, Eo)

Désensibilisation par voie sublinguale (SLIT)

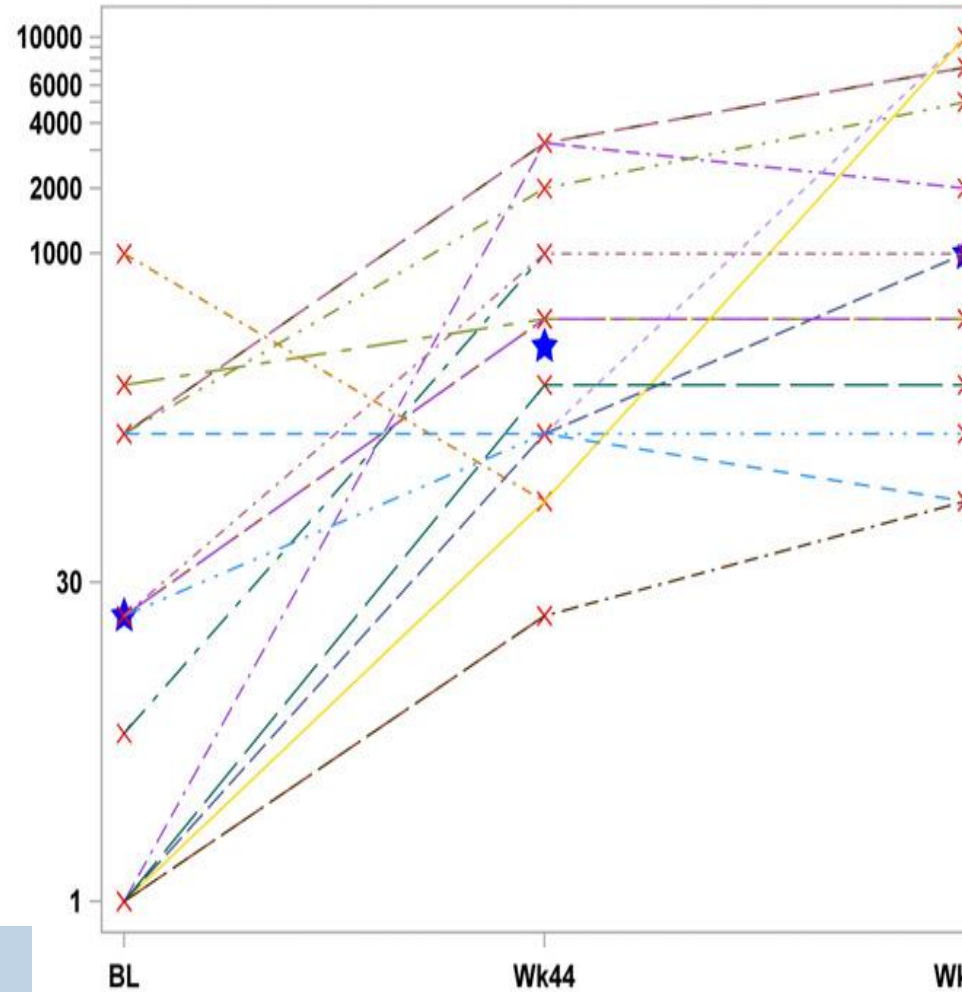
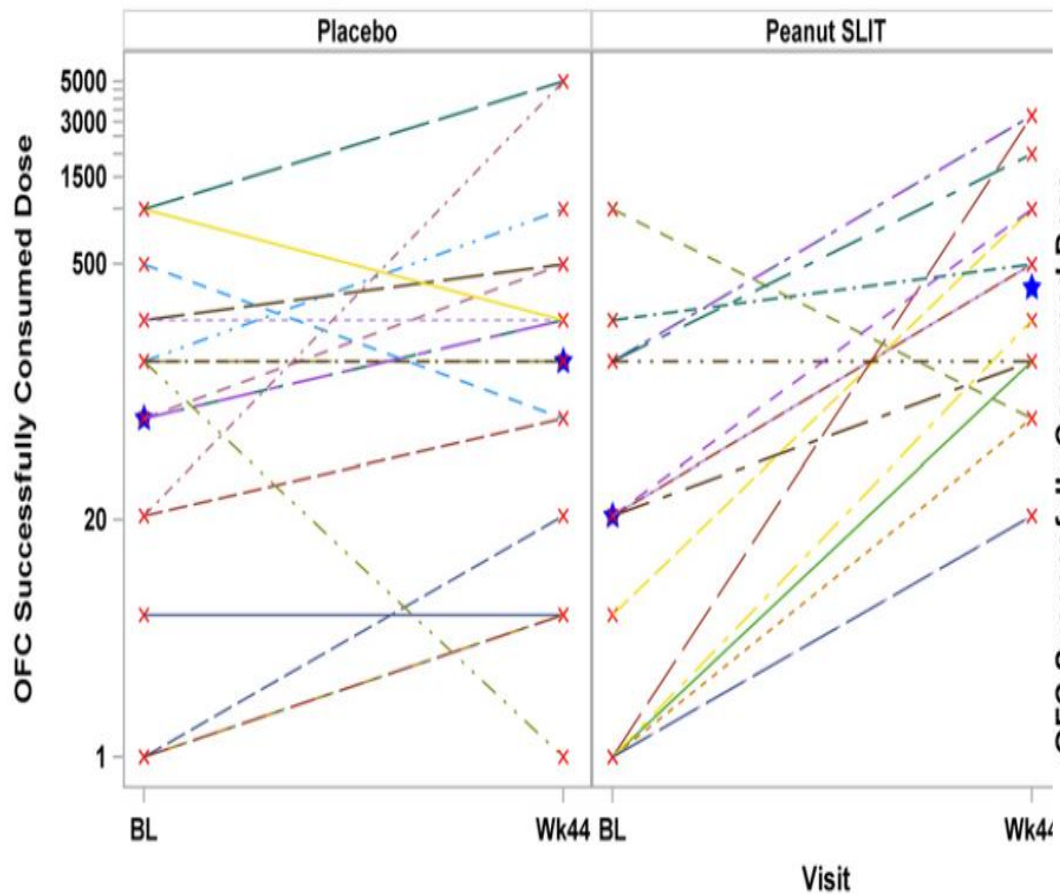
- Incrémentations puis maintenance
- Dose faibles < 10 mg / jour
- Kiwi, noisette
- Lait de vache
- Anaphylaxie = patients non inclus
- Captation par les CPA buccales
- Régulation de la réponse allergique

SLIT jusque S 44



- Essai Multicentrique DA CP
- 40 patients de 12 à 37 ans
- Dose tolérée médiane = 46 mg
- Trt/Placebo (1/1)
- De 0,0001 à 3,6 µg de pp; incréments /2 semaines
- Nb patients capables d'ingérer 5 g de poudre d'arachide ou X10 l'ED

SLIT : seuil de tolérance SCD* à S44 et S68

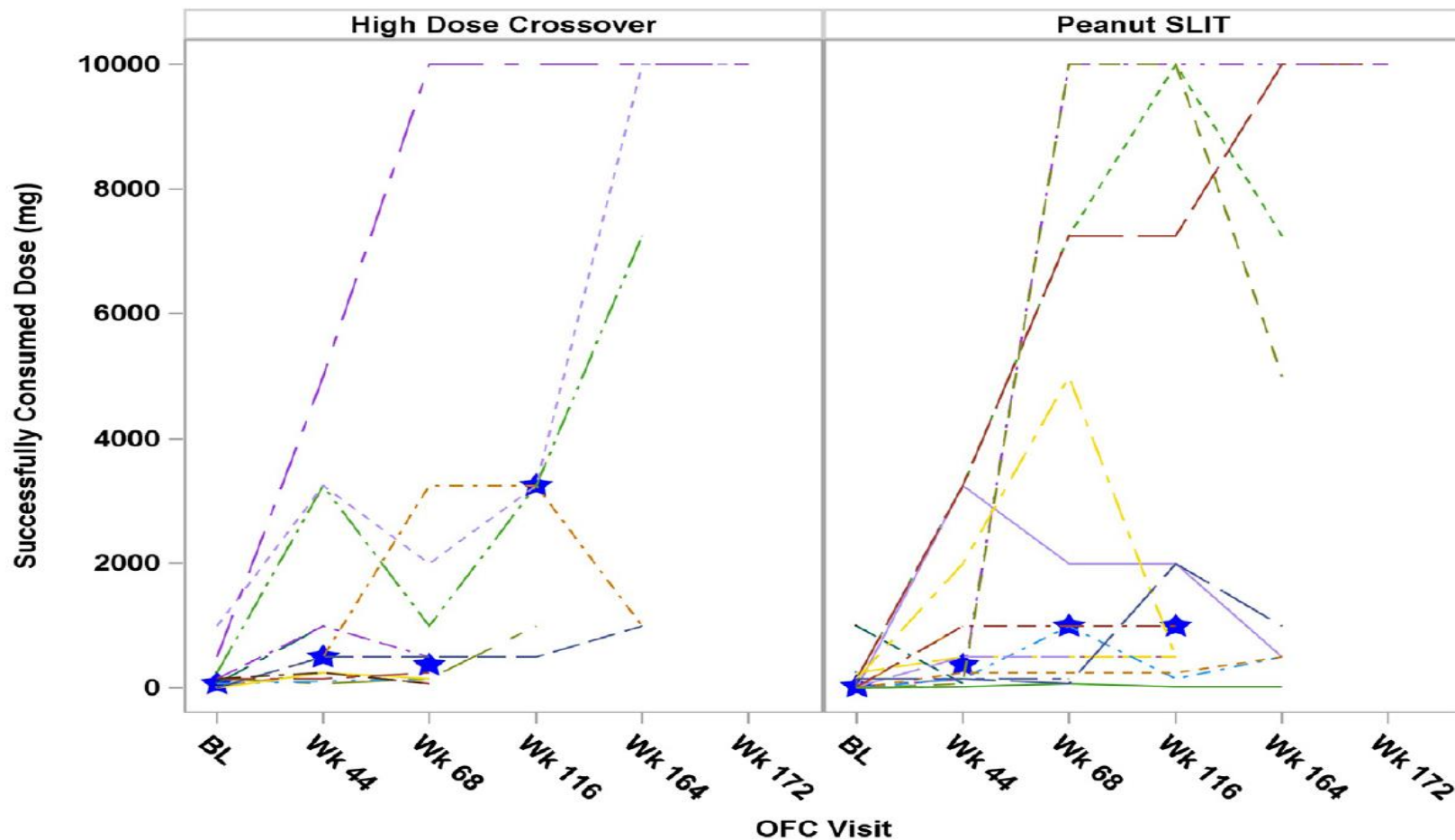


* = Successful consumed Dose

Fleischer DM, Burks AW, Vickery BP, Scurlock AM, Wood RA, Jones SM, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:119-27, e1-7.

