



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Immunothérapie orale aux aliments (ITO) pour une pratique raisonnée

Oral immunotherapy to food (OIT) in reasoned practice

E. Bidat^{a,*}, G. Benoist^b

^a Cabinet médical, 60, boulevard Émile-Augier 75116 Paris, France

^b Hôpital de jour asthme et allergies, service de pédiatrie générale, CHU Ambroise-Paré, AP-HP, 9, avenue Charles-de-Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 16 janvier 2020
Accepté le 17 janvier 2020
Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Immunothérapie orale
Allergie alimentaire
Enfants
Tolérance
Lait
Œuf
Arachide

Keywords:

Oral immunotherapy
Food hypersensitivity
Children
Tolerance
Milk
Egg
Peanut

RÉSUMÉ

L'ITO n'en est encore qu'à ses balbutiements. Elle est parfois présentée par les centres experts en allergie alimentaire comme une pratique régulière pour toutes les formes d'allergies, y compris pour des aliments à haut risque anaphylactique, comme l'arachide ou les fruits à coques. Ceci peut laisser croire que l'ITO peut être envisagée par tous les médecins prenant en charge des patients avec une allergie alimentaire. De notre point de vue, l'ITO aux aliments pose encore beaucoup de questions qui ne sont pas résolues. Nous proposons des éléments de réflexion pour une pratique raisonnée de l'ITO à ce jour.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

OIT is still in its infancy. It is occasionally presented by expert food allergy centers as a routine practice for all forms of allergies, and for foods carrying a high risk of anaphylaxis, such as peanuts or nuts. This seems to suggest that OIT may be considered by all physicians treating patients with food allergy. From our viewpoint, OIT to foods still poses many questions that remain unanswered. We propose elements for reflection to ensure reasoned practice as regards ITO at present.

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

L'immunothérapie orale aux aliments (ITO) regroupe des situations hétérogènes. Quelle que soit la situation, il faut mettre en balance le bénéfice attendu par cette ITO et les risques pris. L'ITO ne présente pas les mêmes dangers pour une allergie alimentaire IgE médiée que pour une allergie alimentaire non IgE médiée (à l'exception du syndrome d'entérocologie induite par les protéines alimentaires). Les risques sont aussi différents en fonction des ali-

ments étudiés. L'ITO au lait cuit ou à l'œuf cuit commence à être codifiée, des protocoles adaptés à l'hétérogénéité des situations sont proposés [1]. Par contre pour des aliments comme l'arachide, surtout si cette allergie alimentaire est susceptible d'entraîner des manifestations anaphylactiques, de nombreuses questions restent débattues [2].

Bien que l'ITO n'en soit encore qu'à ses balbutiements, elle est parfois présentée par les centres experts en allergie alimentaire comme une pratique régulière pour toutes les formes d'allergies, y compris pour des aliments à haut risque anaphylactique, comme l'arachide ou les fruits à coques. Ceci peut laisser croire que l'ITO peut être envisagée par tous les médecins prenant en charge des patients avec une allergie alimentaire.

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : e.bidat@orange.fr (E. Bidat).

Tableau 1
ITO aux aliments beaucoup de questions non résolues !

Quels patients
Âge
Souhaits, motivations des patients. . . informés (prise en charge centrée sur le patient)
Phénotypage IgE, IgG4, TABH (et évolution)
Quels objectifs
Guérison
Prévenir des accidents par prise accidentelle
Quels protocoles
Dose initiale
Progression
Entretien, durée
Traitement associé
Quel risque légal

De notre point de vue, l'ITO aux aliments pose encore beaucoup de questions qui ne sont pas résolues (Tableau 1). Ce sentiment semble partagé par G. Pajno, un des pionniers de l'ITO moderne [2].

Nous souhaitons proposer des éléments de réflexion pour une pratique raisonnée de l'ITO à ce jour. Ce texte reprend les données présentées lors d'une conférence en octobre 2019. Chaque semaine apporte de nouvelles publications sur le sujet. Inévitablement nous serons conduits à modifier notre pratique. . . comme nous l'avons fait depuis 1994, date de nos premières ITO. La mise à disposition prochaine de nouvelles présentations d'allergène arachide pourrait aussi modifier, du moins en partie, nos réflexions.

