

Faculté de médecine et médecine dentaire

Influence sur la qualité de vie d'un protocole* d'induction de tolérance à l'arachide par voie orale chez des adultes sévèrement allergiques

* données intermédiaires de l'étude académique "ITOOA - Désensibilisation et induction de tolérance dans l'allergie alimentaire : étude pilote dans l'allergie sévère à l'arachide de l'adulte" menée au sein du service de pneumo-allergologie des Cliniques Universitaires Saint-Luc.

N° d'enregistrement belge : B403201213560

Auteure : Juliette Le Grand

Promotrice : Dr Françoise Pirson

Lecteur·rice·s : Pr Charles Pilette et Dr Emmanuelle Schneider

Année académique 2020-2021

3^{ème} année de master en médecine

Résumé

Contexte

Les adultes sévèrement allergiques à l'arachide témoignent de leurs difficultés de vie malgré l'éducation à l'éviction alimentaire et l'acquisition d'une trousse d'urgence. Dans le cadre de l'étude Induction de Tolérance Orale à l'Arachide chez l'Adulte (ITOOA), la Qualité de Vie Liée à la Santé (QVLS) des patients inclus a été suivie tout au long du protocole.

Méthodes

Le protocole ITOOA a été proposé à 10 patients âgés de ≥ 16 ans sévèrement allergiques à l'arachide avec ≥ 1 antécédent d'anaphylaxie de grade 2-3, un prick-prick (+) et des sIgE > 5 KU/L pour l'arachide. Le seuil minimal de réactivité clinique objective (LOAEL) initial est déterminé au départ par un Test de Provocation par voie Orale (TPO). Ensuite, durant la phase d'Induction (I), les patients ingèrent des doses progressivement croissantes d'arachide (de 5mg jusqu'à 4g/j, par paliers de 7 jours, au domicile). Après un 2^{ème} TPO réalisé lorsque le patient a atteint 4g/j, la dose d'Accoutumance (A) est de 4g/j jusqu'au dernier TPO réalisé lorsque les marqueurs immunologiques de tolérance sont présents.

Les patients ont rempli le questionnaire EuroPrevall FAQLQ-AF, spécifique à l'allergie alimentaire, avant le protocole puis tous les 3 mois durant l'I et tous les 6 mois durant l'A. Ce questionnaire porte sur 4 domaines de QVLS avec une échelle de réponse allant de 0 (impact nul) à 6 (impact majeur). Le score de QVLS équivaut à la moyenne des réponses aux 29 questions du questionnaire. Une modification (MID ou Minimally Important Difference) est cliniquement significative si $> 0,5$.

Résultats

Finalement, 7 patients ont été inclus, 3 ont terminé le protocole ITOOA, 2 sont encore en phase d'A et 2 ont abandonné en cours d'I pour effets secondaires insupportables.

Au terme du protocole (durée médiane de 39 mois), le LOAEL médian est environ 28x plus élevé que celui de départ (n=3) et 2/3 de ces patients ont acquis une tolérance à l'arachide (capacité de consommer > 14 g d'arachide au cours d'un seul repas).

En parallèle, une baisse cliniquement significative de la médiane du score de QVLS est observée durant l'I (MID = 2,46) mais également durant l'A (MID = 0,66). Par le test t païré, nous avons démontré que la réduction du score FAQLQ-AF et de ses différents domaines mesurés entre le début du protocole et le 12^{ème} mois d'A était statistiquement significative (n=5 ; $p < 0.05$).

Conclusion

Les résultats intermédiaires démontrent une amélioration cliniquement et statistiquement significative de la QVLS, essentiellement pendant l'induction du protocole d'immunothérapie orale malgré des réactions allergiques plus fréquentes et parfois plus sévères durant cette phase. Les résultats complets de la phase d'accoutumance sont attendus.

Abstract

Background

Adults with severe peanut allergy report difficulties in their lives despite education on food avoidance and the acquisition of an emergency kit. In the Induction of Oral Peanut Tolerance in Adults (ITOAA) study, the Health-Related Quality of Life (HRQoL) of the patients included was monitored throughout the protocol.

Methods

The ITOAA protocol was proposed to 10 patients aged ≥ 16 years, with severe peanut allergy, with ≥ 1 history of grade 2-3 anaphylaxis, a prick-prick (+) and sptIgE > 5 KU/L for peanut.

Firstly, the Lowest Objective Adverse Event Level (LOAEL) is determined by an Oral Food Challenge (OFC). During the induction phase (I), patients ingest progressive doses of peanut (5mg to 4gr/d, by steps of 7 days, at home). After a second OFC, the maintenance dose (M) is 4g/d until the last OFC, performed when biological markers of immune tolerance are present.

Patients completed the EuroPrevall FAQLQ-AF questionnaire, specific to food allergy, before the protocol and then every 3 months during the I and every 6 months during the M. This questionnaire covers 4 HRQoL domains with a response scale ranging from 0 (no impact) to 6 (major impact). The HRQoL score is the average of the answers to the 29 questions of the questionnaire. A change (MID or Minimally Important Difference) is clinically significant if > 0.5 .

Results

Of the 7 patients finally included in the ITOAA study, 3 completed the protocol, 2 patients are still in phase M and 2 dropped out during I for unbearable side effects.

At the end of the protocol (median duration of 39 months), the median LOAEL was approximately 28x higher than at the baseline (n=3) and 2/3 of those patients had achieved peanut tolerance (ability to eat at least 14g of peanut during the same meal).

In parallel, a clinically significant decrease in the median HRQoL score was observed during the I (MID = 2.46) but also during the M (MID = 0.66). The paired t-test has proved that the difference observed in the FAQLQ-AF score and its domain between the start of the protocol and the 12th month of M was statistically significant (n=5; p <0.05).

Conclusion

The intermediate results demonstrate a clinically and statistically significant improvement in HRQoL, primarily during the induction of the oral immunotherapy protocol, despite more frequent and sometimes more severe allergic reactions during this phase. The complete results of the maintenance step are pending.

Liste des abréviations

- A : Accoutumance (2^{ème} phase du protocole ITOAA)
- AADR : Allergen Avoidance and Dietary Restrictions
→ éviction de l'allergène et restrictions diététiques (1^{er} domaine du FAQLQ-AF)
- CUSL : Cliniques Universitaires Saint-Luc
- EI : Emotional impact
→ impact émotionnel (2^{ème} domaine du FAQLQ-AF)
- FAH : Food Allergy-related Health
→ santé liée à l'allergie alimentaire (4^{ème} domaine du FAQLQ-AF)
- FAQLQ-AF : Food Allergy Quality of Life Questionnaire - Adult Form
- I : Induction (1^{ère} phase du protocole ITOAA)
- ITO : ImmunoThérapie par voie Orale
- ITOAA : Induction de Tolérance Orale à l'Arachide chez l'Adulte
- LOAEL : Lowest Objective Adverse Effect Level
→ plus petite dose ingérée suffisant à déclencher des effets secondaires objectivables
- MID : Minimally Important Difference
→ différence minimale importante
- NOAEL : No Observed Adverse Effect Level
→ plus grande dose pouvant être ingérée sans que des effets secondaires objectivables ne se déclenchent
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PAL : Precautionary Allergen Labelling
→ étiquetage de précaution des allergènes
- QVLS : Qualité de Vie Liée à la Santé = HRQoL : health-related quality of life
- RAE : Risk of Accidental Exposure
→ risque d'exposition accidentelle (3^{ème} domaine du FAQLQ-AF)
- TPO : Test de Provocation par voie Orale

Table des matières

I. INTRODUCTION	6
1. Mise en contexte	6
2. Prise en charge de l'allergie alimentaire à l'arachide	7
2.1. L'éviction alimentaire et la problématique de l'étiquetage.....	8
2.2. Le traitement d'urgence.....	9
3. Impact de l'allergie alimentaire sur la qualité de vie	9
3.1. Le concept de Qualité de Vie Liée à la Santé.....	9
3.2. Application à l'allergie alimentaire.....	10
3.3. Le projet EuroPrevall	11
4. L'immunothérapie : la solution ?	12
5. Objectif de ce mémoire	14
II. PATIENTS, MATERIEL ET METHODE	15
1. Patients	15
2. Déroulement du protocole ITOAA	16
3. Questionnaire FAQLQ-AF	18
4. Méthodes statistiques	18
III. RESULTATS	19
1. Données démographiques	19
2. Evolution clinique des patients	20
3. Evolution globale des scores de qualité de vie	21
4. Evolution des 4 domaines du FAQLQ-AF	21
IV. DISCUSSION ET PERSPECTIVES	26
V. CONCLUSION	29
VI. REMERCIEMENTS	30
VII. BIBLIOGRAPHIE	31
VIII. ANNEXES	33
1. Prise en charge de l'anaphylaxie selon l'OMS	33
2. Formulaire FAQLQ-AF	34
3. Evolution du score de QVLS au long cours	37
4. Poster présenté au X^{ème} Symposium de la CICBAA	39

I. INTRODUCTION

L'allergie alimentaire est un problème majeur de santé publique dans nos sociétés occidentales, pouvant provoquer des réactions allergiques sévères voire potentiellement mortelles et altérer significativement la qualité de vie des individus qui en souffrent. Jusqu'à présent, la prise en charge de ces patients passe par l'éviction stricte de l'aliment incriminé et le port d'une trousse d'urgence pour le contrôle immédiat des réactions allergiques éventuelles.

1. Mise en contexte

L'allergie alimentaire se définit comme une réaction adverse d'hypersensibilité à un aliment spécifique (trophallergène), déclenchée par des mécanismes immunologiques (IgE médiés, non IgE médiés ou mixtes) et se reproduisant lors de chaque ingestion de cet aliment, parfois à des doses infimes. (1,2)

En raison de modifications environnementales (tels que l'accroissement de la pollution et une moindre exposition aux agents infectieux), la prévalence de l'allergie alimentaire est en augmentation depuis une vingtaine d'années. Cependant, il existe aussi indéniablement une composante génétique importante à cette pathologie (notion d'atopie ou de terrain familial prédisposant) et la prévalence s'avère donc disparate selon les régions du monde ; l'Europe et l'Amérique du Nord étant particulièrement concernées (3 à 8% des enfants et 1 à 5% des adultes selon les sources). (3,4)

Le diagnostic repose, en plus des tests cutanés immédiats et du dosage des IgE sériques spécifiques à l'allergène, principalement sur une anamnèse détaillée afin de distinguer une simple sensibilisation (présence d'IgE spécifiques) d'une véritable allergie (manifestation clinique d'une sensibilisation). (2,3,5)

Un Test de Provocation par voie Orale (TPO) reste néanmoins le gold standard puisqu'en reproduisant la manifestation allergique, il permet d'établir le seuil réactogène du patient et de prouver l'acquisition éventuelle d'un état de tolérance. (2)

Dans le cadre de ce mémoire, nous nous concentrerons sur l'allergie à l'arachide (*Arachis hypogaea*) chez l'adulte qui touche environ 2% de la population générale (0,4% de la population européenne). Contrairement à d'autres allergies alimentaires développées dans la petite enfance (aux œufs de poule, au lait de vache, ...) qui se résolvent spontanément dans 60% des cas durant les premières années de vie, l'allergie à l'arachide perdure généralement toute la vie (seulement 15 à 20% des enfants allergiques développeront une tolérance). (3,5-8)

Les manifestations d'allergie alimentaire médiée par les IgE se déclenchent de quelques minutes à 2 heures soit après l'ingestion du trophallergène (à des doses parfois infimes) soit après son inhalation ou un contact cutané. (2) Elles englobent des troubles touchant différents systèmes : très souvent la peau (urticaire, prurit, angioedème ou eczéma atopique), le système gastro-intestinal (vomissements, diarrhée, douleurs abdominales), le système respiratoire (rhinorrhée, éternuement, toux, dyspnée) ou

le système circulatoire (collapsus cardiovasculaire). (2) L'allergie à l'arachide, particulièrement celle IgE-médiée, est connue pour être sévère et entraîner un risque accru d'anaphylaxies fatales, dont elle est d'ailleurs la cause principale. (9)

L'anaphylaxie se définit selon Sampson et al. comme une réaction allergique systémique aiguë grave et potentiellement fatale qui survient brutalement après un contact avec un allergène. (10) Elle est subdivisée en 4 grades de sévérité selon les symptômes, d'après la classification de Ring & Messmer parue en 1977 dans le *Lancet*.

Tableau I – Classification de l'anaphylaxie

Grade	Cutané et/ou muqueux	Digestif	Respiratoire	Cardio-circulatoire
I	Prurit, flush, urticaire, angioedème			
II	Prurit, flush, urticaire, angioedème	Nausées, crampes abdominales	Rhinorrhée, toux, dyspnée	Tachycardie ($\Delta >20/\text{min}$)
III	Prurit, flush, urticaire, angioedème	Vomissement, diarrhée	Œdème laryngé, bronchospasme, cyanose	Hypotension*, arythmie, choc
IV	Prurit, flush, urticaire, angioedème	Vomissement, diarrhée, incontinence	Arrêt respiratoire	Arrêt cardio-circulatoire

* PA syst < 90 mmHg (ou 70 mmHg avant 10 ans) ou $\Delta >30\%$ de la PA syst basale.