SLIT Fin du Protocole Résultats à 3 ans

Nb de perdus de vue +++ / SCD variable



SLIT Burks 2015

- Sécurité très satisfaisante au long cours: 98% des 18165 doses sans AE (hors Sd Oral); 0 Adrénaline; 30% d'AE dans l'ensemble
- Niveau de désensibilisation modeste
 - 4/37 (10,7%) patients désensibilisés à 3 ans (TPO à 10 g d'arachide)
 - A 2 ans on observe répondeurs /non répondeurs
 - Titration des TC moindre
 - Activation des basophiles moindre
- Perdus de vue très fréquents (> 50%) ; **ingestion quotidienne de dose difficile à poursuivre**

Désensibilisation par voie épicutanée (EPIT)

- Principe = activation locale des cellules de Langerhans
- Migration de l'allergène vers le ggl lymphatique adjacent
- Activation des réponses cellules effectrices



- Tolérance prolongée
- Bonne tolérance clinique
- Lait puis Arachide

EPIT à l'arachide : VIASKIN

- ✓ **Phase Ib Viaskin** : évaluer l'innocuité et la tolérance de l'administration répétée de Viaskin[®] Peanut chez des patients allergiques à l'arachide
- ✓ **Phase II : VIPES** : Viaskin peanut pdt 12 mois (50 µg, 100 µg ou 250 µg de protéines d'arachide ou placebo)
- ✓ **Phase IIb : OLFUS (Open-Label Follow-Up Study)** : 171 patients de VIPES reçoivent 250µg viaskin pdt 1 an
- ✓ **Phase III : PEPITES (Peanut EPIT[®] Efficacy and Safety Study)** : Efficacité et innocuité REALISE (Pratique clinique courante et innocuité de Viaskin[®] Peanut pour le traitement de l'allergie à l'arachide) de Viaskin[®] Peanut)

Dioszeghy V, Mondoulet L, Dhelft V. Protection from oral peanut-induced esophageal lesions in sensitized mice treated by epicutaneous immunotherapy is mediated by CD25⁺CD4⁺Tregs. J Allergy Clin Immunol 2012;129:AB114.

Long-term maintenance of regulatory T cells induced by specific epicutaneous vs sublingual immunotherapy in mice sensitized to peanut. JACI 2013;68:S97.

Phase IIb : Etude VIPES

- Etude Phase II b, multicentrique, Double aveugle c. placebo
- 221 sujets (6–55 ans) avec réaction systémique après arachide; TPODACP à une dose provocante (ED) de protéine d'arachide (pp) < 300 mg; TPODACP à 12 mois
- Randomisation; pendant 1 an, chaque jour; Viaskin Peanut (VP), à doses (50mg, 100mg, 250mg pp), ou placebo.
- Objectif
 - principal : % de répondeurs à 10 fois l'ED ou > 1000 mg
 - Cumulative reacting dose (CRD); Immunologic studies à M0, M6, M1

Phase IIb : Etude VIPES

- Répondeurs à 10 fois la dose reactive initiale ou > 1000 mg:
 - VP 250: 50.0% répondeurs vs 25.0% avec placebo; $p = 0.0108$
 - Enfants 6-11 ans : 53.6% de repondeurs vs 19.4% chez placebo; $p=0.0076$.
- Médiane de la Dose cumulée réactive (DCR) : réponse VP dose-dépendante : VP placebo = +61mg, VP50 = +471mg, VP100 = +570mg and VP 250mg = +1121mg
- **IgE spécifiques** : augmentation médiane de > 50 kUA/L à 3 mois et retour au taux basal à 12 mois
- **IgG4 spécifiques** à 12 mois augmentent de façon dose dépendante: VP50= 5.5 fois, VP100 = 7.2 fois; VP250 = 9.1 fois
- Compliance 95%, pas d'exclu pour effet adverse $<1\%$, pas de SAE

Phase IIb VIPES-OLFUS (Open-Label Follow-Up Study)

- 171 patients de l'étude VIPES ; Viaskin Peanut 250µg prolongé.
- TPODACP valeur initiale de l'étude VIPES
- Les patients placebo dans VIPES analysés séparément des patients le Viaskin Peanut.
- Pendant les 12 premiers mois d'OLFUS (qui font suite au 12 mois de traitement avec VIPES), aucune utilisation d'épinéphrine ni évènement indésirable grave lié au traitement
- La valeur médiane de l'observance maintenue à 96 %,
- Taux de patients répondeurs passe de 50% à 70% (et même de 80% pour les enfants)

EPIT Phase III: étude REALISE/PEPITES

Peanut EPIT Efficacy and Safety

- 30 à 40 centres en Amérique du Nord. Viaskin Peanut 250 µg/ placebo pdt 6 mois en pratique clinique courante, enfants de 4 à 11 ans.
- Puis étude 'en ouvert' pour un total de 36 mois
- questionnaire de qualité de vie (« Food Allergy Quality of Life » ou 'FAQLQ'), ainsi qu'à l'outil de mesure indépendante de l'allergie alimentaire (« Food Allergy Independent Measure » ou 'FAIM').
- Biomarqueurs spécifiques de l'AA
- Pas de TPO

Immunothérapie par voie orale (ITO)

- Technique la plus évaluée
- Désensibilisation et induction de tolérance
- Pb de sécurité
- 3 phases
 - ▣ Rush hospitalier (6 à 8 doses rapidement croissantes)
 - ▣ Incrémentations (Build-up) toutes les 2 semaines jusqu'à la dose cible
 - ▣ Maintenance longue
- Activation de cellules dendritiques muqueuses digestives
- Inhibition de la production d'IgE spé
- Production polyclonale d'IgG4 spécifiques
- Inhibition des récepteurs des basophiles aux IgE

Quelques notions essentielles

Les techniques d'immunothérapie à l'arachide

Le PITA

ITO à l'arachide pour qui et Comment ?

Immunothérapie par voie orale (ITO)

	Protocole	Nb patients	Dose en mg de maintenance	Nbre mois	Seuil obtenu en protéines de peanut
Jones et al., 2009	Ouvert	29	1800	36	93 % TPO neg à 3900 mg
Blumchen 2010	Ouvert Randomisé	23	500	2	63% atteignent 500 mg quotidiens
Varshney 2011	Contre placebo Randomisé	19 enfts	2000	11	84% TPO neg à 5000 mg
Anagnostou 2011	Ouvert	22	800	8	64% TPO neg à 6600mg
Anagnostou 2014	Contre placebo Randomisé	39	800	6	62% TPO neg à 1400 mg
Vickery 2014	Ouvert	24	<4000	62	50% TPO neg à 5000 mg à M+1
DuToit 2015	Ouvert Randomisé	640	6000 /sem	48	A 5 ans 17% restent allergiques vs 3%
Natisery 2015	Contre placebo Randomisé	16	3,7 (SLIT) et 2000 (ITO)	12	Seuil TPO à 141 vs 22 fois le seuil initial

ITO Varschney 2011

- 19 enfants traités / 9 placebo
- 84% TPO négatif à 20 cacahuètes = 5 gr de pp
- AE = 1,2%
- Adrénaline = 0

TABLE I. Baseline characteristics of subjects randomized to active or placebo intervention

Characteristic	Active	Placebo
Number	19	9
Age (mo), median (range)	84 (38-126)	69 (28-114)
Sex	9 Male, 10 female	9 Male
Race	18 White, 1 biracial	9 White
Subjects with asthma, n (%)	13 (68)	7 (78)
Subjects with atopic dermatitis, n (%)	14 (74)	4 (44)
Subjects with allergic rhinitis, n (%)	15 (79)	8 (89)
Subjects with other food allergy, n (%)	14 (74)	8 (89)
Baseline peanut IgE (kU/L), median (range)*	106 (31-685)	57 (20-188)
Baseline titrated SPT (mm), median (range)	7 (5.5-15)	7 (5.5-13)