2. Immunothérapie aux aliments, pourquoi ?

Pourquoi les médecins sont-ils autant enthousiastes par l'ITO aux aliments ?

Jusque l'avènement de l'ITO, le médecin prenant en charge des enfants avec des allergies alimentaires avait un rôle diagnostique et éducatif. Il suivait son patient, renouvelait son éducation. Pour certains aliments, il validait une guérison par la pratique de tests de provocation (TPO). Pour d'autres aliments, il constatait la stabilisation voire l'aggravation des allergies. Le médecin était ainsi assez passif, il ne proposait pas une démarche pour faciliter l'acquisition de la tolérance aux aliments.

Grâce à l'ITO, le médecin retrouve un rôle actif. Il propose une démarche thérapeutique qui permet parfois une désensibilisation, voire l'acquisition d'une tolérance. Ce rôle actif est dans la culture de beaucoup de médecins, d'où leur enthousiasme pour cette technique.

Les premières synthèses publiées étaient encourageantes. Elles montraient, pour le lait de vache, que la probabilité de développer une tolérance était 10 fois plus grande chez les enfants qui recevaient une ITO comparée à ceux qui étaient en régime d'éviction prolongé. De même, la probabilité de développer une tolérance partielle était 5 fois plus élevée [3]. L'ITO, en accélérant la guérison de l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV), limitait le risque d'accident lors d'une prise accidentelle de petites quantités de lait de vache, facilitait le régime alimentaire et ainsi la vie sociale. Dans les premières analyses, l'ITO améliorait globalement la qualité de vie des familles [4].

Les résultats pour le lait de vache permettaient d'espérer que pour d'autres allergies alimentaires procédant du même mécanisme (IgE médié), des résultats identiques pourraient s'observer. Malheureusement, les études ultérieures montreront qu'il faut envisager l'ITO en fonction des phénotypes et endotypes, aliment par aliment. Les résultats de l'ITO pour un aliment et un endotype donné ne sont pas transposables à d'autres aliments ou d'autres endotypes.

Au début de l'ITO, le médecin était persuadé que par son intervention thérapeutique (l'ITO) il améliorerait la qualité de vie de son

patient. Il y a plusieurs années, alors nous pratiquions plus régulièrement que ce jour des ITO pour l'arachide, nous nous sommes posé la question de l'amélioration de la qualité de vie des enfants (et non de celle des parents ou de la satisfaction du médecin). Un enfant suite à l'ITO tolérait 1 gramme d'arachide par jour qu'il renouvelait quotidiennement. Un jour il demanda « quand est-ce que tu arrêtes ton mauvais traitement ». Ainsi, si parents et médecin étaient satisfaits du résultat, il était peut-être plus important de s'intéresser à l'avis de l'enfant !

Depuis peu, les études concernant l'évolution de la qualité de vie lors de l'ITO se sont multipliées. Certaines ont montré que l'ITO améliorait la qualité de vie. . . des parents, mais pas celle des enfants [5]. D'autres ont retrouvé que la qualité de vie s'aggrave initialement, lors de l'ascension des doses, pour s'améliorer lors de phase d'entretien [6]. Le même groupe constatait que les patients avec une mauvaise qualité de vie avant l'ITO voient leur qualité de vie s'améliorer malgré la contrainte du traitement ; mais les patients avec une bonne qualité de vie avant l'ITO voient leur qualité de vie se détériorer durant l'ITO [7].

Ces études impliquent, lors du suivi d'un patient présentant une ou des allergies alimentaires, que le choix de l'ITO doit lui revenir, après une information honnête (cf. infra). Dans notre pratique, une question est systématique lors du suivi d'un patient présentant des allergies alimentaires : « que souhaitez-tu voir évoluer dans tes allergies alimentaires ? ». Si un désir de « guérison » ou de consommation même partielle de l'aliment exclu sont émis, une information de « l'état de l'art » sur l'ITO pour l'allergie spécifique que présente l'enfant est fournie. Un papier présentant le déroulement de l'ITO est remis. Dans le Guide pratique de la réintroduction des protéines du lait de vache : quand, comment réintroduire [1], nous proposons un document à remettre aux parents, avant de débiter l'ITO au lait de vache (LV). Ce papier informe sur les contraintes, incidents et accidents. L'ITO n'est pas le plus souvent « un long fleuve tranquille ».