Tableau modifié à partir de Ring et Messmer (*Lancet*, 1977) repris dans le cours d'allergologie clinique du Professeur Ch. Pilette (UCLouvain)

2. Prise en charge de l'allergie alimentaire à l'arachide

L'allergie alimentaire à l'arachide, comme décrit plus haut, est susceptible d'entraîner la mort. Cependant, aucun traitement modifiant, interrompant ou guérissant la maladie n'est actuellement disponible. Dès lors, la seule façon d'éviter la survenue de réactions sévères est jusqu'à présent l'éviction stricte de l'allergène. Il faut aussi équiper le patient d'une trousse d'urgence en cas de manifestations allergiques suspectes. (11,12)

Compte tenu du risque de sensibilisations croisées avec d'autres aliments contenant des allergènes proches, le médecin doit personnaliser l'éducation du patient et de son entourage. Celle-ci doit porter sur l'interprétation des étiquettes, la législation en la matière, comment apprendre à reconnaître rapidement une réaction clinique suspecte et à poser les bons gestes. (2-4,13)

2.1. L'éviction alimentaire et la problématique de l'étiquetage

Pour éviter d'entrer en contact avec le trophallergène responsable de leur allergie, les patients doivent analyser attentivement la liste des ingrédients d'un produit avant de le consommer. (2,5,9-11)

Afin de faciliter le choix et la sécurité des denrées industrialisées, le règlement européen sur l'étiquetage (n°1169/2011) datant du 25 octobre 2011 a rendu obligatoire la mention claire et précise des 14 principaux allergènes, dont l'arachide, sur l'étiquette de tous les produits emballés. (3,9,14,15) Depuis juillet 2014, un nouvel arrêté royal inclut désormais également les denrées non préemballées mais les modalités pour mentionner la présence des 14 allergènes restent fort flexibles. (2,13,16-18)

Malgré ces obligations, les patients sévèrement allergiques peuvent être piégés. C'est le cas lors de changement éventuel d'ingrédients d'un produit jugé au préalable sûr ou de contamination du produit fini par les processus de fabrication industrielle ou artisanale. (4,19)

Il existe différents seuils de réactivité clinique établis lors d'un TPO, dont le NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) qui est la plus grande dose (en mg) du produit allergisant pouvant être ingérée sans que des effets secondaires objectivables ne se déclenchent. Mais la valeur du seuil réactogène des patients découle de leur LOAEL (Lowest Objective Adverse Effect Level) ou plus petite dose d'allergène ingérée suffisant à déclencher des effets secondaires objectivables. (4,11,19)

Actuellement, aucun consensus international sur la quantité d'allergène valant la peine d'être indiquée sur les emballages n'a encore été adopté car la sévérité des réactions allergiques n'est pas uniquement influencée par le seuil réactogène des patients. D'autres facteurs extrinsèques peuvent aussi jouer un rôle. C'est par exemple le cas de l'exercice physique, des maladies infectieuses, du changement de température corporelle (fièvre, douche chaude, ...) de la période menstruelle, de la fatigue, de l'anxiété, de la prise de certains médicaments comme des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou des β -bloquants, des antécédents de réaction sévère, de la consommation de substances récréatives, ... De plus, la nature du produit dans lequel se trouve l'allergène (matrice), la concentration et la forme sous laquelle l'allergène est présent ainsi que la quantité d'aliment à risque consommée influencent également la sévérité de la réaction. (18,20-22)

Par ailleurs, l'emploi quasi constant par les industries alimentaires d'étiquetage de précaution des allergènes (Precautionary Allergen Labelling ou PAL) impacte également la qualité de vie liée à la santé (QVLS) des patients allergiques. Face à la multitude de formes de PAL possibles, les patients prennent souvent le risque d'ignorer les étiquettes d'avertissement avec une potentielle exposition accidentelle à la clé, rendant ces méthodes suboptimales. (11,13,15-17,23)

2.2. Le traitement d'urgence

L'éviction parfaite de l'allergène étant compliquée, l'ingestion accidentelle de ce dernier provoque de fréquentes réactions allergiques (estimées à \pm 12,5% par an) voire anaphylactiques¹ (7% par an). (12,24)

C'est justement pour faire face à de telles situations qu'une trousse d'urgence contenant 2 auto-injecteurs d'épinéphrine/adrénaline (EpiPen® ou Jext®), 1 antihistaminique H1 et 1 β 2-agoniste inhalable doit être prescrite aux patients ayant vécu une réaction allergique. Chaque patient doit être écolé au bon usage de sa trousse d'urgence : quoi, quand, comment. Il est d'autre part essentiel de lui rappeler que l'utilisation de cette dernière ne le dispense aucunement d'appeler les secours médicalisés. (2)

Au fil des études, certains facteurs de risque ont été observés : les patients avec antécédent de réaction allergique sévère ainsi que les adolescents et les jeunes adultes présentent des réactions plus graves étant donné leur seuil de réactivité plus bas et leur comportement de prise de risque. (9,11,12,23,24,26,27)

Selon qu'ils jugent le contexte plus ou moins sécurisé, les patients auront plus ou moins tendance à être précautionneux et à emporter leur auto-injecteur d'adrénaline avec eux. En effet, le port de la trousse d'urgence est en soi une cause d'altération de la qualité de vie. (28-30)

3. Impact de l'allergie alimentaire sur la qualité de vie

3.1. Le concept de Qualité de Vie Liée à la Santé

La notion de santé est définie dès 1948 dans le préambule de la constitution de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme «un état de complet bien-être physique, mental et social qui ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité». Il faut cependant attendre 1994 pour que l'OMS définisse le concept de qualité de vie (liée à la santé) comme étant «la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement». (16,31)

Le concept de QVLS est depuis lors largement utilisé dans le milieu médical comme indicateur de l'efficacité d'un traitement et du fardeau que peut représenter une maladie pour les patients. Connaître la perception, le ressenti qu'un individu éprouve vis-à-vis des effets de la maladie dont il souffre et de sa prise en charge peut être particulièrement pertinent pour des pathologies telles que les allergies alimentaires qui sont la plupart du temps asymptomatiques. (16,28,32,33)

¹ La prise en charge d'une réaction anaphylactique, illustrée par la World Allergy Organization (WAO), est jointe en annexe 1 (25)

En s'intéressant à ce qui importe vraiment aux patients plutôt qu'en se concentrant uniquement sur le point de vue plus objectif du personnel soignant, on comprend que, pour un même degré apparent d'atteinte clinique, chaque individu aura un impact différent sur sa QVLS puisqu'en effet chacun a un niveau de tolérance et une perception de la maladie qui lui sont propres, modelés par ses expériences et ses croyances. (1,10,16,28)

3.2. Application à l'allergie alimentaire

L'allergie alimentaire impacte énormément la QVLS des patients allergiques et ce, d'autant plus que leur seuil réactogène est bas. Beaucoup de patients craignent de vivre un choc anaphylactique et bien que la possession d'un stylo d'adrénaline puisse les rassurer, ce dernier agit également comme une confirmation des risques vitaux encourus, ce qui renforce ce sentiment d'anxiété et diminue la qualité de vie. Ceci est d'autant plus vrai qu'outre le fait qu'il ne faille pas oublier d'en vérifier la date de validité ni de le prendre avec soi quand on quitte son domicile, il faut aussi savoir s'en servir correctement puisque le patient est souvent seul en première ligne, avec peu de temps pour agir vu le déclenchement rapide de certaines réactions. (1,9,16,28,32,34)

Vivre dans la peur de la menace d'une exposition accidentelle souvent imprévisible et donc d'une réaction allergique, entraîne un sentiment d'inquiétude permanent et l'impact négatif qui en découle sur la qualité de vie est d'autant plus important qu'il se fait tout au long de la vie... En effet, l'allergie à l'arachide débute majoritairement pendant l'enfance (80% des diagnostics seraient posés avant l'âge de 6 ans) et perdure généralement toute la vie. (11)

Mais le fardeau de l'allergie alimentaire ne s'arrête pas là. Puisque le seul moyen d'essayer d'éviter les réactions allergiques est de suivre un régime d'éviction stricte de l'arachide (même si celui-ci n'empêche malheureusement pas les accidents de se produire), les patients et leur entourage doivent constamment être attentifs à ce qu'ils mettent dans leur assiette. L'étiquetage de précaution des allergènes (PAL) utilisé par grand nombre d'industries agro-alimentaires contribue grandement à l'anxiété des patients allergiques. (11,13,16,17)

Chaque activité de la vie quotidienne demande dès lors préparation, prévoyance et vigilance, surtout si elle se déroule à l'extérieur du domicile (courses alimentaires prenant plus de temps vu la nécessité d'analyse des étiquettes, repas au restaurant ou chez des amis requérant des informations sur les ingrédients au menu, ...). (25,35) Par ailleurs, le régime strict d'éviction de l'allergène entraîne une modification des habitudes alimentaires exposant le patient à de possibles carences nutritionnelles, à une certaine frustration de devoir se priver d'aliments ou à une sensation d'être différent voire à une exclusion sociale, scolaire ou professionnelle. (13,23,26,36) Dans la plupart des cas, les individus non allergiques ne se rendent pas compte des risques liés à l'allergie alimentaire et en minimisent donc la

sévérité, ce qui peut être une source supplémentaire de stress, le patient ne pouvant avoir vraiment confiance qu'en lui-même.

De plus, l'entourage des patients allergiques est également impacté : comparé à d'autres maladies chroniques (rhumatismales, diabétiques, ...), les parents d'enfants allergiques aux arachides se plaignent davantage de perturbations dans leur vie quotidienne, tant familiale que sociale. Il a aussi été prouvé que les mères surestimaient l'impact de l'allergie sur la QVLS de leur enfant en comparaison à ce que les enfants eux-mêmes en disaient. (26,35) Actuellement, encore peu d'études se sont spécifiquement intéressées à la QVLS des patients adultes allergiques aux arachides et autres fruits à coque. Néanmoins, une étude néerlandaise s'est penchée sur le sujet et a montré que la majorité des patients allergiques à l'arachide ont estimé que leur allergie impactait considérablement leur quotidien, tant au domicile (55%) qu'à l'extérieur (72%). (28)

3.3. Le projet EuroPrevall

En juin 2005, l'Union Européenne lançait le financement d'EuroPrevall², un projet de recherche multicentrique et multidisciplinaire sur l'allergie alimentaire, visant à acquérir davantage de connaissances dans ce domaine afin d'améliorer la qualité de vie de tous les individus atteints de cette pathologie mais aussi en vue d'évaluer l'efficacité d'interventions thérapeutiques potentielles, comme l'immunothérapie orale. (4)

Aucun instrument de mesure de la QVLS spécifique à l'allergie alimentaire n'était encore disponible. Or à moins d'être exposés à l'aliment en question, les patients ne présentent aucun symptôme autre que l'anxiété liée au besoin d'éviction permanente ou la peur d'une ingestion accidentelle. Il était donc important d'établir des questionnaires spécifiques significativement plus sensibles pour détecter des petites variations d'état potentiellement importantes pouvant être omises avec les questionnaires génériques utilisés jusque-là. Ces questionnaires spécifiques à l'allergie alimentaire permettent ainsi un suivi longitudinal des patients. (1,16,32,37,38)

Ainsi, une série de 4 questionnaires spécifiques pour la mesure de l'impact de l'allergie alimentaire sur la QVLS de patients allergiques alimentaires, indépendamment de l'allergène incriminé, a été développée au sein de ce projet EuroPrevall. Le questionnaire de qualité de vie et d'allergie alimentaire destiné aux adultes de plus de 18 ans (FAQLQ-AF : Food Allergy Quality of Life Questionnaire – Adult Form), qui a été utilisé pour ce mémoire, est le 1^{er} questionnaire spécifique à l'étude de la QVLS de patients adultes avec une allergie alimentaire. C'est le dernier de la série susmentionnée de 4 questionnaires FAQLQ au sein desquels le nombre et le type de questions et de domaines interrogés varient. Il existe, outre le FAQLQ-AF utilisé, celui pour les parents d'enfants allergiques alimentaires âgés

² <http://www.euoprevall.org>

de 0 à 12 ans (FAQLQ-PF), celui pour les enfants allergiques de 8 à 12 ans (FAQLQ-CF) et celui pour les adolescents de 13 à 17 ans (FAQLQ-TF). (1,16,34,37-39)

Ce FAQLQ-AF a initialement été développé en néerlandais pour ensuite être traduit, comme les 3 autres FAQLQ, dans les différentes langues européennes selon les directives de l'OMS («Process of translation and adaptation of instruments») permettant ainsi des comparaisons transculturelles. Le FAQLQ-AF est aussi disponible en version électronique aux Etats-Unis. (34)

Ce questionnaire de qualité de vie FAQLQ-AF étudie 4 domaines de la qualité de vie par le biais de 29 questions avec un système d'échelle de réponse de Likert à 7 points³, allant de 0 (pas d'impact du tout) à 6 (très fort impact). (37,39,40) Les domaines analysés sont : l'éviction de l'allergène et les restrictions diététiques (AADR : Allergen Avoidance and Dietary Restrictions), l'impact émotionnel (EI : Emotional impact), le risque d'une exposition accidentelle (RAE : Risk of Accidental Exposure) ainsi que la santé liée à l'allergie alimentaire (FAH : Food Allergy-related Health). (1,37)

Le contenu de ces 29 questions reflète les inconvénients les plus importants rencontrés par les patients allergiques dans leur vie quotidienne et qui impactent leur qualité de vie. Le FAQLQ-AF peut ainsi donner des pistes sur les problématiques à cibler pour optimiser la prise en charge des patients aux cliniciens, aux politiciens, aux industries agro-alimentaires, (34,37)

4. L'immunothérapie : la solution ?

Au vu des résultats encourageants obtenus chez l'enfant (36,41-43), l'immunothérapie est un traitement curatif prometteur de l'allergie alimentaire à l'arachide qui est encore en cours de validation pour l'adulte. Son objectif est d'augmenter le seuil de réactivité clinique des patients allergiques pour que ceux-ci atteignent un état de non-réponse à l'arachide (principe de désensibilisation) voire même que leur profil immunologique soit durablement modifié, les rendant ainsi totalement tolérants. (1,2,28,36,41,44) Dans ce dernier cas, l'arachide pourrait alors être réintroduite de façon régulière dans le régime alimentaire des patients anciennement allergiques et ce, désormais, sans crainte de réaction allergique, ce qui pourrait avoir un impact positif sur la qualité de vie. (29,36,43)

Plus concrètement, l'immunothérapie repose sur l'exposition régulière du patient à des doses croissantes d'arachide. Pour ce faire, différentes voies sont envisageables : épicutanée (au moyen de patch), sous-cutanée ou - la plus fréquente – orale, par laquelle l'allergène est soit directement avalé soit maintenu un certain temps sous la langue (méthode sublinguale). (36)

Différentes études sur des populations d'enfants ont comparé ces méthodes entre elles et par rapport à un placebo. Il en est ressorti que l'immunothérapie par voie orale (ITO) est de loin la technique la plus

³ Pour chaque question, possibilité de nuancer sa réponse, grâce à 7 choix.

efficace pour augmenter durablement le seuil de réactivité clinique des patients allergiques (jusqu'à une multiplication par 1000 !). (14,29,36,37,41-45)