**P* = .02.

ITO, Varschney 2011

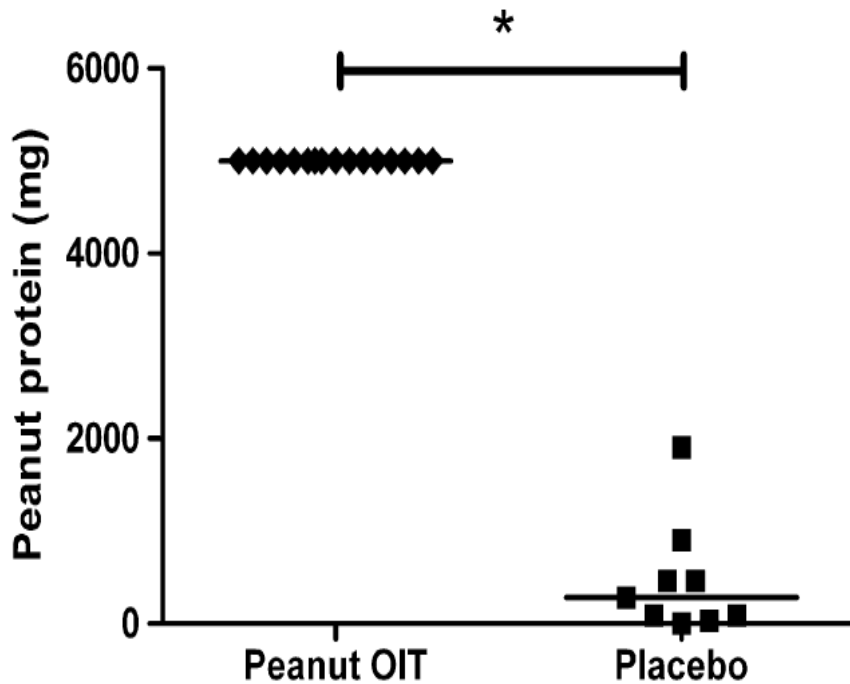
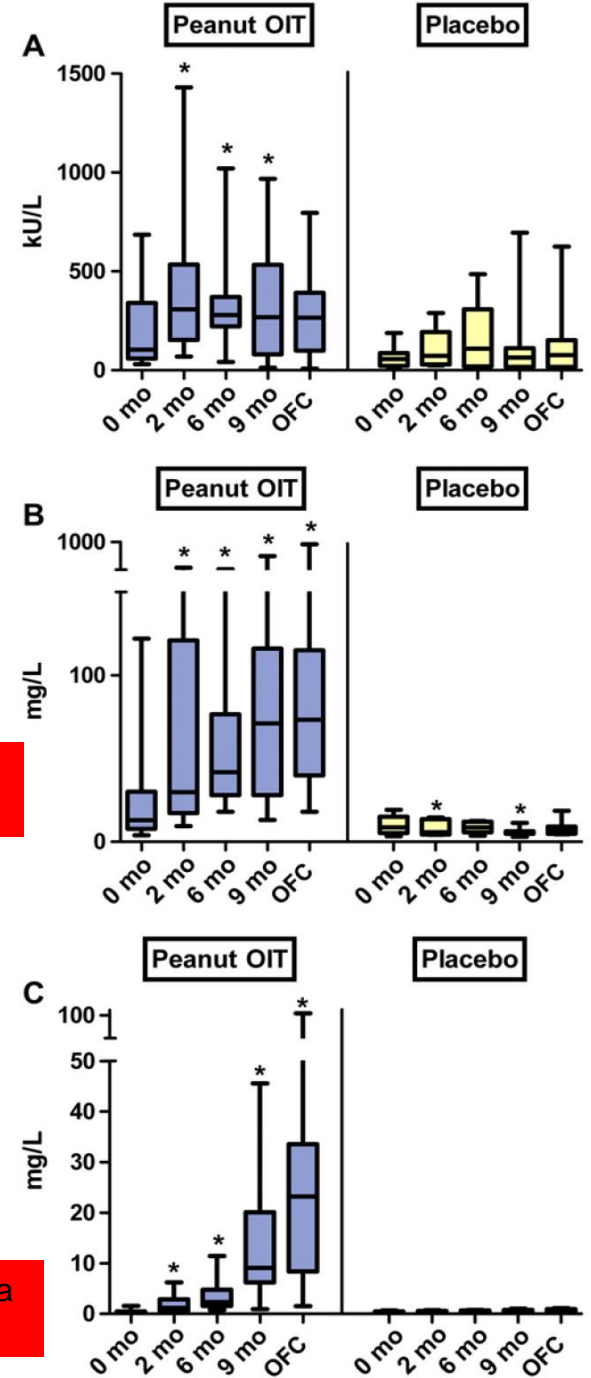


FIG 1. Cumulative amount of peanut protein ingested at OFC by peanut OIT and placebo subjects ($*P < .001$) after 12 months of therapy. Individual subjects are shown as *diamonds* (peanut OIT) or *squares* (placebo); *lines* designate median values.

IgE spé ara
P < 0,01

IgG spé ara
P < 0,05

IgG4 spé ara
P < 0,001



ITO premières conclusions

- Efficacité clinique: après 1 an de traitement : les sujets traités par ITO peuvent ingérer une quantité de protéine d'arachide bien plus élevée que les sujets placebo
- Immunologie
 - diminution des TC, diminution des cytokines TH2
 - augmentation des IgG4 spécifiques et des Tregs
- Désensibilisation mais long terme ??

Stop II Cambridge

- ✓ 99 enfants (7-16 ans); ITO sur 26 semaines
- ✓ 2 phases
 - ✓ Phase d'incrémentations toutes les 2 semaines jusque 800 mg de protéines d'arachide (5 cacahuètes)
 - ✓ Phase de maintenance 800 mg pp
- ✓ 49 Enfants traités (1 arrêt et 5 exclus) / 47 placebos
 - ✓ 84% désensibilisés à 800 mg et 62% à 1400 mg (10 cacahuètes)
 - ✓ Qualité de vie des enfants et accompagnants améliorée significativement
 - ✓ Effets secondaires modérés; Sd oral 6,3%; adrénaline 1 seule fois
- ✓ Puis 46 des 47 enfants contrôles sont traités par arachide

Anagnostou K, Islam S, King Y, et al.. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitization of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2014, 383(9925):1297–304.

Stop II Cambridge

	Control (n=46)	Active (n=39)	p value
First phase			
Number desensitised	0	24	<0.001*
Number not desensitised	46	15	TPO négatif à 1400 mg pp (10 cacahuètes)
Proportion desensitised	0 (0 to 0.091)	0.62 (0.45 to 0.78)	..
Proportion able to tolerate daily ingestion	0	0.84 (0.70 to 0.93)	..
Median absolute change in NOAEL, mg	0 (-95 to 45)	1345 (45 to 1400)	0.002, <0.001†
Median fold change in NOAEL, mg	0.81 (0.05 to 1.82)	25.5 (1.82 to 280)	0.003, <0.001†
Median NOAEL after first phase, mg‡	5 (5 to 400)	1400 (100 to 1400)	<0.001§
Second phase			
Proportion desensitised	0.54 (0.35 to 0.72)	..	Peuvent ingérer au quotidien 800 mg pp (5 cacahuètes)
Proportion able to tolerate daily ingestion	0.91 (0.79 to 0.98)
Median change in FAQLQ-PF score from baseline to post-treatment	-1.41 (-4.83 to 1.38)¶	-1.61 (-4.87 to 0.24)	<0.001, <0.001**

Data are proportion (95% CI) or median (range). NOAEL=no observed adverse effect level. FAQLQ-PF=Food Allergy Quality of Life Questionnaire—Parent Form for 5–12 years. *From Fisher's exact test. †From Wilcoxon signed rank tests. ‡Median difference in NOAEL between groups was 1395 mg (95% CI 395 to 1395); p<0.001 (from Mann-Whitney U-test). §From Mann-Whitney U-test. ¶p=0.001, ||p=0.001. **From Wilcoxon signed rank tests.

NOAEL = no observed adverse event level

Anagnostou K, Islam S, King Y, et al.. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitization of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2014, 383(9925):1297–304.

STOP II Cambridge

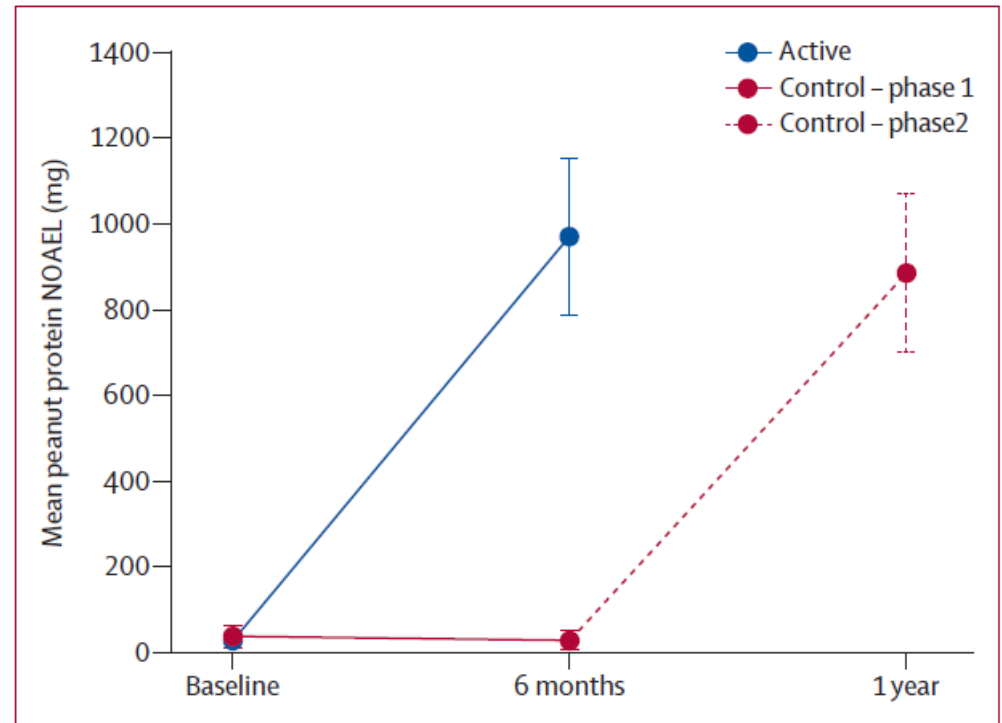


Figure 2: Peanut protein NOAEL by treatment group

Points show the mean and whiskers the 95% CIs. Difference at 6 months $p < 0.001$ (from Mann Whitney U test). NOAEL=no observed adverse effect level.

NOAEL = No Observed Adverse Event Level

Anagnostou K, Islam S, King Y, et al.. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitization of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2014, 383(9925):1297–304.

Stop II Cambridge effets secondaires

- Prurit buccal = 6,3%
- Adrénaline une seule fois rapidement efficace
- Désensibilisation surtout si IgE spécifiques basses, si jeune âge, et si pas d'antcdts familiaux d'AA

	Participants who experience an adverse event	Adverse events per dose of OIT
Symptoms		
Mouth itch	76 (81%)	1121 (6.30%)
Abdominal pain	54 (57%)	460 (2.59%)
Nausea	31 (33%)	393 (2.21%)
Vomiting	31 (33%)	134 (0.75%)
Diarrhoea	1 (1%)	5 (0.03%)
Urticaria	12 (13%)	29 (0.16%)
Angio-oedema	18 (19%)	71 (0.40%)
Erythema	20 (21%)	41 (0.23%)
Rhinitis	23 (24%)	65 (0.37%)
Wheezing	21 (22%)	73 (0.41%)
Laryngeal oedema	1 (1%)	1 (0.01%)
Cardiovascular collapse or fainting	0	0
Outcome		
Admission to intensive-care unit, serious adverse reaction, or serious unexpected suspected adverse reaction	0	0
Use of inhaled β 2 agonist	18 (19%)	63 (0.35%)
Use of intramuscular adrenaline	1 (1%)	2 (0.01%)

Data are n (%). Total doses were 17793. OIT=oral immunotherapy.

Table 3: Adverse events during treatment presented

Anagnostou K, Islam S, King Y, et al.. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitization of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2014, 383(9925):1297–304.

Immunothérapie à l'arachide

Quelques notions essentielles

Les techniques d'immunothérapie à l'arachide

Le PITA

ITO à l'arachide pour qui et Comment ?

		Protocole	Nb patients	Dose en mg de maintenance	Nbre mois	Seuil obtenu
Kim et al., 2011	SLIT	Contre placebo Randomisé	18	2	6	Augmentation de 20 fois la dose ingérée d'arachide chez SLIT vs Placebo
Fleicher 2013	SLIT	Randomisé	40	3,696	11	TPO : Augmentation de la DCR à 60 3mg vs 71mg (placebo)
Sampson 2015	EPIT	Contre placebo Randomisé	221	0,250	12	50% TPO neg à 1000 mg
Anagnostou 2014	OIT	Contre placebo Randomisé	39	800	6	62% TPO neg à 1400 mg
Natisery 2105	SLIT /OIT	Contre placebo Randomisé	16	3,7 (SLIT) et 2000 (ITO)	12	Seuil TPO à 141 vs 22 fois le seuil initial



Protocole d'Induction de Tolérance par voie orale à l'Arachide chez les Adolescents Allergiques à l'arachide

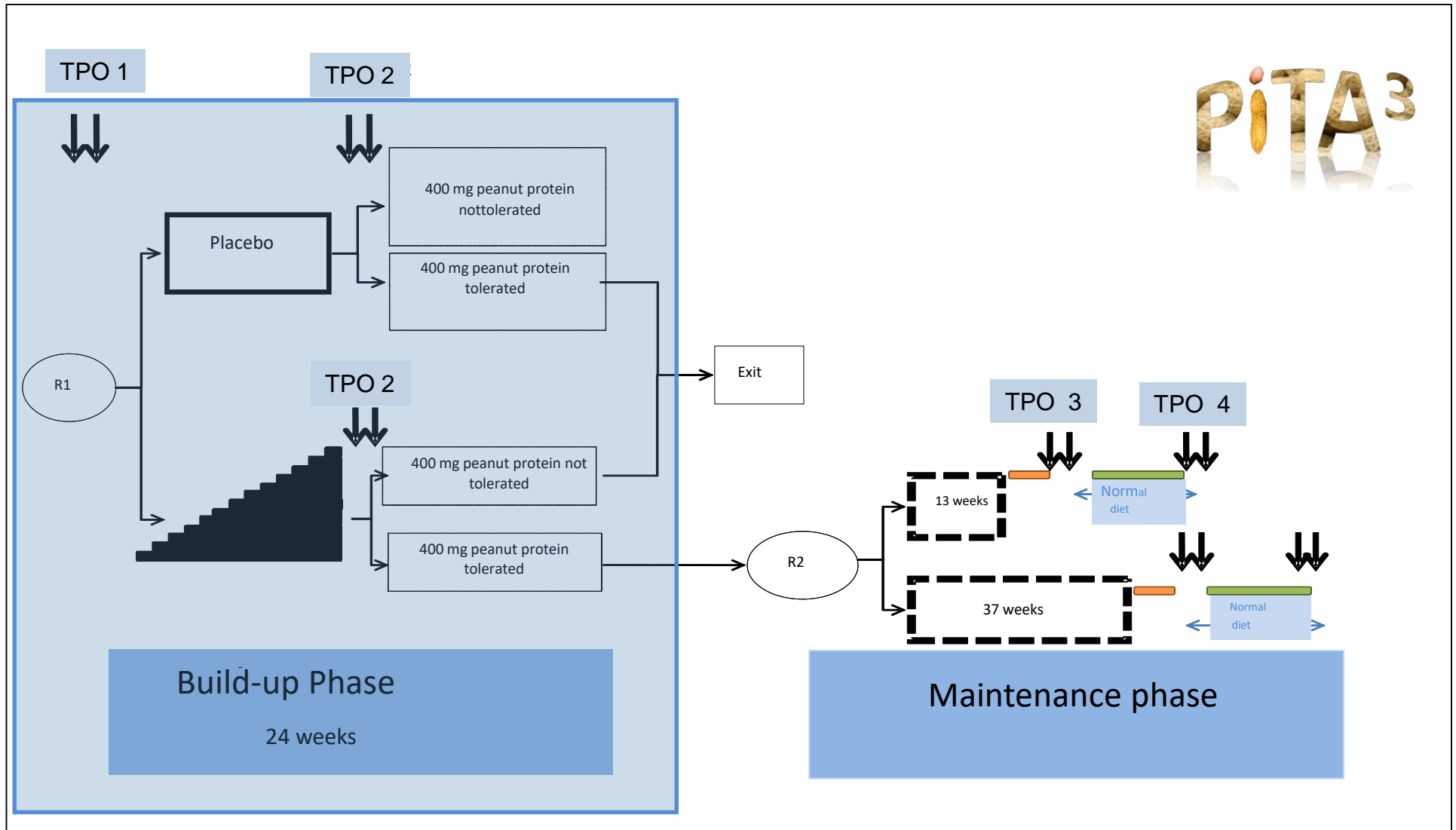


Investigateur
coordonnateur:
Dr Jean Luc Fauquert
jlfaquert@chu-
clermontferrand.fr

PITA³

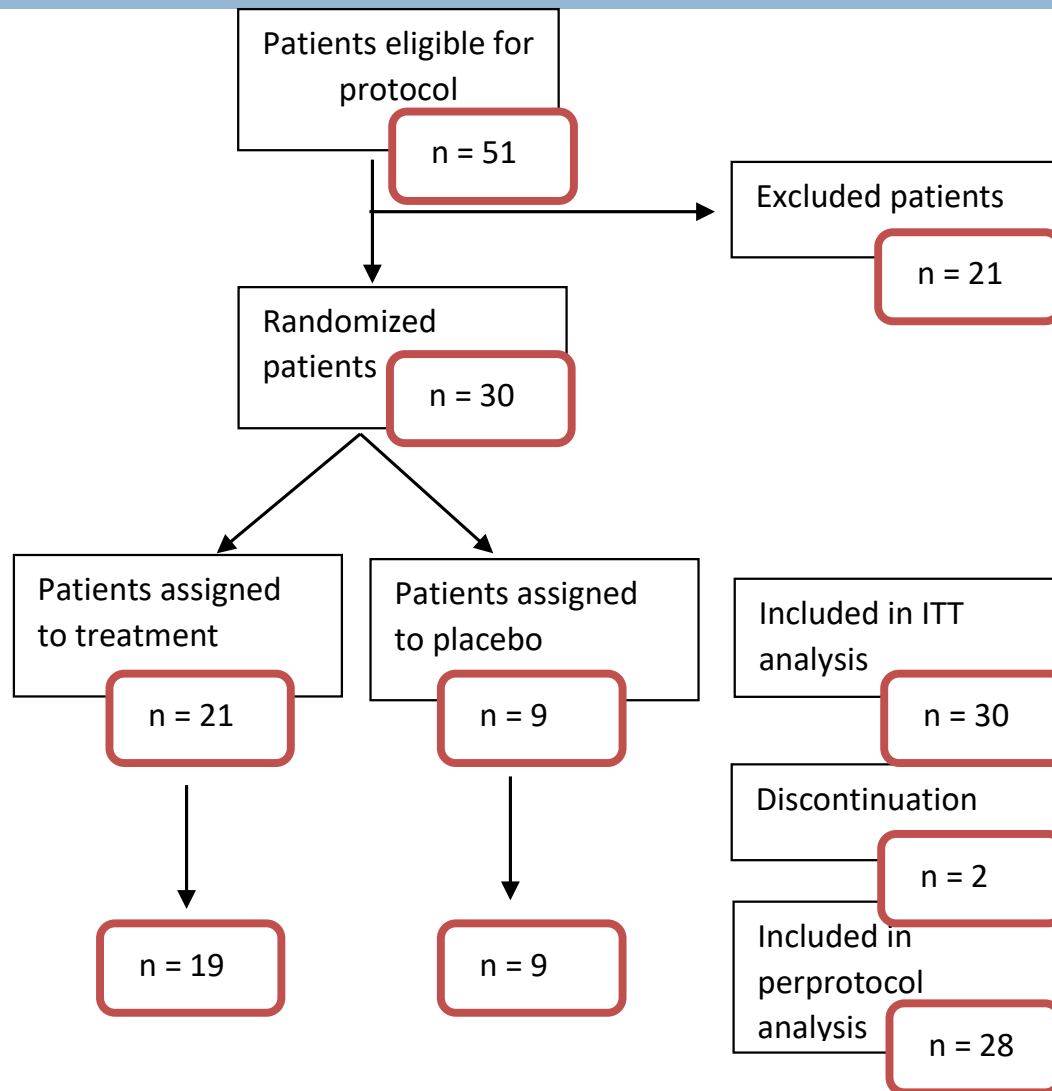
RBHP 2013 FAUQUERT

PITA 3 : Schéma de l'étude



PITA : phase d'incrémentations

30 premiers patients



PITA 3: populations	Peanut group n = 21	Placebo group n = 9
Population		
Male/Female, n (%)	15/6 (71.4%)	7/2 (77.8%)
Age (y), mean \pm sd	14.5 \pm 1.8	15.0 \pm 1.1
Age at diagnosis mean \pm sd	3.7 \pm 3.6	2.9 \pm 1.5
BMI, mean \pm sd	19.6 \pm 3	18.9 \pm 3
Allergy history		
Unexpected reaction to peanut, occurred after diagnosis (%)*	14 (66%)	5 (55%)
Tree Nut allergy, n (%)	2 (9%)	2 (22%)
Other food allergies, n (%)	6 (28%)	3 (33%)
Dust Mite allergy, n (%)	7 (33%)	3 (33%)
Pollen allergy, n (%)	11 (52%)	4 (44%)
Dander allergy, n (%)	7 (33%)	4 (44%)
Medical history		
Asthma, n (%)	9 (43%)	5 (55%)
Rhino conjunctivitis, n (%)	3 (14%)	1 (11%)
Eczema, n (%)	0	4 (44%)
Ongoing Treatment		
Antihistamines, n (%)	0	2 (22%)
Inhaled corticosteroids, n (%)	10 (48%)	2 (22%)
Anti-leukotrienes, n (%)	4 (19%)	1 (11%)
Sublingual aeroallergen immunotherapy, n (%)	0	1 (11%)
Other treatments, n (%)	9 (43%)	4 (44%)