Cependant, il est évident que par rapport à la méthode d'éviction jusqu'à présent recommandée, le fait que les patients doivent manger l'allergène auquel ils sont allergiques fait en sorte que l'ITO augmente le nombre de réactions allergiques et anaphylactiques, ce qui mène à plus d'abandons comparativement à un protocole placebo. (14,45) Néanmoins, cette méthode reste globalement sûre et bien tolérée par les patients, par rapport aux autres voies et l'EAACI (European Academy for Allergy and Clinical Immunology) l'a même considérée comme une option thérapeutique. En effet, la plupart des symptômes rapportés au cours des ITO à l'arachide réalisées chez des enfants, bien que fréquents, étaient d'un degré léger à modéré. (36)

Notons également que même si le suivi d'une ITO est chronophage, contraignant et potentiellement désagréable, ces inconvénients sont contrebalancés par l'amélioration de la QVLS qui découle de l'acquisition de tolérance (ou en tout cas de la désensibilisation). En effet, Epstein-Rigbi et al ont montré l'an dernier que dans une étude randomisée d'ITO à l'arachide versus groupe contrôle réalisée chez des enfants allergiques à l'arachide, la QVLS (suivie par la version parentale du FAQLQ, le FAQLQ-PF) s'était nettement améliorée dans le groupe traité au terme de l'ITO (diminution significative des scores de QVLS). (46)

Néanmoins, il n'existe pour le moment pas de consensus scientifique quant à un protocole d'immunothérapie idéal (les différentes études actuelles sont fort hétérogènes quant à la durée du traitement, aux schémas de progression de doses et doses de rappel, ...). De plus, les études précitées se sont toutes intéressées à l'immunothérapie chez les enfants ; peu de preuves quant à un potentiel bénéfique chez les adultes sont disponibles, ce qui rend innovante l'investigation de la qualité de vie de cette population dans le cadre de ce mémoire. (27,36)

C'est dans ce contexte-là et en s'inspirant des différentes études disponibles dans la littérature que le Docteur Françoise Pirson a établi son propre protocole d'immunothérapie orale pour des patients adultes sévèrement allergiques à l'arachide. Les modalités de ce protocole, qui porte l'acronyme ITOAA (Induction de Tolérance Orale à l'Arachide chez l'Adulte), sont détaillées au point II.2 de ce mémoire.

5. Objectif de ce mémoire

Le sujet de ce mémoire est consacré à l'étude de la modification de la qualité de vie apportée par le suivi d'un protocole d'induction de tolérance et de désensibilisation à l'arachide chez des patients adultes sévèrement allergiques à l'arachide.

Dans le cadre du protocole ITOAA⁴, ce travail évalue l'éventuelle modification de la qualité de vie des patients au cours du protocole (suivi longitudinal individuel et de groupe), s'il y a un moment particulier où la qualité de vie se modifie significativement (suivi transversal de groupe) et si la qualité de vie globale est influencée par le résultat atteint (diminution de réactivité clinique, guérison).

Pour ce faire, les questionnaires FAQLQ-AF dûment complétés par les patients aux différents stades du protocole ont été analysés au point III, selon la méthodologie expliquée au point II.3.

⁴ L'étude académique «ITOAA - Désensibilisation et induction de tolérance dans l'allergie alimentaire : étude pilote dans l'allergie sévère à l'arachide de l'adulte» - voir point II.2

II. PATIENTS, MATERIEL ET METHODE

L'étude clinique ITOAA est menée par le Docteur Pirson depuis 2014 au sein du service de pneumo-allergologie des Cliniques Universitaires Saint-Luc (CUSL). Pour mesurer l'impact potentiel de cette étude sur la qualité de vie des patients, des questionnaires de qualité de vie et d'allergie alimentaire pour adultes (FAQLQ-AF) ont été remplis par les patients tout au long du protocole et ensuite analysés. Les données immunologiques (BAT, IgG4 alimentaires...) ne sont pas abordées dans ce mémoire et font l'objet de l'étude originale (Pirson et al).

1. Patients

Le protocole de désensibilisation et d'induction de tolérance à l'arachide a été proposé aux patients adultes, sévèrement allergiques à cet aliment. Ces patients ont été recrutés entre juillet 2014 et septembre 2018 au sein du service de pneumo-allergologie des CUSL.

Critères d'inclusion :

- Patients des 2 genres âgés de plus de 16 ans, avec antécédent de réaction anaphylactique à l'arachide c'est-à-dire ayant présenté ≥ 1 réaction clinique aiguë sévère à l'arachide dans les 2 heures ayant suivi la consommation de cet aliment (équivalent à une anaphylaxie de grade 2 à 3 selon la classification de Ring et Messmer) ;
- Sensibilisation IgE-médiée à l'arachide prouvée par tests cutanés (commerciaux et natifs) et un taux d'IgE spécifiques à l'arachide > 5 kU/L, avec un profil de sensibilisation IgE portant sur une ou plusieurs protéines majeures (Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6, Ara h9) dont le taux déterminé par ImmunoCAP est > 0.35 kU/L (Thermo Fischer Scientific).

Critères d'exclusions :

- Antécédent de réaction anaphylactique de grade 4 selon la classification de Ring et Messmer (arrêt cardiaque et/ou respiratoire). Le seuil de réactivité clinique n'est pas un facteur limitant ;
- Existence d'autres allergies alimentaires, sauf si évidence de gestion optimale des risques (absence d'accident anaphylactique au cours des 2 dernières années imputable à l'une de ces autres allergies connues) ;
- Asthme sévère ou non contrôlé ;
- Autres : grossesse, prise de β -bloquant ou d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), pathologie auto-immunitaire ou néoplasique active, patient non collaborant ou incapable de comprendre la procédure de l'étude, patients consommateurs de substances récréatives.

Afin d'anonymiser les données médicales de chacun, tous les patients se sont vu attribuer une séquence de 3 lettres (majuscule - minuscule - majuscule, ex : XyZ). Ensuite, pour faciliter l'analyse visuelle des graphiques repris au point III de ce mémoire, toutes les données propres à un patient en particulier apparaissent dans la même couleur (choisie aléatoirement).

Tous les patients ont reçu les informations orales et écrites relatives au protocole et ont marqué leur consentement écrit. Les patients inclus se sont portés volontaires pour suivre le protocole ITOAA, aucune rémunération ne leur a été promise et cette étude ne leur a pas engendré de frais, mis à part ceux liés à leurs déplacements pour venir aux consultations de suivi.

2. Déroulement du protocole ITOAA

Le protocole d'induction de tolérance orale à l'arachide chez l'adulte (ITOAA) consistait en une phase d'induction de tolérance (I) suivie d'une phase d'accoutumance (A) menées ambulatoirement.

Au cours de la phase I, les patients devaient ingérer quotidiennement une dose d'arachides grillées décortiquées et non salées⁵, d'abord sous forme de poudre puis entières (doses quotidiennes préparées individuellement durant la phase d'induction). Les doses initiales étaient 10 à 50 fois moindres que le seuil réactogène initial des patients, seuil déterminé préalablement par un test de provocation oral (TPO) décrit plus loin. Les doses augmentaient par palier de 7 jours, la montée de dose se faisant au domicile également. La durée de cette 1^{ère} phase était définie par le temps mis par le patient pour atteindre une dose de 4g d'arachide (équivalent à 1g de protéine d'arachide), temps influencé par la tolérance et la dose initiale (les patients avec un seuil réactogène plus élevé commençaient avec des doses similaires mais une progression un peu plus rapide).

Ensuite, durant la phase A, la dose d'arachide était maintenue à 4g/j. Les arachides étaient prises, selon la préférence des patients, sous forme de *Crac a nut* (Duyvis®) ou de M&M's (Mars Wrigley Confectionery®). La durée de la phase A, quant à elle, était déterminée par les résultats des analyses effectuées sur les différents prélèvements biologiques réalisés à chaque consultation de suivi (marqueurs de désensibilisation : IgE_{sp}, IgG4_{sp}, tests d'activation des basophiles).

Les patients avaient reçu comme consignes d'éviter toute autre source d'arachide, de manger leurs doses (en mâchant et/ou croquant) au milieu d'un repas principal, dans la mesure du possible à heure fixe. Il était également fortement déconseillé de consommer de l'alcool dans les 6 heures précédant et les 4 heures suivant l'ingestion et d'éviter toute pratique sportive dans les 2 heures précédant et suivant la prise de la dose. Afin d'éviter des complications potentiellement sévères, si les patients se trouvaient dans l'une des situations susmentionnées au point I.2.1., réagissaient mal à une dose donnée ou encore souhaitaient voyager dans des pays impliquant un décalage horaire, les doses suivantes d'arachide

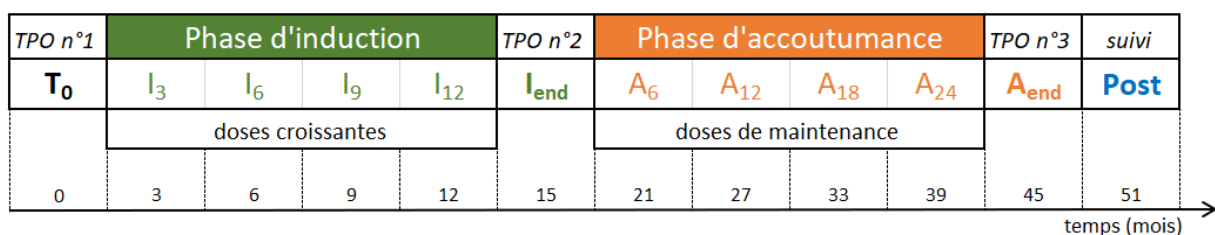
⁵ Cette forme d'arachide est en effet connue pour être plus allergisante que l'arachide nature ou bouillie. (21)

étaient pendant quelques jours soit descendues à la dose précédemment tolérée soit réparties sur deux repas avant de repasser au schéma normal en dose unique.

Tout au long de l'étude, outre la mise en place d'une permanence téléphonique disponible 24h/24 pour signaler d'éventuels symptômes ou simplement poser des questions, un suivi régulier des patients a été organisé : tous les 3 mois pendant la phase I puis tous les 6 mois pendant la phase A. Lors de ces consultations de contrôle, après l'examen clinique du patient et les analyses immunologiques prédéfinies par le protocole ITOAA, la tolérance du protocole était discutée avec ce dernier (difficultés subjectives rencontrées au cours des derniers mois, effets secondaires ressentis, oublis potentiels, adaptation des doses, ...) et le patient complétait systématiquement un questionnaire FAQLQ-AF. Il repartait ensuite avec les doses d'arachide, son schéma de prise établi jusqu'à son prochain rendez-vous de suivi et les prescriptions nécessaires au renouvellement de sa trousse d'urgence.

Par ailleurs, avant le début du protocole (T_0) ainsi qu'à la fin de chacune des 2 phases du protocole (I_{end} - fin d'induction et A_{end} - fin d'accoutumance), un test de provocation par voie orale (TPO) était réalisé afin d'évaluer l'évolution dans le temps des NOAEL et LOAEL des patients. Ces TPO à l'arachide se déroulaient en double aveugle dans le service de pneumo-allergologie des CUSL pendant une journée, sous surveillance médicale permanente avec un monitoring des paramètres vitaux et sous perfusion de sécurité. Le patient devait manger des doses croissantes d'arachides grillées décortiquées et non salées à 30 minutes d'intervalle, dans un véhicule toujours identique pour les 3 TPO. Pour minimiser le risque de réaction subjective, le patient recevait aléatoirement un placebo (de la chapelure), sans que lui ou l'infirmière lui apportant la dose ne soit au courant du contenu exact. Lors de ces TPO, le patient remplissait le FAQLQ-AF avant le début du test pour éviter toute influence sur le score.

Figure 1 – Schématisation du déroulement du protocole ITOAA pour le patient HoO



Une fois le protocole achevé, les patients devaient continuer à manger des arachides 3 fois par semaine (soit l'équivalent de 10-12gr/semaine) et dans les mêmes conditions que celles de la phase A, afin d'entretenir la tolérance nouvellement acquise, tout en pouvant désormais se passer de l'analyse minutieuse des étiquettes. Un rendez-vous était fixé 6 mois après la fin du protocole (Post) pour une évaluation clinique de contrôle et le remplissage d'un dernier FAQLQ-AF. Bien que ces derniers scores aient été obtenus en dehors du cadre de l'étude dans laquelle s'inscrit ce mémoire et ne concernent actuellement que 3 patients (HoO, MuC et HeM), ils apparaissent tout de même en annexe 3.

Cette étude académique ITOAA a été approuvée en date du 19/03/2012 avec la référence 2012/27FEV/068 (numéro d'enregistrement belge : B403201213560) par la Commission d'Éthique Biomédicale Hospitalo-Facultaire de l'Université Catholique de Louvain (CEBHF-UCL). Le Comité d'Éthique Hospitalo-Facultaire Saint-Luc - UCL (CEHF) a émis un avis favorable à la réalisation de ce projet de mémoire (référence du CEHF : 2019/27MAR/146).

3. Questionnaire FAQLQ-AF

Le FAQLQ-AF est facile à utiliser, rapide à compléter, discriminatif entre les patients avec une sévérité allergique différente (anaphylactique ou non) et entre les patients sujets à un nombre différent d'allergies alimentaires (≤ 3 ou > 3). Ceci en fait un outil utile en recherche clinique, capable d'évaluer l'impact de l'allergie alimentaire IgE-médiée et des interventions thérapeutiques de type immunothérapie orale sur la QVLS. (1,32,37,39) Il n'existe à ce jour pas encore d'outils pour mesurer la QVLS spécifique à l'arachide. (1,39) Ce questionnaire se trouve en annexe 2 et a été décrit au point I.3.3.

Pour chaque questionnaire complété, un score total de QVLS est calculé, score qui correspond à la moyenne des réponses données aux 29 questions du FAQLQ-AF. Conformément aux explications trouvées dans la littérature, les réponses de 0 (impact nul) à 6 (impact majeur) ont été codées de 1 à 7 avant que les scores ne soient calculés. (37,38) Le score obtenu est donc inversement corrélé à la QVLS : au plus le score est haut, au plus la QVLS est altérée. Une analyse par domaine a également été réalisée : ces «sous-scores» équivalent respectivement à la moyenne des réponses aux 11 questions du domaine «évitement de l'allergène et restriction diététique» (AADR), aux 7 questions du domaine «impact émotionnel» (EI), aux 8 questions du domaine «risque d'exposition accidentelle» (RAE) et aux 3 questions du domaine «santé liée à l'allergie alimentaire» (FAH).

Pour démontrer qu'une variation de score de QVLS établi par un questionnaire QVLS utilisant une échelle de réponse à 7 points (comme le FAQLQ-AF) est cliniquement significative, une MID (Minimal Important Difference) de 0,5 a été décrite dans la littérature. (37-40) Il s'agit de la plus petite différence de score que les patients perçoivent comme bénéfique pour leur QVLS. Par conséquent, la MID a servi de *cut-off* pour déterminer quels patients avaient cliniquement amélioré leur QVLS au terme du protocole ITOAA.

4. Méthodes statistiques

Tous les graphes et les tableaux de ce mémoire ont été réalisés sur Microsoft Excel.

La normalité de distribution de la population a été vérifiée par le *test de Shapiro-Wilks*.

Le test *t* *paire de Student* a permis d'évaluer les différents scores du FAQLQ-AF et de ses domaines entre les étapes A_{12} et T_0 et de comparer l'évolution des seuils NOAEL et LOAEL.

Les analyses statistiques ont été effectuées sur le logiciel JMP®Pro 14.3.0.

III. RESULTATS

1. Données démographiques

Le **Tableau II** reprend les données cliniques des 10 patients auxquels le protocole ITOAA a été proposé en respect des critères d'inclusion/exclusion. Parmi eux, 7 patients ont formulé leur consentement (2 hommes, 5 femmes) ; 3 patients (CeP, DwD, DeA) n'ont finalement pas souhaité s'engager dans le protocole, par choix personnel. Ces derniers ont tout de même passé le 1^{er} TPO ayant permis d'établir les seuils NOAEL et LOAEL initiaux ainsi que complété le 1^{er} FAQLQ-AF. Cependant, ils ne constituent pas un groupe contrôle puisqu'ils n'ont plus complété de FAQLQ-AF par la suite.

Des épisodes d'asthme, de dermatite atopique ou de rhinite allergique ont été regroupés dans l'item «antécédents d'atopie». Seules les co-sensibilisations aux bétulacées, aux légumineuses et aux fruits à coque ont été retenues comme intéressantes pour établir le profil des patients.

Tableau II – Caractéristiques des patients candidats (inclus et non inclus) pour l'étude ITOAA

	Population incluse			Non incluse
	Totale	HoO, MuC	HeM, Thi, MoC, MaC, DaL	CeP, DwD, DeA
Médiane [min – max]	(n = 7)	♂	♀	(n = 3)
Age lors du 1er accident (années)	13 [5 – 17,5]	10,5 [8 – 13]	13 [5 – 17,5]	7 [4 – 8]
Nombre d'anaphylaxies/an avant le protocole (n)	1 [0 – 1]	0,8 [0,5 – 1]	1 [0 – 1]	0,3 [0,3 – 0,4]
Sévérité des accidents avant le protocole (grade d'anaphylaxie)	3 [2,5 – 3]	3 [3 – 3]	3 [2,5 – 3]	3 [2,5 – 3]
Antécédents d'atopie (n)	1 [0 – 2]	0,5 [0 – 1]	1 [1 – 2]	1 [1 – 2]
Co-sensibilisations (n)	1 [1 – 2]	1,5 [1 – 2]	1 [1 – 2]	2 [2 – 2]
Age au moment de la proposition du protocole / de l'inclusion (années)	18,5 [16,2 – 39,5]	29 [18,5 – 39,5]	18,2 [16,2 – 23]	21,75 [20,1 – 22,6]
NOAEL T ₀ (mg)	1 [0 – 65]	1,5 [1 – 2]	1 [0 – 65]	8 [1 – 10]
LOAEL T ₀ (mg)	802 [176 – 1 475]	427 [354 – 500]	910 [176 – 1 475]	443 [200 – 445]
FAQLQ-AF T ₀ (score de QVLS)	4,79 [2,47 - 5,48]	5,07 [4,79 - 5,34]	4,24 [2,47 - 5,48]	3,93 [2,62 - 4,83]

Précisons qu'au moment de son inclusion dans le protocole, MaC n'était âgée que de 16 ans et avait donc complété un FAQLQ adapté aux adolescents (FAQLQ-TF) dont seulement 15 propositions ont pu être transposées au FAQLQ adulte. En outre, les formulaires de DwD et DeA n'ont pas été entièrement complétés. Les propositions omises par ces 2 patients (1 pour DwD, 3 pour DeA), ont été scorées 0 (pas d'impact) par défaut. La médiane des scores en T₀ du groupe de patients ayant participé à l'étude ITOAA est significativement plus élevée (MID de 0,86) que celle du groupe non inclus.

2. Evolution clinique des patients

Sur les 7 patients finalement inclus dans l'étude ITOAA, 3 patients (HoO, MuC et HeM) ont entièrement terminé le protocole (stade A_{end} atteint), 2 patients (ThJ et MoC) sont encore en phase d'accoutumance et 2 patients (MaC et DaL) ont abandonné en cours d'induction, respectivement aux stades I₃ et I₆ pour effets secondaires inacceptables (douleurs abdominales subintrantes empêchant la montée de dose pour MaC et 2 anaphylaxies successives de grade 2-3 pour DaL).

Le **Tableau III** reprend les données cliniques des patients au cours des différentes phases du protocole. Le seuil réactogène des patients correspond à leur LOAEL qui est exprimé en mg d'arachides totales (1g d'arachide = ± 250mg de protéines, responsables de l'allergénicité). Pour parler de tolérance, le Dr Pirson a fixé arbitrairement la dose d'arachides à atteindre à 14g (± 18-20 arachides). Lorsque la dose de 14g d'arachides est atteinte, le TPO est arrêté. Deux des 3 patients ayant achevé le protocole (MuC et HeM) ont acquis le statut de tolérance.

La durée médiane de la phase d'induction a été de 15 mois et la durée médiane de la phase d'accoutumance a été de 24 mois.

Les seuils cliniquement objectivables (LOAEL, NOAEL) ont augmenté dès la fin de la phase d'induction. Au terme du protocole, le seuil de réactivité (LOAEL) médian était environ 28x plus élevé que celui de départ (n=3). Bien que HoO n'ait pas atteint le seuil de tolérance de 14g, son LOAEL initial de 500mg d'arachide a augmenté jusqu'à 5 777mg en A_{end}, soit plus de 11,5x.

Tableau III – Données cliniques des patients au cours des différentes phases du protocole ITOAA

médiane [min-max]	T ₀	Phase d'induction		Phase d'accoutumance	
		↔	I _{end}	↔	A _{end}
Durée de la phase (mois)			15 [12 – 18] n=5		24 [24 – 30] n=3
Nombre de réactions allergiques (n)			légères* : 2 [0 – 9] sévères** : 0 [0 – 5] n=7		légères* : 2 [0 – 5] sévères** : 0 [0 – 1] n=3
LOAEL (mg d'arachides)	802 [176 – 1 475] n=7		14 093 [10 616 – 17 095] n=5		14 120 [5 777 – 14 455] n=3
NOAEL (mg d'arachides)	1 [0 – 65] n=7		4 517 [129 – 11 877] n=5		4 465 [67 – 5 410] n=3

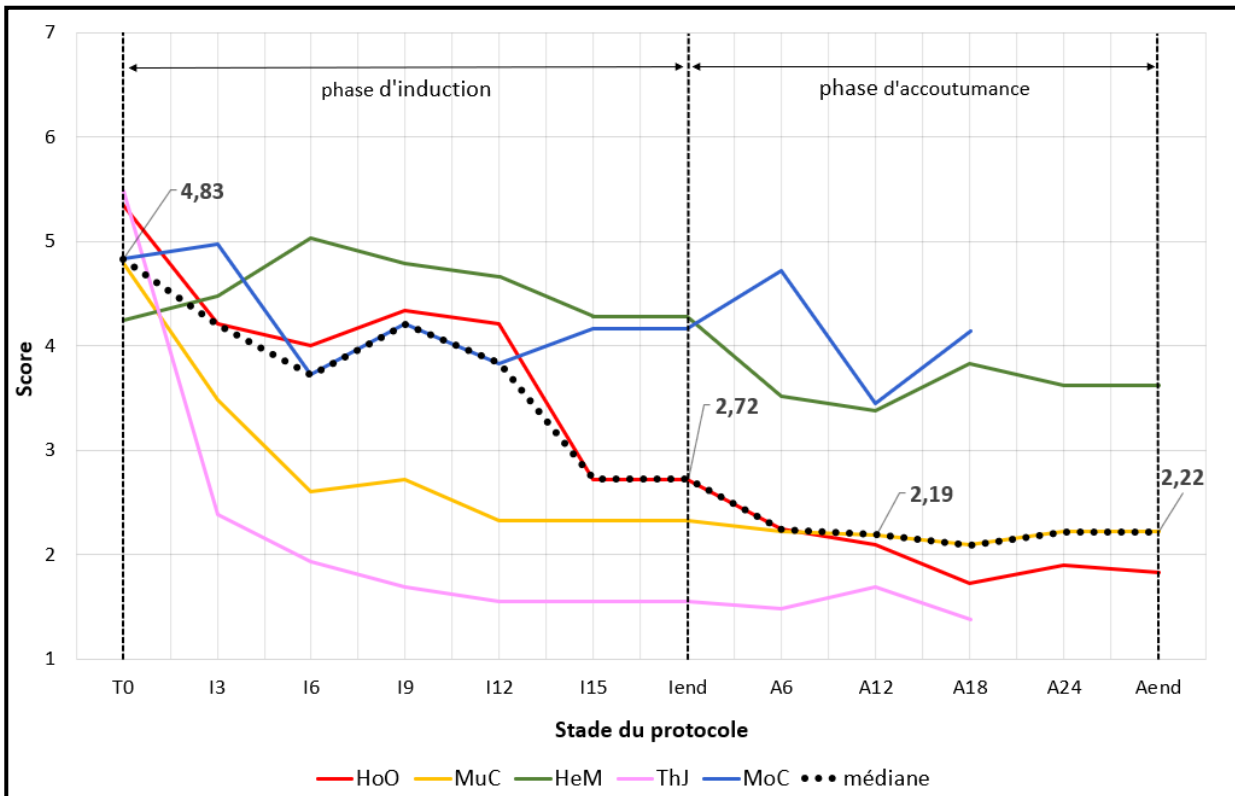
*Réaction légère : toute manifestation isolée contrôlée par un antihistaminique.

**Réaction sévère : réaction anaphylactique de grade ≥ 2, nécessitant l'emploi d'épinéphrine.

3. Evolution globale des scores de qualité de vie

Le **Graphique 1** illustre les scores de FAQLQ-AF de HoO, MuC, HeM, ThJ et MoC à chaque stade du protocole. La médiane de ces différents scores est représentée par la ligne en pointillés. Seuls 3 patients ont actuellement achevé le protocole ; ThJ et MoC sont toutes deux entre le stade A₁₈ et A₂₄. La médiane des scores de QVLS décroît (et donc la qualité de vie s'améliore) au cours du protocole ITOAA.

Graphique 1 – Evolution détaillée du score FAQLQ-AF global des 5 patients au cours du protocole ITOAA



4. Evolution des 4 domaines du FAQLQ-AF

Le **Tableau IV** reprend les valeurs médianes de MID entre les scores des différentes phases phares du protocole. Pour une interprétation plus rapide de ces chiffres, les MID cliniquement significatives ($> 0,5$) apparaissent en vert et les MID non cliniquement significatives ($\leq 0,5$) apparaissent en rouge.

En partant du principe que le score d'un stade X était supérieur à celui du stade suivant (Y), la MID entre ces 2 stades a été calculée en soustrayant Y à X. Une MID négative correspond à une augmentation du score de qualité de vie et donc à une péjoration de cette dernière. Les MID négatives significatives ($< -0,5$) ont été mises en évidence dans le tableau en mauve.

Au terme du protocole (A_{end}, n=3), le score de QVLS établi par le FAQLQ-AF ainsi que le score de ses 4 domaines ont baissé significativement (MID $> 0,5$) comparés aux scores enregistrés initialement en T₀.

Ceci était en fait déjà le cas dès le stade I_{end}. Cependant, entre I_{end} et A_{end}, le score global de FAQLQ-AF a continué de diminuer grâce à l'amélioration de 2 de ses 4 domaines (AADR : éviction de l'allergène et restrictions diététiques et RAE : risque d'exposition accidentelle) ; les domaines EI (impact émotionnel) et FAH (santé liée à l'allergie alimentaire) n'ayant plus significativement été modifiés durant la phase d'accoutumance.

Tableau IV – Valeurs médianes de la MID entre les différentes phases du protocole pour le score global du FAQLQ-AF et pour chacun de ses domaines

	MID (Minimally Important Difference)					
	T ₀ – I _{end}	I _{end} – A ₁₂	A ₁₂ – A _{end}	I _{end} – A _{end}	T ₀ – A ₁₂	T ₀ – A _{end}
Médiane [min – max]	n=5	n=5	n=3	n=3	n=5	n=3
score FAQLQ-AF 29 questions	2,46 [-0,04 – 3,93]	0,62 [-0,14 – 0,9]	-0,03 [-0,24 – 0,27]	0,66 [0,11 – 0,89]	2,60 [0,86 – 3,79]	2,57 [0,62 – 3,51]
domaine AADR 11 questions	2,64 [-0,91 – 3,91]	0,37 [-0,05 – 1,09]	0,19 [-0,27 – 0,82]	0,82 [0,14 – 1,19]	2,59 [0,18 – 4]	2,78 [-0,09 – 4,09]
domaine EI 7 questions	1,86 [1 – 3,28]	0,42 [-0,42 – 0,71]	-0,14 [-0,57 – 0,07]	0,21 [0,14 – 0,43]	2 [1,42 – 2,86]	2 [1,43 – 2,07]
domaine RAE 8 questions	2,50 [-0,25 – 4,38]	0,75 [-0,13 – 1]	-0,38 [-0,69 – 0,5]	0,62 [0,06 – 1,5]	3,25 [0,75 – 4,25]	2,56 [0,37 – 4]
domaine FAH 3 questions	3,17 [0,33 – 4,34]	0,34 [-0,84 – 2]	0 [-0,34 – 0,67]	0 [-0,17 – 0,66]	2,33 [2 – 4]	3 [2 – 3,66]

Entre le stade A₁₂ et A_{end}, la qualité de vie a tendance à empirer (même si MID > - 0,5). Néanmoins, entre I_{end} et A₁₂, le domaine RAE et le score FAQLQ-AF global s'améliorent. Les scores de ThJ et MoC, encore en cours d'accoutumance, modifieront ces résultats pour la période entre A₁₂ et A_{end}.