PITA 3 Phase d'incrémentations

Efficacité

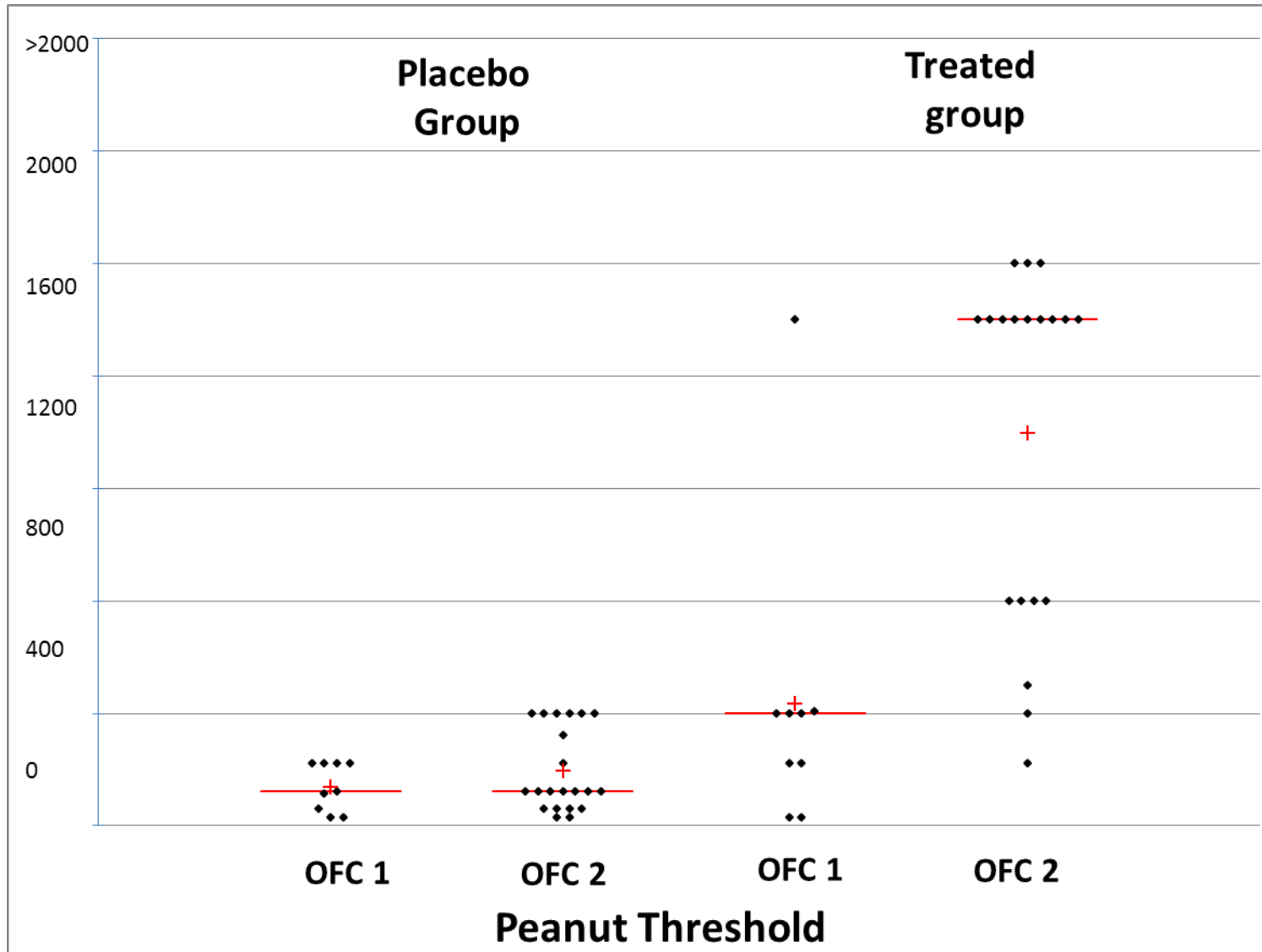
- Nombre de patients tolérants 2 grammes cumulés d'arachide (400 mg de pp)
- Quadruplement du seuil de réactivité

		Peanut (n=19)	Control (n=9)	p
	Negative OFC2 *	17 (89%)	1 (11%)	<0.001
Threshold	OFC1 m; [Q25 Q75]	122 [122-400]	122 [62-222]	= 0.38
	OFC2 m; [Q25 Q75]	1800 [800-1800]	400 [222-400]	<0.001
	p (OFC2/OFC1)	p <0.001	p =0.02	
	X4	17	2	< 0.001

* = patients tolerating 400 mg cumulated grams of peanut proteins

PITA 3 Phase d'incrémentations

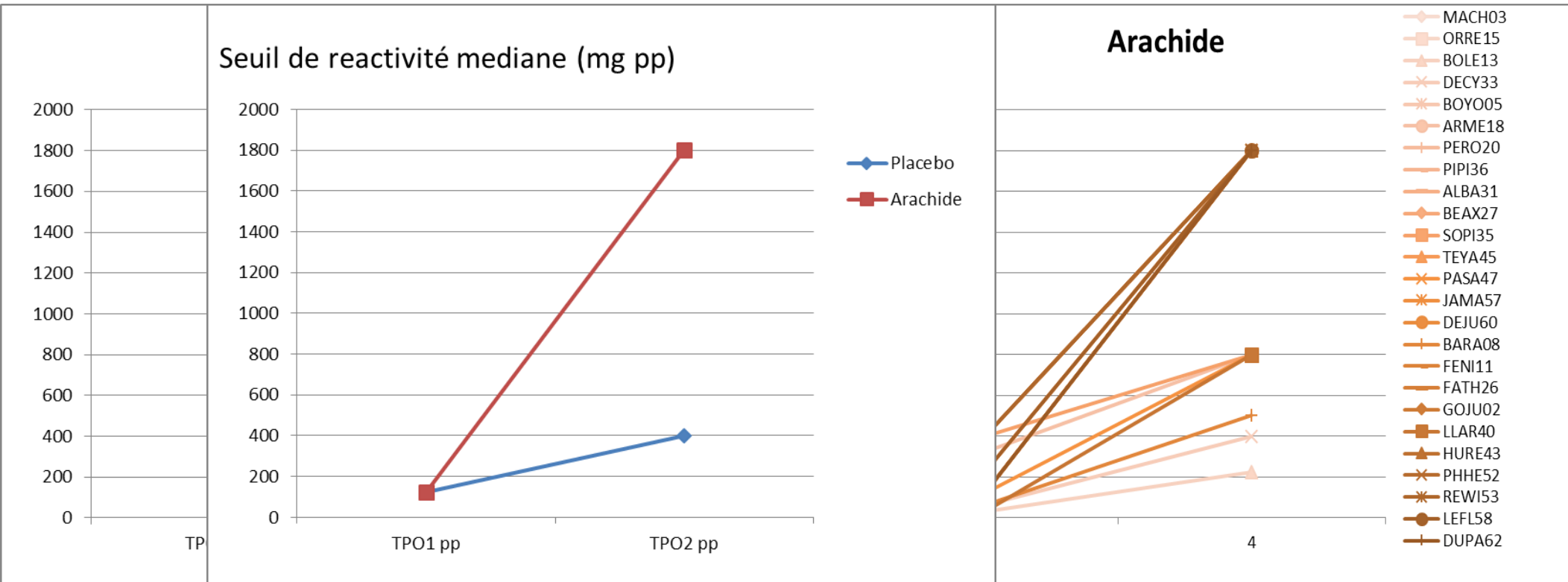
Seuil de tolérance à l'arachide (mg pp)



$p < 0,001$

PITA 3 Phase d'incrémentations

Efficacité



PITA 3

Tolérance

2 exclus

1 SAE

1 >3

paliers

1 utilisation
d'adrénaline

Aucun signe
d'oeso-
phagite

Adverse Events		Peanut group n = 21	Placebo group n= 9	p
Withdrawals		2	0	
Serious AE		1	0	
Number of patients with AE	No	2	1	0.67
	Any (≥ 1)	19 (93.5%)	8 (88.9%)	
Number of reactions per patient		6.19 ± 3.17	3.66 ± 2.29	0.02
Number of 2-week steps	Without AE	162/292 (55.5%)	88/121 (72.7%)	0.001
	With AE	130/292 (44.5%)	33/121 (27.3%)	
Intensity of the AE*: n (%)	1	93 (72%)	30 (94%)	0.02
	2	32 (25%)	2 (6%)	
	3	5 (3%)	0	
	4	0	0	
Number of AE (% among the group)	Local	30 (23%)	8 (24%)	0.88
	Cutaneous	48 (36%)	16 (48%)	0.22
	Digestive	68 (52%)	7 (21%)	0.001
	Respiratory	61 (46%)	7 (21%)	< 0.01
	Systemic	18 (13%)	2 (6%)	0.22
Treatment for AE (% among the group)	Yes	88 (67%)	21 (63%)	0.65
	No	42 (32%)	12 (36%)	
Number of treatments per patient (mean [Q25-Q75])		4 [2-7]	2 [1-3]	0.06
Oral antihistamines (mean [Q25-Q75])		3 [1-6]	0 [0-1]	< 0.01
Oral steroids (mean [Q25-Q75])		1 [0-2]	0 [0-1]	0.03
Beta-2-mimetics (mean [Q25-Q75])		1 [0-4]	0 [0-1]	0.02
Hospitalization for AE		1	0	

PITA Phase d'incrémentation

Tolérance

- 2 Patients exclus en phase d'incrémentation
 - 1 enfant qui n'a pu augmenter la dose ingérée pendant plus de 3 périodes de 2 semaines
 - 1 effet secondaire sévère : Epinéphrine (enfant ORRE)
- Nombre réactions pendant les 2 semaines 2 fois plus élevé dans le groupe traité/ placebo (6,19 v 3,62)
- Sévérité plus élevée dans le groupe traité :
 - Stade 2 de gravité plus fréquent (25% v. 6%)
 - Réactions respiratoires et digestives (46% et 52% v. 21%)
 - Réactions systémiques (13% v. 6%)
- Aucun signe d'oesophagite