Chaque domaine a connu une péjoration ponctuelle (MID < -0,5) à un moment du protocole (le plus souvent en phase d'accoutumance mais de façon variable d'un individu à l'autre), expliquant la décroissance non linéaire de la médiane des scores.

Les 2 patientes encore en cours de protocole ayant dépassé la moitié de la phase d'accoutumance (A₁₂), l'analyse statistique de l'évolution des scores de QVLS a été réalisée entre les stades A₁₂ et T₀. Le **Tableau V** reprend les résultats du test *t* *paire* de comparaison de moyennes et montre que les différences entre les scores en A₁₂ et en T₀ sont significatives (p < 0,05), et ce, tant pour le FAQLQ-AF global que pour ses différents domaines. Les différences de score entre T₀ et I_{end} ne sont pas statistiquement mais cliniquement significatives (seuil de 0,5 de MID dépassé).

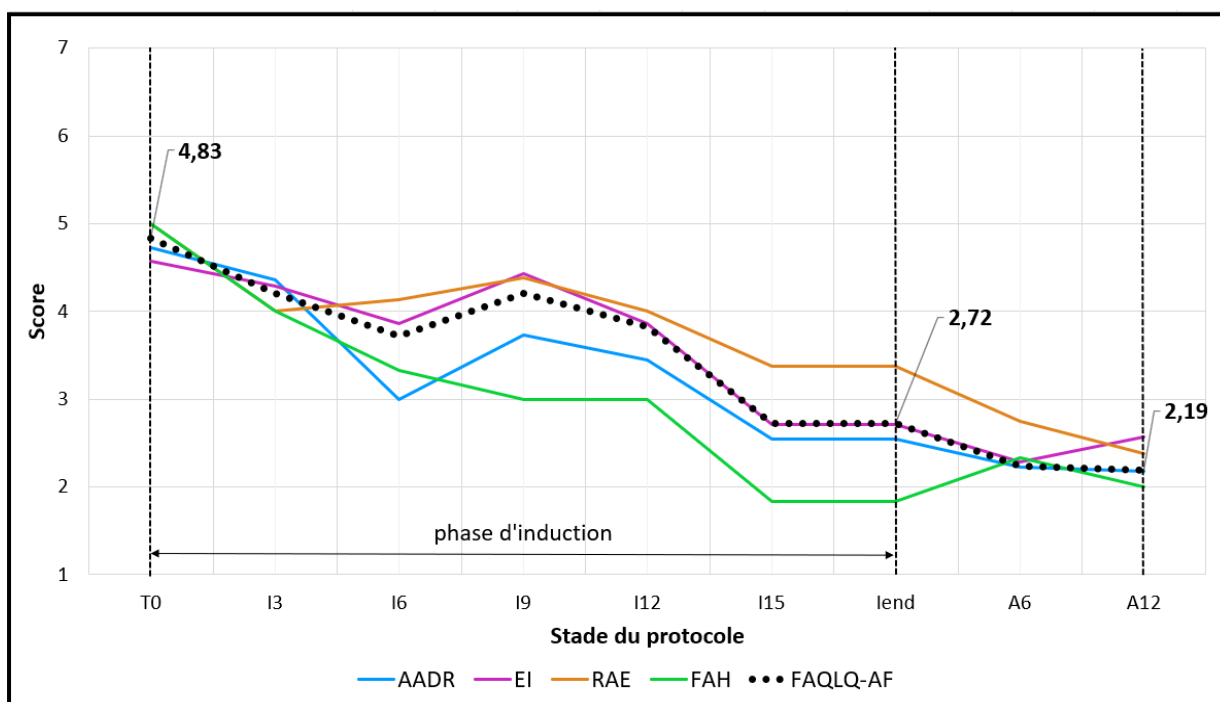
Les différences des moyennes des scores aux différents temps clés du protocole et les valeurs de l'intervalle de confiance à 95% exprimées dans le **Tableau V** sont négatives puisque le score au stade A₁₂ (moins élevé, au vu de l'amélioration de la QVLS) a été soustrait au score en T₀ (score initial plus élevé, avec moins bonne QVLS rapportée).

Tableau V – Résultats statistiques du test t païré de comparaison de moyennes entre les stades T₀ et A₁₂

	FAQLQ-AF	AA DR	EI	RAE	FAH
différence moyenne	-2,37	-2,3	-2,08	-2,52	-2,93
p - valeur	0,001	0,027	0,002	0,025	0,003
IC à 95%	[-0,84 ; -3,91]	[-0,42 ; -4,17]	[-1,31 ; -2,86]	[-0,53 ; -4,52]	[-1,71 ; -4,15]

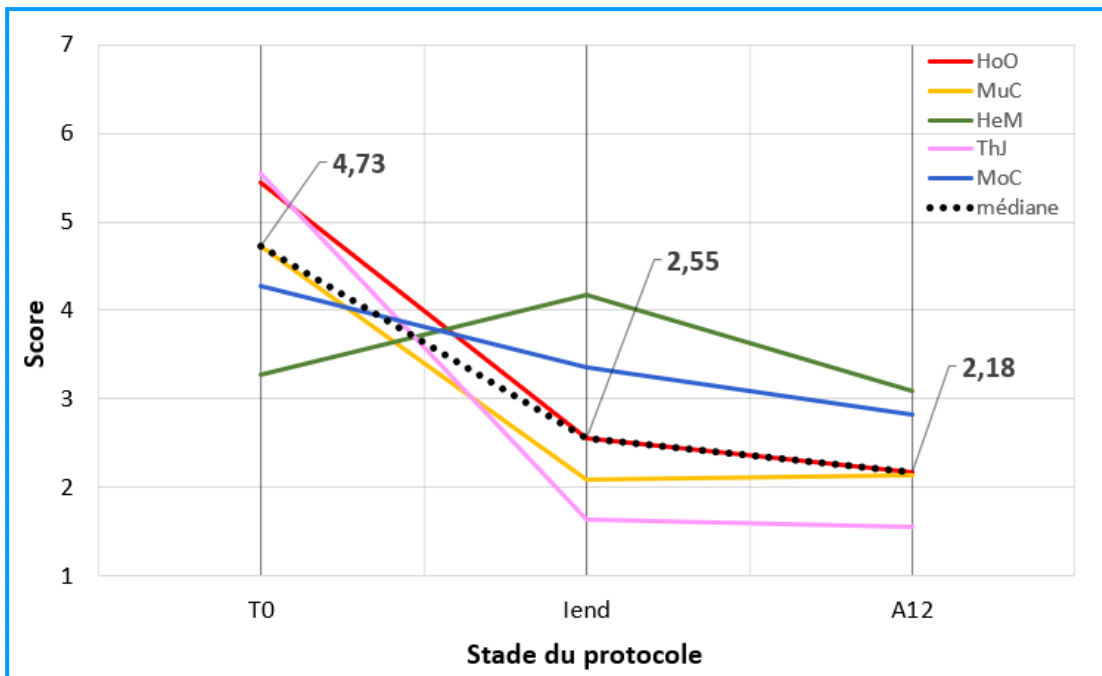
Le **Graphique II** reprend l'évolution des médianes des scores de QVLS des 4 domaines du FAQLQ-AF de façon détaillée de T₀ à A₁₂, stades atteints par les 5 patients restants.

Graphique II – Evolution des scores médians des quatre domaines du FAQLQ-AF tout au long du protocole.

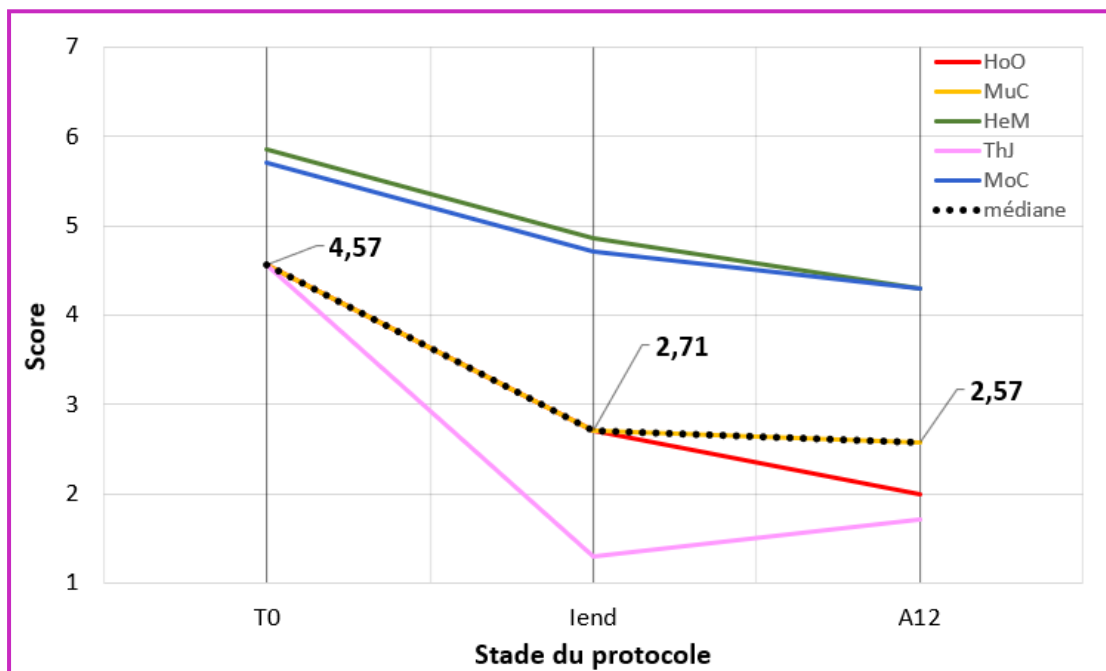


Les **Graphiques III à VI** illustrent chacun l'évolution d'un des 4 domaines du FAQLQ-AF entre les étapes T₀, l_{end} et A₁₂ pour les 5 patients ayant dépassé ces dernières.

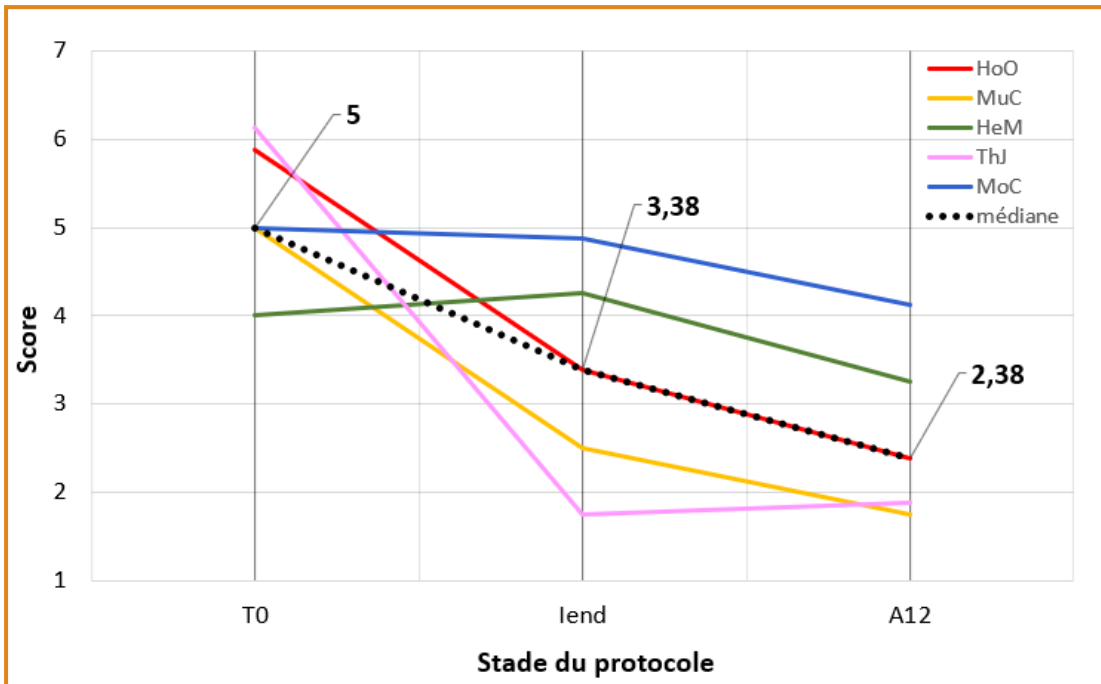
Graphique III – Evolution du domaine «évictions de l'allergène et restriction diététique» (AADR)



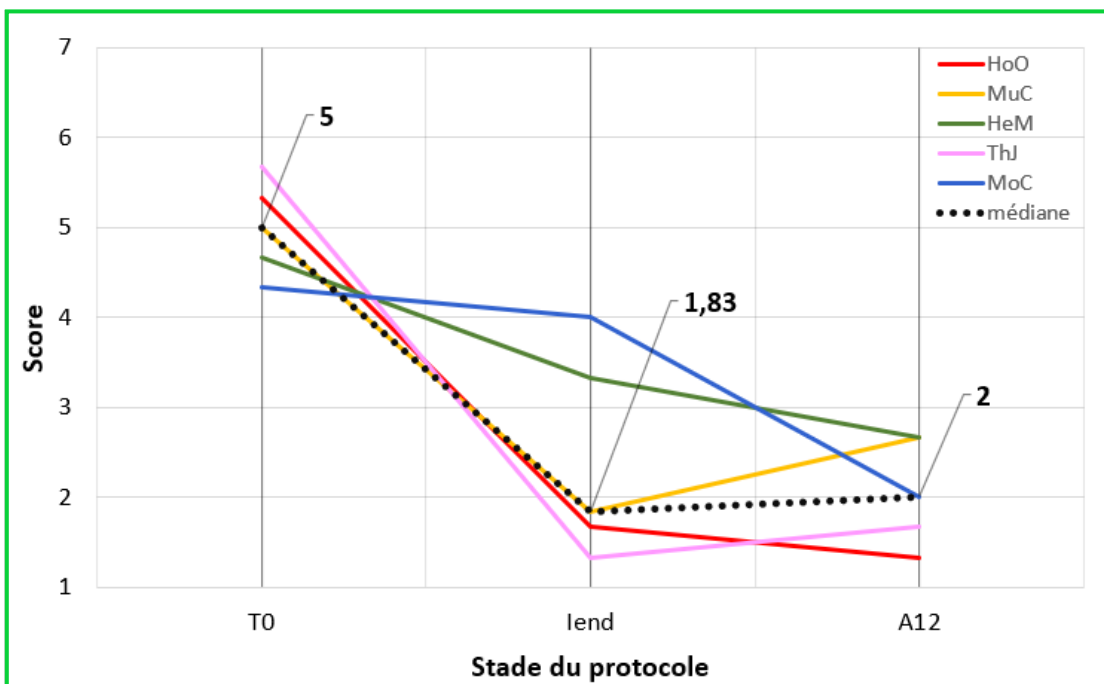
Graphique IV – Evolution du domaine «impact émotionne» (EI)



Graphique V – Evolution du domaine «risque d'exposition accidentelle» (RAE)



Graphique VI – Evolution du domaine «santé liée à l'allergène alimentaire» (FAH)



IV. DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Les résultats intermédiaires de l'étude d'Induction de Tolérance Orale à l'Arachide chez l'Adulte montrent que cette étude a un impact positif significatif sur la qualité de vie liée à la santé des patients allergiques.

Ce protocole ITOAA, long et contraignant (durée médiane totale = 39 mois), permet aux patients allergiques à l'arachide d'acquérir une tolérance ou en tout cas une désensibilisation cliniquement intéressante à cet allergène puisque leurs seuils réactogènes sont multipliés par au moins 11,5. En effet, le LOAEL médian (n=7) était de 802mg d'arachide - soit environ 1 arachide - initialement au T₀ et de 14 120mg d'arachide au stade A_{end} (n=3), ce qui équivaut à presque 18 arachides entières ! (**Tableau III**) Notons que le but du dernier TPO était d'attester ou non le développement d'une tolérance à une quantité plus que raisonnable en cas d'exposition accidentelle et non pas de monter indéfiniment les doses jusqu'à un maximum supportable pour le patient. Ainsi les valeurs de LOAEL sont similaires pour les 2 patients ayant acquis la tolérance et semblent peu augmentées par rapport aux résultats obtenus en I_{end}, mais la valeur de leur LOAEL aurait éventuellement pu être plus élevée si le TPO avait été continué plus longtemps ... Bien que cela soit atteignable au prix d'effets secondaires légers à sévères, plus ou moins nombreux selon les patients (**Tableau III**), la QVLS s'améliore significativement au cours du protocole, tant cliniquement (MID > 0,5) que statistiquement (p < 0,05). (**Graphique I, Tableaux IV et V**). Le fait de développer la capacité de tolérer plusieurs unités d'arachides entières plutôt que des traces invisibles, comme c'était le cas avant le protocole ITOAA, est un premier élément pouvant expliquer l'amélioration de la QVLS.

L'amélioration des scores FAQLQ-AF ne se fait par ailleurs pas de façon linéaire au cours du temps ni de façon homogène entre les patients. (**Graphiques I et III à VI**) Cela peut facilement s'expliquer par le fait que la QVLS est un concept large, propre à chaque individu, qui implique différents aspects de la vie quotidienne. Or, ce protocole se déroulait en ambulatoire et sur une longue période donc différents facteurs indépendants du protocole ont pu influencer l'évolution de la qualité de vie des patients. En effet, ces derniers ont dû faire preuve d'une certaine flexibilité pour adapter leur mode de vie aux diverses exigences liées au protocole : nécessité entre autres de prendre la dose journalière d'arachide à heure fixe, au milieu d'un repas significatif tout en évitant la prise d'alcool, d'AINS ou encore la pratique sportive après l'ingestion, de se rendre disponible pour les consultations de suivi, de surmonter leur appréhension et leur dégoût à la consommation d'un aliment qu'ils ont passé des années à essayer d'éviter, ... L'efficacité et surtout la sécurité du protocole dépendant de la prise régulière des doses, la tolérance au protocole et donc la QVLS ont pu être indirectement et ponctuellement influencées par ces éléments perturbateurs du quotidien. (36)

La QVLS s'améliore en fait fortement dès la fin de la phase d'induction (MID entre T₀ et I_{end} = 2,46) mais semble stagner durant l'accoutumance (MID entre I_{end} et A_{end} = 0,66). L'amélioration certes significative

mais plus limitée durant l'accoutumance apparaît les premiers mois de cette phase (I_{end} et $A_{12} = 0,62$ et entre A_{12} et $A_{\text{end}} = -0,03$) (**Tableau IV**). Ceci peut s'expliquer par le fait qu'après avoir déjà vécu une longue période d'induction (de 15 mois environ) et obtenu une nette augmentation du seuil réactogène dès la fin de cette phase d'induction (**Tableau III**), une certaine prise de confiance peut s'installer chez les patients ainsi que la sensation qu'il n'y a plus guère d'amélioration à espérer. Cependant, la différence de score de QVLS n'est statistiquement significative qu'entre T_0 et A_{12} , et pas entre T_0 et I_{end} (**Tableau V**) et une augmentation uniquement transitoire tant du seuil de réactivité clinique que de la qualité de vie ne serait pas intéressante au vu des efforts demandés par le suivi du protocole de désensibilisation... C'est pourquoi, en permettant de consolider la désensibilisation (c'est-à-dire l'augmentation du LOAEL) et d'induire la tolérance en maintenant dans le temps l'effet de la désensibilisation par l'adaptation immunitaire, la phase d'accoutumance, aussi longue soit-elle, a un rôle important à jouer dans la pérennité des effets positifs (cliniques et donc indirectement psychologiques) découlant de l'immunothérapie. D'ailleurs, les patients ayant terminé le protocole sont invités à continuer de consommer régulièrement des arachides (10-12gr répartis en minimum 3 prises sur la semaine) afin d'entretenir la tolérance nouvellement acquise et ce, à vie ! (36) Le score de FAQLQ-AF obtenu post-protocole à partir des 3 patients ayant achevé l'étude ITOAA (voir l'annexe 2) n'est pas cliniquement significatif mais une cohorte plus grande pourrait peut-être mettre en évidence un impact positif sur la QVLS à long terme.

Ensuite, les différents domaines du FAQLQ-AF n'évoluent pas de la même manière. Les scores des domaines concernant l'impact émotionnel (EI) et le risque d'exposition accidentelle (RAE) restent étonnamment hauts comparés aux 2 autres domaines (AADR et FAH) du FAQLQ-AF (**Graphique II**). Les questions détaillées englobées dans ces domaines sont lisibles en annexe 2, les numéros des questions ayant été surlignés avec le code couleur correspondant. Les problématiques de l'étiquetage et de la peur de manger hors du domicile, respectivement abordées au point I.2.1. et I.3.2., continuent d'inquiéter le patient pendant tout le protocole d'immunothérapie orale. Ce sont néanmoins les 2 seuls domaines pour lesquels la qualité de vie tend à continuer à s'améliorer 6 mois après le protocole (voir l'annexe 3). Il paraît en effet compréhensible qu'une crainte de la mort et les stratégies d'éviction ancrées depuis le jeune âge mettent du temps à s'atténuer.

Par ailleurs, chaque patient présente une évolution de sa QVLS qui lui est propre. Les patientes HeM et MoC (**Graphiques III à VI, Tableau II**) gardent une plus mauvaise QVLS tout au long de l'étude. Elles n'ont pourtant pas plus de co-sensibilisations (1 et 2 respectivement) et n'étaient pas plus âgées au moment de l'inclusion (17,8 et 23 ans respectivement) comparativement aux 3 autres patients, ce qui diffère donc du profil mis en évidence par Epstein-Rigbi et al. comme étant de bons répondeurs à l'ITO. (46) Néanmoins, il est intéressant de noter que HeM a vécu le plus d'effets secondaires (9 légers et 2 sévères en induction et encore 5 légers en accoutumance) et que MoC a eu la plus longue période d'induction

(18 mois) et probablement d'accoutumance, ce qui a certainement contribué aux variations de leur QVLS.

Epstein-Rigbi et al. mettaient néanmoins en évidence que la QVLS continuait à s'améliorer après la fin du protocole, ce que nous n'avons pas pu vérifier pour les 3 patients ayant achevé l'étude ITOAA (MID $A_{\text{end-Post}} = 0,29$) (voir l'annexe 3). (46) L'effectif réduit de notre étude explique sans doute ce résultat.

Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude concernant l'ITO à l'arachide menée sur une population d'adultes. Désensibiliser des adultes est sans doute plus compliqué que de désensibiliser des enfants car les adultes sont davantage tentés de consommer de l'alcool ou une autre substance récréative, de pratiquer un sport intensif ou ont parfois des horaires de travail qui ne leur permettent pas de prendre leur dose à heure fixe comme recommandé. Le dégoût de l'arachide semble aussi plus tenace chez l'adulte. Ceci peut expliquer que certains patients aient décidé d'abandonner l'étude ou n'aient pas voulu s'engager dans le protocole ITOAA, alors qu'ils remplissaient les critères d'inclusion...

Si l'on se réfère au **Tableau II**, on remarque que le groupe de patients ayant accepté de participer à l'étude ITOAA a un profil différent de celui finalement non inclus. En effet, même si elle semble avoir vécu sa 1^{ère} réaction anaphylactique plus précocement et avoir un seuil réactogène inférieur, la population non incluse rapporte un nombre moins important de réactions annuelles (pour un même degré de sévérité que le groupe inclus) et une meilleure qualité de vie (score FAQLQ-AF médian de 3,93 versus 4,79 pour les patients inclus). Il peut donc s'agir d'une sorte de biais pour notre étude. Ou, a contrario, cela met en évidence une population plus susceptible d'être intéressée par un traitement par immunothérapie par voie orale. Chez les patients ayant développé une stratégie d'éviction suffisante (seuls ou avec l'aide des proches) que pour avoir un faible taux de réactions accidentelles, l'allergie alimentaire n'impacte sans doute que relativement peu leur qualité de vie et ils présentent par conséquent une meilleure QVLS. Modifier ses habitudes de vie pour s'exposer tous les jours à l'allergène redouté pendant près de 3,5 ans peut alors s'apparenter plus à de la torture qu'à un remède miraculeux : pour ces patients, les inconvénients peuvent peser plus lourd que les avantages.

Les résultats discutés ci-dessus se basent sur une petite cohorte de patients (n=5) dont seulement une partie (n=3) a actuellement achevé le protocole dans son entièreté. La désensibilisation à l'arachide par voie orale chez les patients adultes est un sujet très prometteur et il faut espérer que d'autres études seront menées en intégrant davantage de patients et un placebo ou un groupe de comparaison. Néanmoins, vu les résultats probants de l'immunothérapie orale dans la littérature, on peut légitimement se demander s'il serait encore éthique d'avoir un groupe placebo... (14,29,36,37,41-45)

C'est en tout cas un sujet qui intéresse la recherche actuelle, preuve en est que dans le cadre du X^{ème} symposium du CICBAA (Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergie Alimentaire) qui a eu lieu à Bruxelles les 31/01 et 01/02/2020, le sujet de ce mémoire a fait l'objet d'un poster repris en annexe 4, poster qui a remporté un prix.

V. CONCLUSION

Les résultats intermédiaires de ce travail ont mis en évidence qu'un protocole d'induction de tolérance par voie orale à l'arachide chez l'adulte améliorait significativement, tant cliniquement que statistiquement, la qualité de vie liée à la santé de patients sévèrement allergiques. Les contraintes liées au protocole, le nombre et la sévérité des accidents allergiques n'ont pas empêché l'amélioration au long cours du score de qualité de vie établi par un questionnaire spécifique à l'allergie alimentaire.

Dans l'attente d'autres études menées à plus grande échelle, ce travail de recherche clinique constitue une première étape encourageante de l'étude de l'influence sur la qualité de vie d'un protocole d'induction de tolérance à l'arachide par voie orale chez des adultes sévèrement allergiques.

VI. REMERCIEMENTS

Mes plus vifs et sincères remerciements vont au Docteur Françoise Pirson, qui a accepté d'être la promotrice de ce mémoire et qui m'a accompagnée durant ce travail. Sans ses nombreux conseils avisés, sa ténacité et ses encouragements, je n'aurais pu mener ce mémoire à bien. Je lui suis également très reconnaissante d'avoir soutenu ma candidature au X^{ème} symposium du CICBAA.

Je remercie chaleureusement Madame Céline Bugli (du SMCS - Support en Méthodologie et Calcul Statistique) pour l'aide précieuse qu'elle m'a apportée dans les analyses statistiques.

Mes remerciements vont également à ma maman pour son indéfectible soutien apporté lors de la réalisation de ce travail.