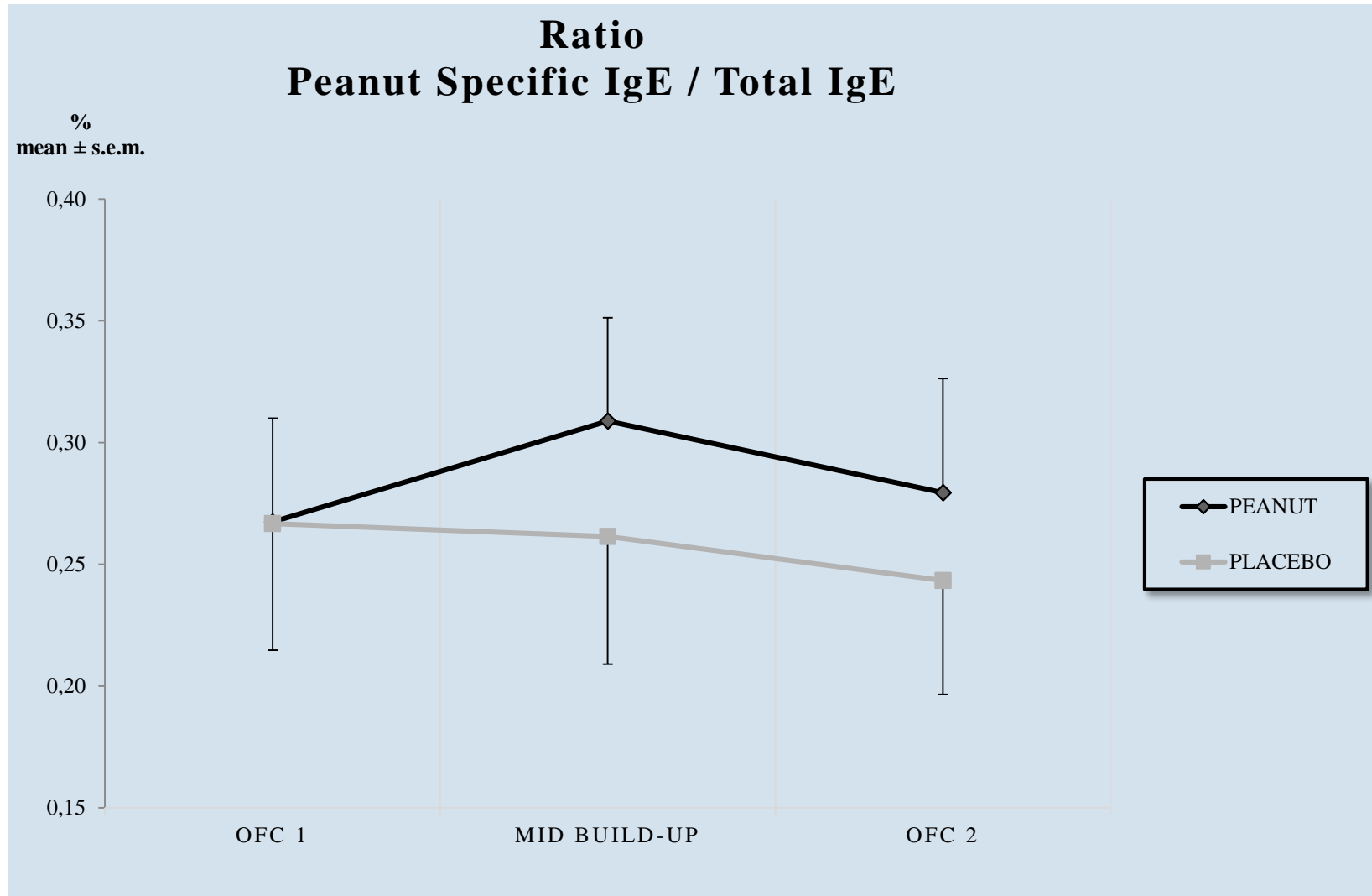
PITA 3

Mécanismes

			At DBPCFC1	Mid Build-up Phase		At DBPCFC 2		
			mean ± sd	mean ± sd	p*	mean ± sd	p**	p***
SPT (mm)	Peanut		12.4 ± 6.7			6.1 ± 4.1	< 0.001	
	Plac.		12.5 ± 6.6			8.0 ± 3.8	0.045	0.55
Total IgE	Peanut		628 ± 469	699 ± 411	0.35	840 ± 573	0.004	
	Plac.		1403 ± 1883	1226 ± 1603	0.30	1468 ± 2403	0.744	0.31
Peanut Sp. IgE	Peanut	→	162 ± 200	213 ± 197	0.06	195 ± 173	0.102	0.04
	Plac.		211 ± 177	193 ± 148	0.53	163 ± 128	0.090	
Ara h 1 Spec.	Peanut		48 ± 69	53 ± 70	0.70	65 ± 97	0.1	
	Plac.		34 ± 29	31 ± 22	0.32	34 ± 29	0.944	0.27
Ara h 2 Spec.	Peanut		79 ± 85	100 ± 95	0.15	97 ± 87	0.251	
	Plac.		134 ± 129	124 ± 95	0.68	105 ± 72	0.238	0.10
Ara h 3 Spec.	Peanut		42 ± 81	42 ± 62	0.95	43 ± 66	0.438	
	Plac.		29 ± 43	29 ± 46	0.94	23 ± 30	0.235	0.34
Ara h 8 Spec.	Peanut		1.6 ± 5.2	1.2 ± 3.5	0.47	2.3 ± 5.3	0.270	
	Plac.		21 ± 42	21 ± 36	0.99	44 ± 97	0.137	0.03
Ara h 9 Spec.	Peanut		0.22 ± 0.74	0.17 ± 0.47	0.71	0.27 ± 0.74	0.676	
	Plac.		1.04 ± 1.65	0.96 ± 152	0.82	1.34 ± 2.69	0.427	0.42
Total IgG4	Peanut		0.85 ± 0.83	0.85 ± 0.80	0.96	0.93 ± 0.82	0.508	
	Plac.		0.83 ± 0.63	0.88 ± 0.73	0.39	0.78 ± 0.59	0.380	0.38
Peanut Spec.	Peanut	→	0.40 ± 0.45	0.99 ± 0.85	0.30	2.98 ± 3.69	< 0.001	0.005
	Plac.		0.38 ± 0.37	0.50 ± 0.53	0.08	0.42 ± 0.44	0.233	
Ara h 1 Spec.	Peanut		0.049 ± 0.057	0.066 ± 0.078	0.90	0.387 ± 0.896	0.026	
	Plac.		0.034 ± 0.047	0.046 ± 0.058	0.02	0.02 ± 0.024	0.814	0.12
Ara h 2 Spec.	Peanut	→	0.092 ± 0.102	0.312 ± 0.464	0.62	1.467 ± 2.877	0.003	0.05
	Plac.		0.076 ± 0.046	0.107 ± 0.081	0.003	0.077 ± 0.069	0.370	
Ara h 3 Spec.	Peanut	→	0.228 ± 0.404	0.247 ± 0.332	0.78	0.555 ± 0.532	< 0.0001	0.006
	Plac.		0.088 ± 0.078	0.122 ± 0.103	0.005	0.097 ± 0.103	0.351	
Ara h 8 Spec.	Peanut		0.016 ± 0.039	0.015 ± 0.040	0.77	0.018 ± 0.058	0.582	
	Plac.		0.106 ± 0.157	0.114 ± 0.158	0.76	0.173 ± 0.245	0.045	0.006
Ara h 9 Spec.	Peanut		0.043 ± 0.132	0.063 ± 0.217	0.84	0.200 ± 0.771	0.146	
	Plac.		0.271 ± 0.575	0.261 ± 0.558	0.56	0.3 ± 0.579	0.997	0.36