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Salvilla S.A., Dubois A.E., Flokstra-de Blok B.M. Disease-specific health-related quality of life instruments for IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2014; 69(7): 834-844
2. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K. *et al.* EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014; 69(8): 1008-1025
3. Mills E.N., Mackie A.R., Burney P. *et al.* The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe. *Allergy* 2007; 62(7): 717-722
4. Crevel R.W., Ballmer-Weber B.K., Holzhauser T. *et al.* Thresholds for food allergens and their value to different stakeholders. *Allergy* 2008; 63(5): 597-609
5. Muraro A., Halken S., Arshad S.H. *et al.* EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014; 69(5): 590-601
6. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, *et al.* Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014; 69(8): 992-1007.
7. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Allergo-Vigilance N. Prevalence of peanut sensitization in a population of 4,737 subjects--an Allergo-Vigilance Network enquiry carried out in 2002. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2005; 37(2): 54-7.
8. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112(6): 1203-7.
9. Pouessel G., Turner P.J., Worm M. *et al.* Food-induced fatal anaphylaxis: From epidemiological data to general prevention strategies. *Clin Exp Allergy* 2018; 48(12): 1584-1593
10. Sampson H.A., Munoz-Furlong A., Campbell R.L. *et al.* Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 391-397
11. Deschildre A., Elegbede C.F., Just J. *et al.* Peanut-allergic patients in the MIRABEL survey: characteristics, allergists' dietary advice and lessons from real life. *Clin Exp Allergy* 2016; 46(4): 610-620
12. Nguyen-Luu N.U., Ben-Shoshan M., Alizadehfar R. *et al.* Inadvertent exposures in children with peanut allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23(2): 133-139
13. Brough H.A., Turner P.J., Wright T. *et al.* Dietary management of peanut and tree nut allergy: what exactly should patients avoid? *Clin Exp Allergy* 2015; 45(5): 859-871 Narisety S.D., Frischmeyer-Guerrero P.A., Keet C.A. *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sublingual versus oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(5): 1275-1282
14. Narisety S.D., Frischmeyer-Guerrero P.A., Keet C.A. *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sublingual versus oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(5): 1275-1282
15. Allen K.J., Turner P.J., Pawankar R. *et al.* Precautionary labelling of foods for allergen content: are we ready for a global framework? *WAO Journal* 2014; 7(1): 10
16. de Blok B.M., Vlieg-Boerstra B.J., Oude Elberink J.N. *et al.* A framework for measuring the social impact of food allergy across Europe: a EuroPrevall state of the art paper. *Allergy* 2007; 62(7): 733-737
17. Sheth S.S., Waserman S., Kagan R. *et al.* Role of food labels in accidental exposures in food-allergic individuals in Canada. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104(1): 60-65
18. Dua S., Ruiz-Garcia M., Bond S. *et al.* Effect of sleep deprivation and exercise on reaction threshold in adults with peanut allergy: A randomized controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144: 1584-1594
19. Allen K.J., Remington B.C., Baumert J.L. *et al.* Allergen reference doses for precautionary labeling (VITAL 2.0): clinical implications. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(1): 156-164
20. Smith P.K., Hourihane J.O., Lieberman P. Risk multipliers for severe food anaphylaxis. *WAO Journal* 2015; 8(1): 30
21. Oude Elberink J.N., De Monchy J.G., Van Der Heide S. *et al.* Venom immunotherapy improves health-related quality of life in patients allergic to yellow jacket venom. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(1): 174-182
22. Nassiri M., Babina M., Dolle S *et al.* Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: evidence for direct mast cell priming. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135(2): 491-499

23. Sampson M.A., Munoz-Furlong A., Sicherer S.H. Risk-taking and coping strategies of adolescents and young adults with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(6): 1440-1445
24. Cherkaoui S., Ben-Shoshan M., Alizadehfar R. *et al.* Accidental exposures to peanut in a large cohort of Canadian children with peanut allergy. *Clin Transl Allergy* 2015; 5: 16
25. Simons F.E.R., Arduoso L.R., Bilo M.B. *et al.*, World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 587-93.e22
26. King R.M., Knibb R.C., Hourihane J.O. Impact of peanut allergy on quality of life, stress and anxiety in the family. *Allergy* 2009; 64(3): 461-468
27. Kraft M., Knop M.P., Renaudin J.M. *et al.* Secondary prevention measures in anaphylaxis patients: Data from the anaphylaxis registry. *Allergy* 2019
28. Testa M.A., Simonson D.C.. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med* 1996; 334(13): 835-84
29. Hofmann A.M., Scurlock A.M., Jones S.M. *et al.* Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 286-291
30. Varshney P., Steele P.H., Vickery B.P. *et al.* Adverse reactions during peanut oral immunotherapy home dosing. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(6): 1351-1352
31. Miles S., Fordham R., Mills C. *et al.* A framework for measuring costs to society of IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2005; 60(8): 996-1003
32. Cohen B.L., Noone S., Munoz-Furlong A. *et al.* Development of a questionnaire to measure quality of life in families with a child with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(5): 1159-1163
33. Le T.M., Lindner T.M., Pasmans S.G. *et al.* Reported food allergy to peanut, tree nuts and fruit: comparison of clinical manifestations, prescription of medication and impact on daily life. *Allergy* 2008; 63: 910
34. Goossens N.J., Flokstra-de Blok B.M., Vlieg-Boerstra B.J. *et al.* Online version of the food allergy quality of life questionnaire-adult form: validity, feasibility and cross-cultural comparison. *Clin Exp Allergy* 2011; 41(4): 574-581
35. Primeau M.N., Kagan R., Joseph L. *et al.* The psychological burden of peanut allergy as perceived by adults with peanut allergy and the parents of peanut-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(8): 1135-1143
36. Pajno G.B., Fernandez-Rivas M., Arasi S. *et al.* EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2018; 73(4): 799-815
37. Flokstra-de Blok B.M., van der Meulen G.N., DunnGalvin A. *et al.* Development and validation of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire - Adult Form. *Allergy* 2009; 64(8): 1209-1217
38. Flokstra-de Blok B.M., DunnGalvin A., Vlieg-Boerstra B.J. *et al.* Development and validation of a self-administered Food Allergy Quality of Life Questionnaire for children. *Clin Exp Allergy* 2009; 39(1): 127-137
39. van der Velde J.L., Dubois A.E.J., Flokstra-de Blok B.M.J.. All items of the food allergy quality of life questionnaires are relevant for peanut-allergic patients. *Allergy* 2019; 74(4): 831-834
40. DunnGalvin A., Cullinane C., Daly D.A. *et al.* Longitudinal validity and responsiveness of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire - Parent Form in children 0-12 years following positive and negative food challenges. *Clin Exp Allergy* 2010; 40(3): 476-485
41. Blumchen K., Ulbricht H., Staden U. *et al.* Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(1): 83-91
42. Anagnostou K., Clark A., King Y. *et al.* Efficacy and safety of high-dose peanut oral immunotherapy with factors predicting outcome. *Clin Exp Allergy* 2011; 41(9): 1273-1281
43. Vickery B.P., Scurlock A.M., Kulis M. *et al.* Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(2): 468-475
44. Jones S.M., Pons L., Roberts J.L. *et al.* Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 292-300
45. Chu D.K., Wood R.A., French S. *et al.* Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Lancet* 2019; 393(10187): 2222-2232
46. Epstein-Rigbi N., Goldberg M.R., Levy M.B. *et al.* Quality of Life of Food-Allergic Patients Before, During, and After Oral Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7(2): 429-436

VIII. ANNEXES

1. Prise en charge de l'anaphylaxie selon l'OMS

(25)

ANAPHYLAXIS: DIAGNOSIS AND TREATMENT



INITIAL TREATMENT

- 1** Have a written emergency protocol for recognition and treatment of anaphylaxis and rehearse it regularly.
- 2** Remove exposure to the trigger if possible, eg, discontinue an intravenous diagnostic or therapeutic agent that seems to be triggering symptoms.
- 3** Assess the patient's circulation, airway, breathing, mental status, skin, and body weight (mass).
- 4** Promptly and simultaneously, call for help; resuscitation team (hospital) or emergency medical services (community) if available.
- 5** Inject epinephrine (adrenaline) intramuscularly in the mid-anteroaxillary aspect of the thigh, 0.01 mg/kg of a 1:1,000 (1 mg/mL) solution, maximum of 0.5 mg (adult) or 0.3 mg (child); record the time of the dose and repeat it in 5-15 minutes, if needed. Most patients respond to 1 or 2 doses.
- 6** Place patient on the back or in a position of comfort if they are breathing. If the patient is lying on their back, lower extremities, stability can occur within seconds if patient stands or sits suddenly.
- 7** When indicated, give high-low supplemental oxygen (0-8 L/min), by face mask or oropharyngeal airway.
- 8** Establish intravenous access, using needles or catheters with wide-bore needles (6 gauge). When using a 20-gauge or larger needle, flush with saline rapidly (eg, 5-10 mL/kg in the first 5-10 minutes to an adult; 10 mL/kg to a child).
- 9** When indicated at any time, perform cardiopulmonary resuscitation with continuous chest compressions and rescue breathing.
- 10** In addition, at frequent, regular intervals, monitor patient's blood pressure, cardiac rate and function, respiratory status, and oxygenation (monitor continuously, if possible).

CLINICAL CRITERIA FOR DIAGNOSIS

Anaphylaxis is highly likely when any one of the following three criteria is fulfilled:

- 1** Sudden onset of an illness (minutes to several hours), with involvement of the skin, mucosal tissue, or both (eg, generalized hives, itching or flushing, swollen lips-tongue-uvula) AND AT LEAST ONE OF THE FOLLOWING:
 - Sudden respiratory symptoms and signs (eg, shortness of breath, wheeze, cough, stridor, hypoxaemia)
 - Sudden reduced BP or symptoms of end-organ dysfunction (eg, hypotonia [collapse], incontinence)
- OR 2** Two or more of the following that occur suddenly after exposure to a likely allergen or other trigger* for that patient (minutes to several hours):
 - Sudden skin or mucosal symptoms and signs (eg, generalized hives, itch-flush, swollen lips-tongue-uvula)
 - Sudden respiratory symptoms and signs (eg, shortness of breath, wheeze, cough, stridor, hypoxaemia)
 - Sudden reduced BP or symptoms of end-organ dysfunction (eg, hypotonia [collapse], incontinence)
 - Sudden gastrointestinal symptoms (eg, crampy abdominal pain, vomiting)
- OR 3** Reduced blood pressure (BP) after exposure to a known allergen** for that patient (minutes to several hours):
 - Infants and children: low systolic BP (age-specific) or greater than 30% decrease in systolic BP***
 - Adults: systolic BP of less than 90 mm Hg or greater than 30% decrease from that person's baseline

* For example, immunologic but IgE-independent, or non-immunologic (direct mast cell activation)
 ** For example, after an insect sting, reduced blood pressure might be the only manifestation of anaphylaxis; or, after allergen immunotherapy, generalized hives might be the only initial manifestation of anaphylaxis.
 *** Low systolic blood pressure for children is defined as less than 70 mm Hg from 1 month to 1 year; less than (70 mm Hg + (2 x age)) from 1 to 10 years; and less than 90 mm Hg from 11 to 17 years. Normal heart rate ranges from 60-160 beats/minute at age 1-2 years; from 80-120 beats/minute at age 3 years; and from 70-115 beats/minute after age 3 years. In infants and children, respiratory compromise is more likely than hypotension or shock, and shock is more likely to be manifested initially by tachycardia than by hypotension.

References: Simons FER et al, for the WAO. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:587-93,22 and *WAO Journal* 2011;4:13-36
 Illustration: Jacqueline Schaller

Disclaimer: In no event shall WAO be liable for any damages arising out of any use of or reliance on this material (see www.worldallergy.org for full disclaimer), not for commercial use.

2. Formulaire FAQLQ-AF

(37)

French – Adult version



FAQLQ-AF

Questionnaire qualité de vie et
allergie alimentaire pour adultes



To cite this questionnaire:

Flokstra-de Blok BMJ, van der Meulen GN, DunnGalvin A, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JNG, Duiverman EJ, Hourihane JO, Dubois AEJ. Development and validation of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire-Adult Form (FAQLQ-AF). Allergy 2009 Aug;64(8):1209-1217.

Instructions

Les questions suivantes traitent de l'influence de votre allergie alimentaire sur votre qualité de vie. Répondez à toutes les questions en cochant la case appropriée. Vous avez le choix entre les réponses suivantes:

0	1	2	3	4	5	6
Pas du tout	Presque pas	un peu	moyennement	Plutôt fortement	Fortement	Très fortement

Concernant votre allergie alimentaire, vous êtes ennuyé ...	0	1	2	3	4	5	6
1 de toujours devoir faire attention à ce que vous mangez?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 de pouvoir manger moins de produits?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 d'être restreint dans les produits que vous pouvez acheter?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 de devoir lire l'étiquetage?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 d'avoir le sentiment de moins contrôler ce que vous mangez quand vous ne mangez pas chez vous?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 de devoir refuser beaucoup de chose pendant vos activités sociales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 de devoir décevoir les gens qui font un effort en tenant compte de votre allergie alimentaire?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 de pouvoir moins spontanément rester manger chez quelqu'un	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 de pouvoir essayer ou goûter moins de produits quand vous ne mangez pas chez vous?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 de moins souvent manger hors de chez vous?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11 de devoir vérifier vous-mêmes si vous pouvez manger quelque chose quand vous ne mangez pas chez vous?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12 de moins souvent prendre un produit quand vous avez de doutes.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

0 Pas du tout 1 Presque pas 2 un peu 3 moyennement 4 Plutôt fortement 5 Fortement 6 Très fortement

Concernant votre allergie alimentaire, vous êtes ennuyé ...		0	1	2	3	4	5	6
13	parce que les ingrédients d'un produit change?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	parce que l'étiquetage est incomplet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	parce que les caractères sur l'étiquetage est trop petit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	parce que l'étiquetage mentionne: "Peut contenir des traces de ..."	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	parce que les ingrédients sont différents à l'étranger (ex. pendant les vacances)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	parce que les gens sous-estiment les problèmes causés par votre allergie alimentaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	parce que, pour vous, l'aliment responsable de votre allergie n'est pas clairement identifié	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	parce que vous devez expliquer que vous avez une allergie alimentaire à votre entourage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	vis à vis de votre hôte, parce que vous risquez d'avoir une réaction allergique chez lui/elle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