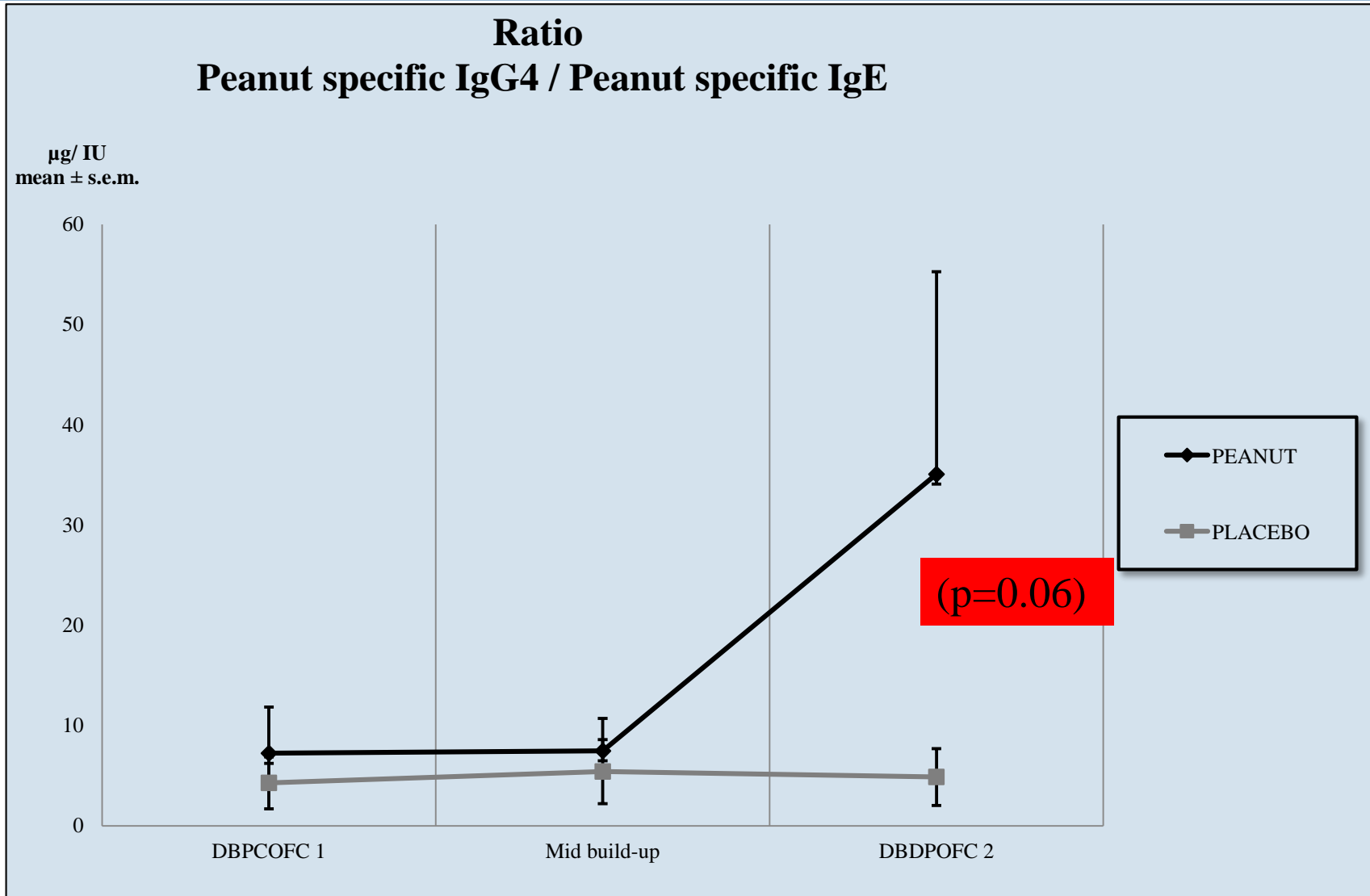
PITA3 Phase d'incrémentations

Rapports



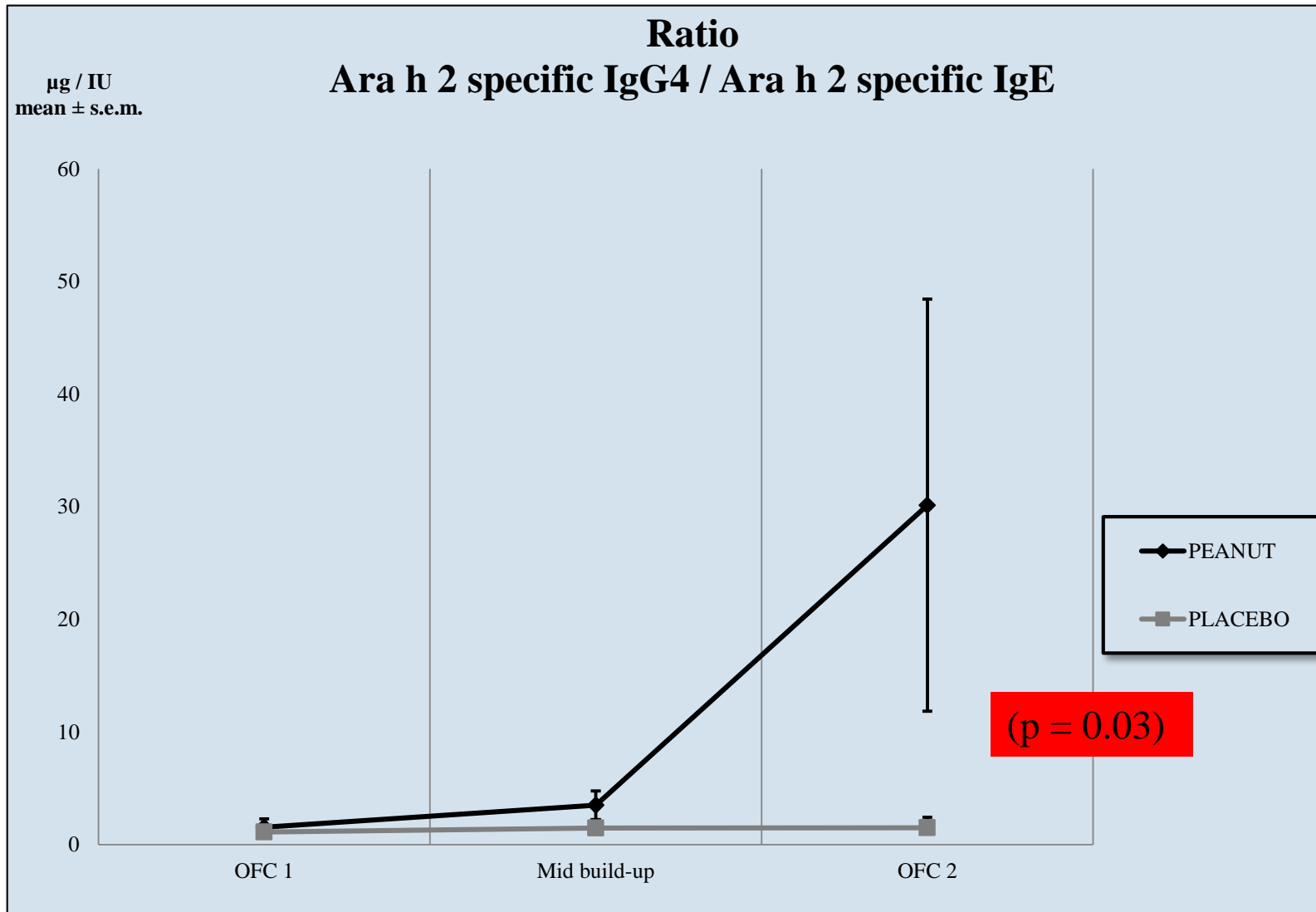
PITA3 Phase d'incrémentations

Rapports



PITA3 Phase d'incrémentations

Rapports

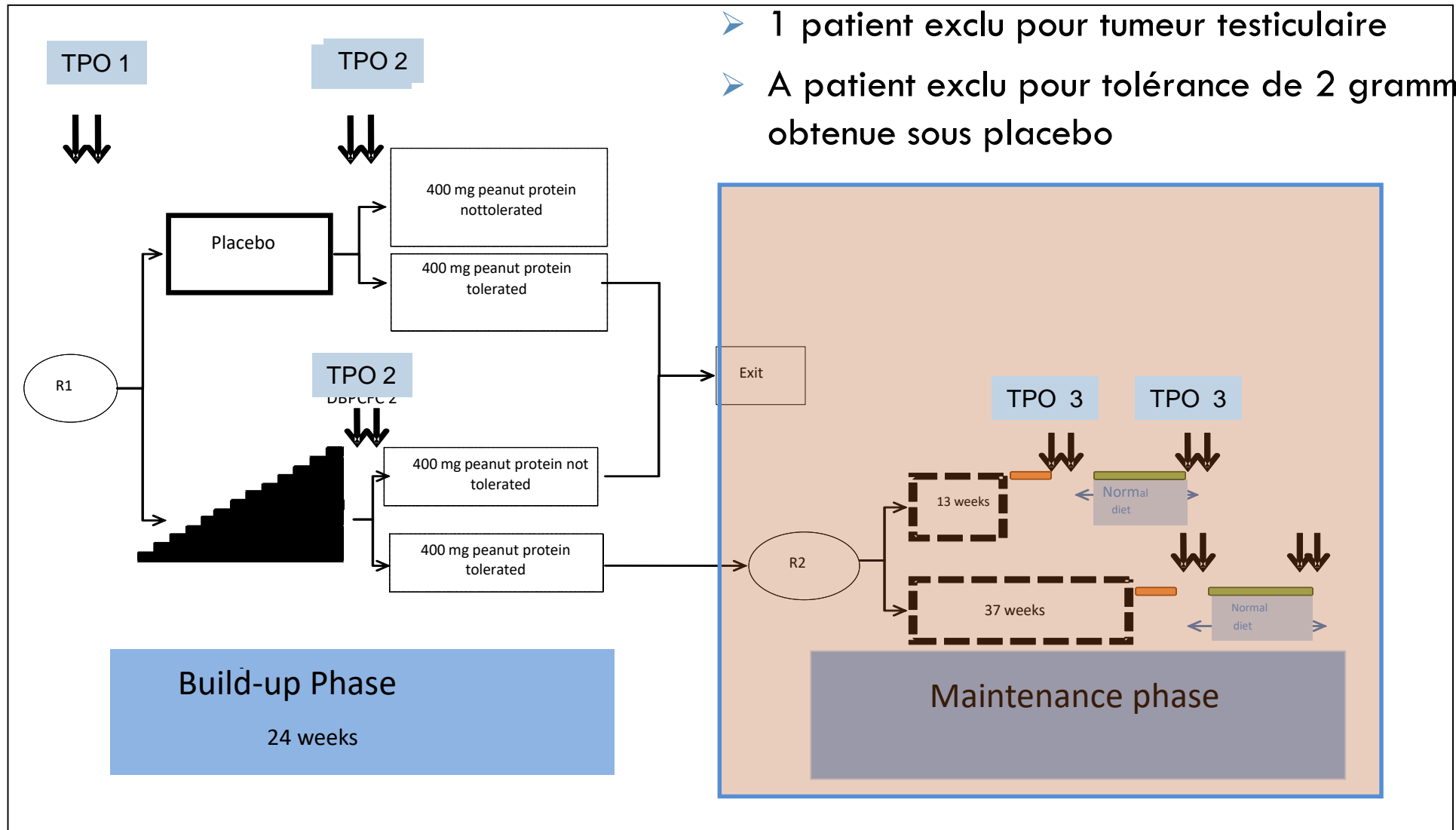


PITA 3 : Schéma de l'étude



➤ Au terme de la phase d'incrémentations

- 1 patient exclu pour tumeur testiculaire
- A patient exclu pour tolérance de 2 grammes obtenue sous placebo



PITA Phase de maintenance sous 2g d'arachide /jour

➤ TPO 3 (après 6 semaines de Wash out)

- 34 TPO / 38 patients
- 21/34 tolèrent 2 grammes (400 mg de pp)
- Seuil de réactivité
 - ✓ Augmenté / TPO2 = 5 cas
 - ✓ **Identique ou réduit / TPO2 : 29 cas**
- Pas de différence entre 13 et 37 semaines de maintenance

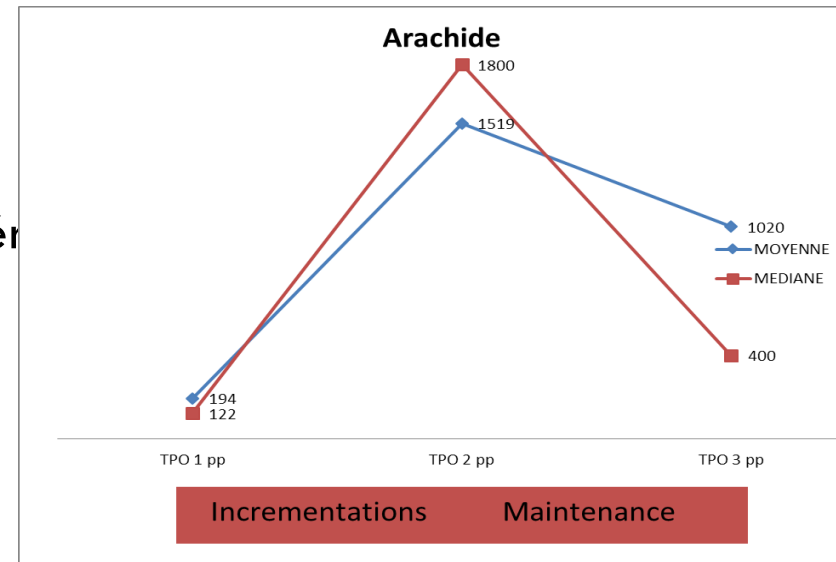
➤ Patients exclus pendant cette phase

- 1 pour effets secondaires réitérés (MA.FL.)
- 3 pour mauvaise compliance (dégout)

➤ Hypothèses sur la responsabilité de la perte de tolérance

- Mauvaise Compliance
- Wash-out de 6 semaines

TPO 3	Tolérance de 2 gr		
	oui	non	
total	21	13	34
13 sem	13	7	20
37 sem	8	6	14



PITA 3 Phase de suivi

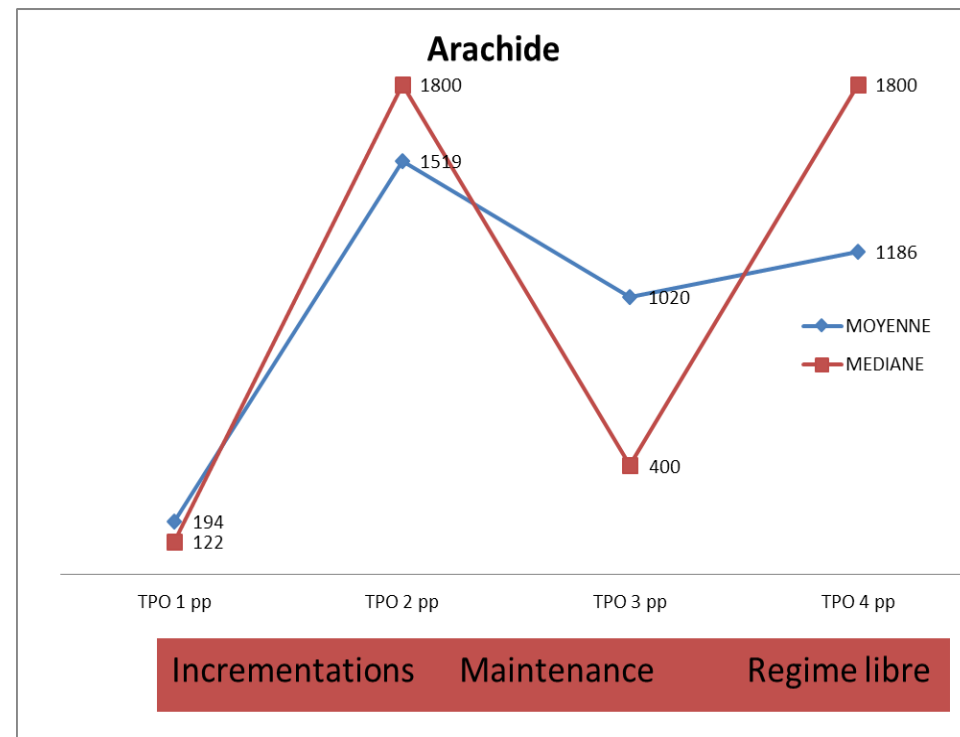
➤ Phase de suivi

- régime libre, souvent stimulé: prises de 2 gr 5 fois par semaine puis 3X / semaine puis 2X/ semaine; tous les 2 mois
- 30 TPO 4
 - ✓ 23 tolèrent 2 grammes (400mg de pp)
 - ✓ 7 ne tolèrent pas 2 grammes
- Seuil de réactivité
 - ✓ Réduit / TPO 3 = 1 cas
 - ✓ Identique ou augmenté : 21 cas

➤ Hypothèse sur la responsabilité du gain de tolérance

- Prises répétées d'arachide

TPO 4	tolérance à 2 g		
	Oui	Non	
13 sem	5	12	17
37 sem	2	11	13
Total	7	23	30



ITO à l'arachide

Pour qui ?
et Comment ?

As with any new treatment, the safety and side effects of immunotherapy for peanut allergy **must** be considered before this intervention could be recommended for widespread clinical use.

Re Hugo , né en 1997

- 2002 : SNICKERS / vomissements et malaise
- Nombreux épisodes identiques entre 5 et 10 ans
- Asthme de 2004 à 2011

	TC	IgE f13	IgE f423	iGG4 f13	IgG4 f423	Seuil de tolérance	
						Instantané (DI)	Cumulé (DC)
TPO1	12	100	72,1	0,76	0,40	890	2000
Incrémentations	RAS sauf à 2 grammes (malaise, nausées)						
TPO2	10	90,4	81,3	15,40	12,60	5000 DI abdo Vomts dyspnée	>9000
Maintenance	RAS. Nausées, dl abdo fréquentes						
TPO 3	9	100	76	7,79	2,39	5000 ASTHME	9000
TPO 4		100	70	7,40	4,33	>5000	>9000

Fr MA , née en 2000

- 2003 : curly ; urticaire et œdème du visage
- Bilan initial TC 12 mm/ IgE f13 =13 UI/mL/ f423 = 11,5

	TC	IgE f13	IgE f423	IgG4 f13	IgG4 f423	Seuil instantané (DI)	Seuil cumulé (DC)
TPO1	16	13	7,4	0,09	0,06	500	1110
Incrémentations	RAS sauf à 200 mg : dyspnée... ex normal						
TPO2	11	16	13	0,51	0,09	>5000	>9000
Maintenance	Douleurs Abdo puis œdèmes labiaux puis malaises, et crises d'asthme X3						

- Décision de réduire puis stop l'ITO devant la récurrence d'évènement aduerses de grade 2

Ce AR, Née en 2004

- Suivie pour Asthme par CHU
- 2009 : réaction violente pendant un repas
- TC ara 12 mm/ IgE spé = 32 UI/mL; autres tests négatifs (FaC, soja, lupin....)
- Préinclue pour PITA en 2013
 - TPO 1 = DI = 80 mg; DC = 120 mg; réaction modérée
 - Non incluse dans PITA car habitat éloignée et refus parès réaction forte au TPO
- Vue en 2014 Dégradation respiratoire; trt de fond pas suivi
- 15 novembre 2016; choc anaphylactique au petit déjeuner

Induction de tolérance : Pour qui ? Comment ?

Définir les objectifs

- Prendre en compte le risque de réaction sévère et le risque létal
- Améliorer la Qualité de Vie
 - Permettre une alimentation conventionnelle
 - Eliminer le risque de réaction sévère
 - Eliminer le Protocole d'action Personnalisé
- Eviter les effets secondaires
- Maintenir un effet au long cours
- Connaître les mécanismes en cause

ITO à l'arachide chez l'enfant

Oui

- Allergie certaine
- Seuil de tolérance connu
- Prêt à assumer le protocole à tere
 - Pas d'antécédent psychiatrique
 - Pas d'éloignement d'un centre expert
 - Consentement éclairé signé
- Antécédents
 - Asthme
 - Réaction systémique
 - Pas d'oesophagite
 - Risque d'effet secondaire majeur

Non

- Pas de TPO (refus)
- Nourrisson et Jeune enfant
- Dégout prononcé pour l'arachide
- Antécédent personnel d'oesophagite
- Refus du protocole clinique
 - Suivi
 - durée

ITO à l'arachide chez le patient à haut risque

Pour qui ?

- Antécédent de réactions sévères ou d'asthme sévère
- Seuil de tolérance bas (< 250 mg de pp)
- Prêt à assumer le protocole à terme
 - Pas d'antécédent psychiatrique
 - Pas d'éloignement d'un centre expert
 - Pas d'antécédent d'oesophagite
 - Risque d'effet secondaire majeur
- Pas de dégoût majeur de l'arachide

Comment ?

- Protocole d'étude clinique
- Diagnostic certain: TPO 1 DACP
- Contrôle de l'efficacité de la désensibilisation TPO 2 DACP
- Phase d'entretien obligatoire et prolongée (prise en charge du dégoût alimentaire)
- Suivi de type PHRC
- Comité d'experts

ITO ambulatoire à l'arachide

Pour qui ?

- Pas d'antécédent de réactions sévères ou d'asthme sévère
- Seuil de tolérance variable mais connu, et non bas (> 250 mg de pp)
- Patient prêt à assumer le processus
 - Pas d'antécédent psychiatrique
 - Pas d'éloignement d'un centre expert
 - Pas d'antécédent d'oesophagite
- Pas de dégoût majeur de l'arachide
- Age idéal = 8 à 12 ans

Comment ?

- Protocole ambulatoire : build-up puis maintenance
- Diagnostic certain: TPO 1 obligatoire
- Contrôle de l'efficacité de la désensibilisation: TPO 2
- Phase d'entretien obligatoire et prolongée (gestion du dégoût alimentaire)
- Suivi tous les 2 mois

ITO à l'arachide chez l'enfant

Modalités

- Multicentrique
- Contrôle de la Qualité de Vie
- Contrôle de l'HRB
- Contrôle de l'éosinophilie œsophagienne ?
- Etude génétique



Et aussi

- Association SLIT / OIT
- Adjuvants de l'immunité
- Ac monoclonaux

Induction de tolérance :

Pour qui ? Et comment ?

- Il y a des indications d'ITO protocolaire et d'ITO ambulatoire à l'arachide dans chaque centre
- L'élaboration de protocoles a toute sa place au sein des groupes de travail de la SFA
- Le suivi de cohorte des enfants à prendre en charge en ambulatoire doit être précisé

Merci de votre attention

jlfauquert@chu-clermontferrand.fr