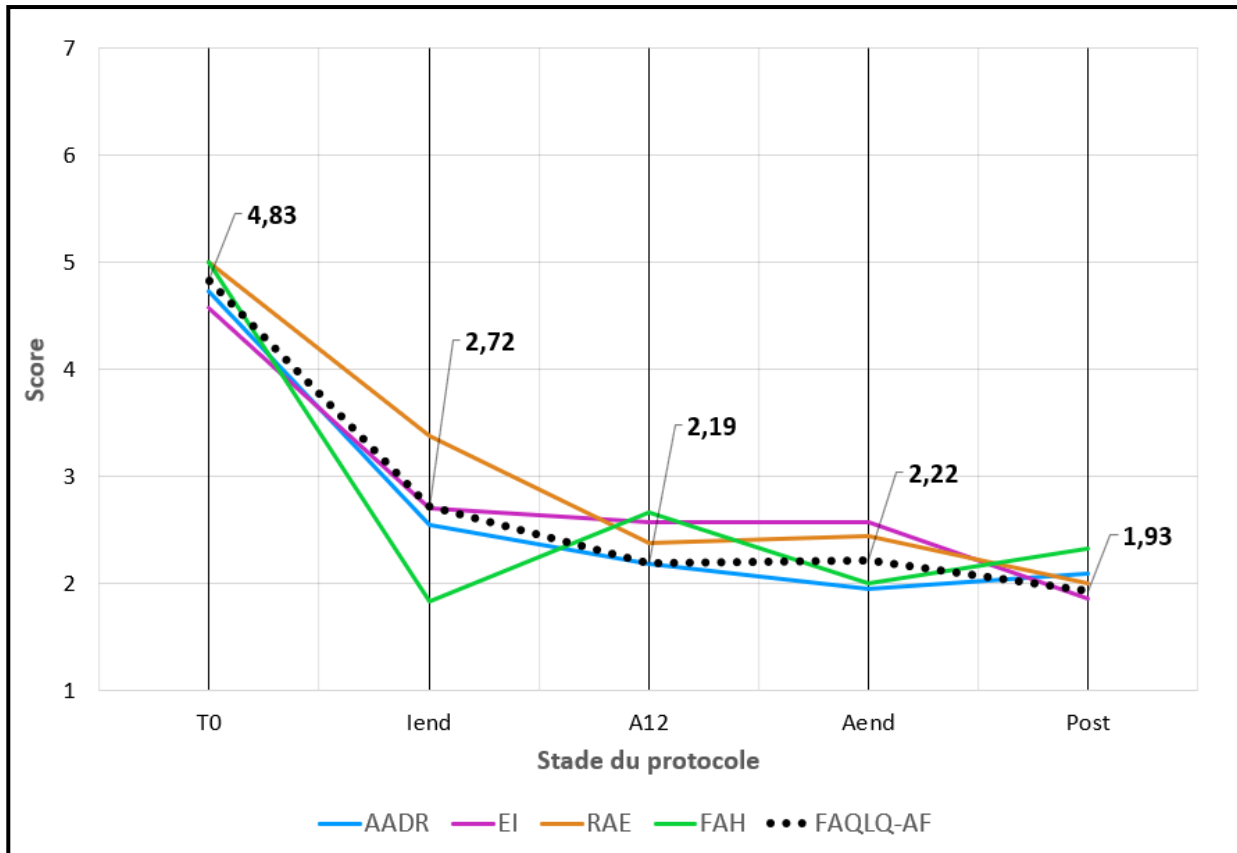
Votre allergie alimentaire, vous inquiète.....		0	1	2	3	4	5	6
22	pour votre santé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	parce que les réactions allergiques alimentaires deviennent de plus en plus sévères	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Concernant votre allergie alimentaire, avez-vous peur ...		0	1	2	3	4	5	6
24	d'une réaction allergique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	de manger par accident un produit pour lequel vous êtes allergique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26	d'avoir une réaction allergique quand vous ne mangez pas chez vous bien que les restrictions alimentaires concernant votre régime alimentaire ont été prises en compte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

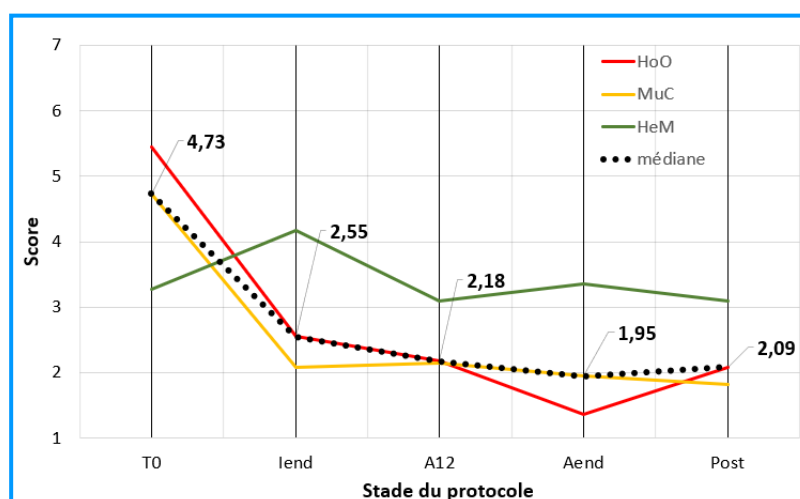
Répondez aux questions suivantes:		0	1	2	3	4	5	6
27	quelle est l'importance de votre <u>sentiment de mal-être</u> quand vous ne mangez pas chez vous?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28	quelle est l'importance du sentiment de <u>découragement que vous ressentez</u> pendant une réaction allergique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29	A quel point êtes-vous <u>réticent</u> à manger quelque chose que vous n'avez jamais mangé?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Evolution du score de QVLS au long cours

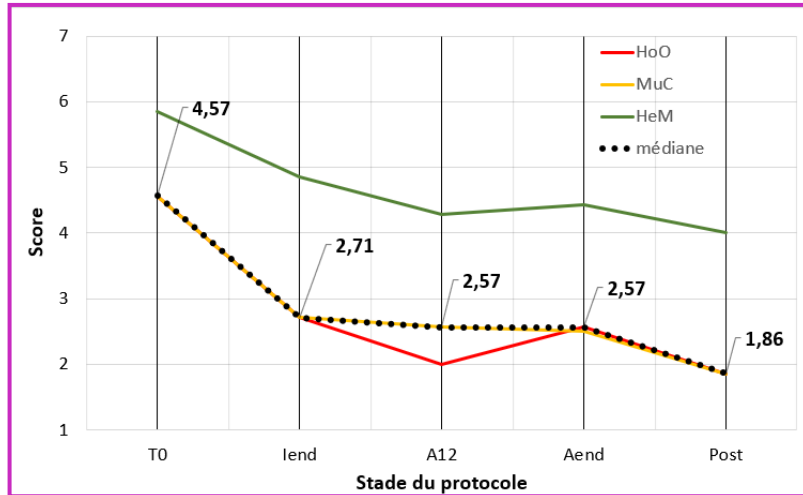
Graphique VII – Evolution des scores médians des quatre domaines du FAQLQ-AF post-protocole



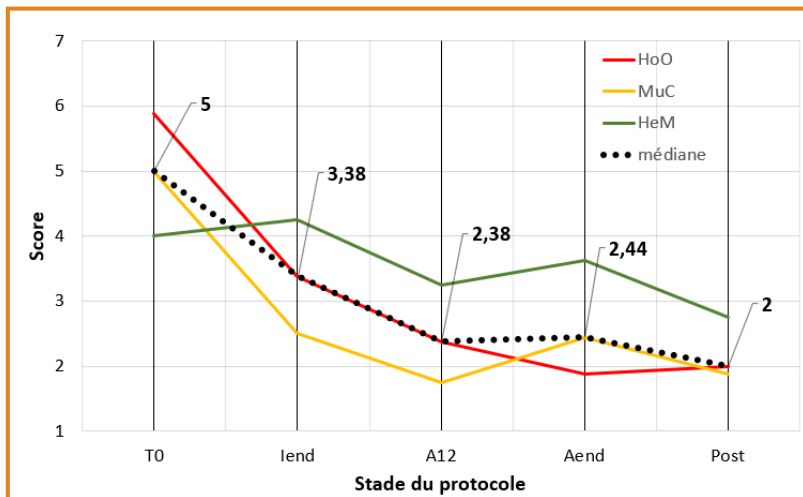
Graphique VIII – Evolution à long terme du domaine «évictions de l'allergène et restriction diététique» (AADR)



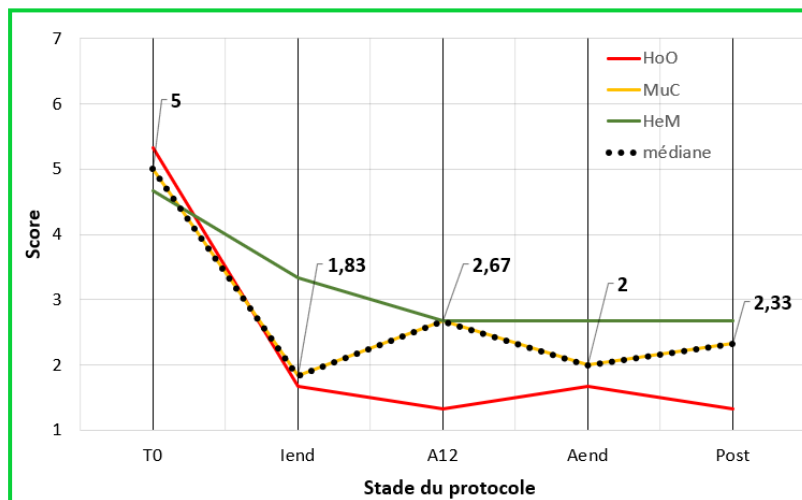
Graphique IX – Evolution à long terme du domaine «impact émotionnel» (EI)



Graphique X – Evolution à long terme du domaine «risque d'exposition accidentelle» (RAE)



Graphique XI – Evolution à long terme du domaine «santé liée à l'allergène alimentaire» (FAH)



4. Poster présenté au X^{ème} Symposium de la CICBAA

31 janvier et 1^{er} février 2020, Bruxelles

Impact d'un protocole d'induction de tolérance à l'arachide par voie orale sur la qualité de vie d'adultes sévèrement allergiques ?



J. Le Grand¹, F. Pirson^{2,3,4}

1. 2^{ème} Master Médecine, UCL, 1200 Bruxelles
2. Cliniques Universitaires Saint-Luc - Service de pneumologie, 1200 Bruxelles
3. Clinique de l'Allergie Saint-Luc, 1200 Bruxelles
4. IREC Pôle pneumologie, UCL 1200 Bruxelles



Introduction

Les adultes atteints d'une allergie sévère à l'arachide témoignent de leurs difficultés de vie malgré l'éducation et la trousse d'urgence^{1,2}. Le but de cette étude est de déterminer si un protocole d'Induction de Tolérance par voie Orale à l'Arachide chez l'Adulte (ITOAA) peut influencer la Qualité de Vie liée à la Santé (QVLS).

Matériel et Méthodes

→ Etude ITOAA ouverte non randomisée débutée en 2014 proposée si :

- ≥ 16 ans
- allergie à l'arachide avec ≥ 1 anaphylaxie de grade 2 à 3
- prick-prick test arachide (+)
- s_pIgE arachide > 5 KU_A/L

→ Protocole:

- Inclusion (T₀) : 1^{er} test de provocation (TPO) déterminant le LOAEL
- phase d'induction (I) : augmentation hebdomadaire au domicile de la dose d'arachide passant de 5 mg à 4 g/jour
- fin d'induction (I_{end}) : 2^{ème} TPO
- phase d'accoutumance (A) : maintenance à 4 g d'arachide/jour
- fin d'accoutumance (A_{end}) : 3^{ème} TPO

+ les patients ont rempli le FAQLQ-AF 1x/3mois en I puis 1x/6mois en A

Food Allergy Quality of Life Questionnaire - Adult Form^{3,4}

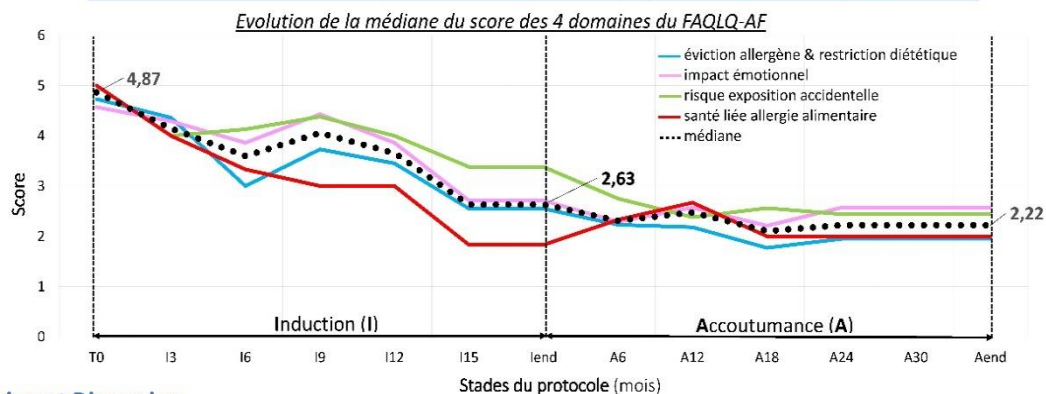
= questionnaire développé par le projet EuroPrevall :

- 29 questions portant sur 4 domaines de QVLS
- échelle de réponse de 0 (impact nul) à 6 (impact majeur)
- score QVLS équivaut à la moyenne des réponses
- variation (MID ou Minimally Important Difference) significative > 0.5

Résultats

Sur 17 patients screenés, 7 ont donné leur consentement (2 ♂, 5 ♀)

	T ₀	I _{end}	A _{end}
LOAEL mg médiane [min-max]	802 [176 - 1475] (n=7)	14 093 [10 616 - 17 095] (n=5)	14 120 [5 777 - 14 456] (n=3)
abandons (n)		2	
protocole en cours (n)			2
tolérance acquise (LOAEL >14 g)			2
durée du stade mois médiane [min-max]		15 [12-18] (n=5)	24 [24-30] (n=3)
nbre réactions allergiques médiane [min-max]		légères : 2 [1-7] sévères : 0 [0-1] (n=7)	légères : 2 [1-8] sévères : 0 [0-1] (n=3)



Conclusion et Discussion

Baisse cliniquement significative de la médiane du score durant l'Induction (MID=2,24) avec une tendance durant l'Accoutumance (MID=0,41). Les contraintes, le nombre et la sévérité des accidents allergiques n'ont pas pénalisé l'amélioration du score durant l'Induction. Ce score se stabilise durant l'Accoutumance : résultats partiels et/ou impact de la durée de l'Accoutumance ?

Références

- ¹ de Blok BMJ et al. A framework for measuring the social impact of food allergy across Europe : a EuroPrevall state of the art paper. Allergy 2007;62:733-737.
- ² Oude Elberink JNG et al. Analysis of the burden of treatment in patients receiving an EpiPen for yellow jacket anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2006;118:699-704.
- ³ Flokstra-de Blok BMJ et al. Development and validation of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire - Adult Form. Allergy 2009;64:1209-1217.
- ⁴ Goossens NJ et al. Online version of the food allergy quality of life questionnaire - Adult form : validity, feasibility and cross-cultural comparison. Clin Exp Allergy 2011;41:574-581.



UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN
Faculté de médecine et médecine dentaire

Avenue Mounier, 50 bte B1.50.04, 1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique | www.uclouvain.be/mede