3. ITO pour l'allergie IgE médiée, que disent les recommandations ?

Les recommandations aident le médecin dans sa pratique. Elles sont aussi une référence quand un problème médico-légal survient. En cas d'accident suite à une ITO, si une plainte est déposée, l'expert commis se référera aux recommandations disponibles. À défaut de recommandations françaises, il consultera les recommandations européennes ou internationales. En 2015, les recommandations internationales indiquaient que l'ITO devait être effectuée uniquement dans les centres spécialisés avec un personnel expert, un équipement adéquat et en conformité avec les protocoles cliniques approuvés par les comités d'éthique locaux [8]. En 2018, les recommandations européennes précisent « qu'en tenant compte à la fois des problèmes actuels et des lacunes, l'ITO pourrait être réalisée dans des centres de recherche ou dans des centres cliniques spécialisés pour l'immunothérapie contre les allergies alimentaires » [9]. Le médecin isolé, ou le service hospitalier non spécialisé qui pratiquent des ITO le font sous leur responsabilité, en dehors des recommandations. . . avec un risque potentiel de condamnation en cas d'accident.

Les recommandations européennes de 2018 ne concernent pas les allergies alimentaires non IgE médiées, elles sont donc exclues de ces balises de pratiques. Toutefois, certains phénotypes d'allergies alimentaires peuvent peut-être s'affranchir des dernières recommandations européennes, avant tout certains phénotypes d'allergie alimentaire à l'œuf et au lait de vache. Afin de faciliter et « baliser » le travail des médecins s'occupant d'allergies alimentaires chez l'enfant, avec un collègue d'allergologue-pédiatres, gastro-pédiatres, pédiatre, diététicienne,

nous avons proposé un « Guide pratique de la réintroduction des protéines du lait de vache » [1]. Ce guide a été diffusé grâce à la bienveillance des éditeurs dans la revue française d'allergologie [1] mais aussi dans une revue de formation continue des pédiatres [10]. Le but était de proposer des attitudes pratiques sur les indications et les modalités de réintroduction dans les allergies aux protéines du lait de vache (APLV) de forme non IgE médiée et IgE médiée en adaptant la prise en charge à la diversité des tableaux cliniques de l'APLV. Ce document pouvant être opposé en cas d'incident lors d'une ITO... si les recommandations formulées sont suivies.

Toutes les recommandations actuelles imposent, à juste titre, une information honnête des patients et de leur famille avant le début de toute intervention thérapeutique. Wasserman et al. présentent les résultats de 270 ITO à l'arachide pratiquées « dans la vraie vie », en pratique privée aux États-Unis [11]. Ils montrent que leurs résultats sont identiques à ceux observés dans les protocoles de recherche. Il est intéressant de s'arrêter sur les informations délivrées aux patients avant de débiter l'ITO à l'arachide. À chaque parent et à chaque enfant, il est précisé que le traitement de l'allergie à l'arachide est l'éviction de l'arachide et l'apprentissage du traitement des réactions pouvant survenir suite à une prise accidentelle. Il est expliqué que l'ITO à l'arachide n'est pas recommandée dans les directives sur la prise en charge des allergies alimentaires. Les informations portent aussi sur le caractère non prouvé du traitement par ITO à l'arachide, l'expérience clinique limitée, l'incertitude des résultats à long terme (désensibilisation par rapport à tolérance), ainsi que sur le risque d'anaphylaxie et d'œsophagite à éosinophiles. Suite à ces données, un document de consentement éclairé est signé. Les précautions de cette information aux patients, publiées en 2019, sont parfaitement justifiées par d'autres publications de fin 2019 qui confirment les incertitudes de l'ITO à l'arachide (cf. infra).

4. ITO et allergie non IgE médiée, un problème à part

Il n'existe pas d'étude sur l'ITO dans les allergies alimentaires non IgE médiées mais uniquement des guides de pratiques pour le LV. Ils ont été initiés par Carina Venter dès 2013 [12], actualisée en 2017 [13], puis 2019 [14]. Nous avons adapté pour la France cette « échelle de lait » [15], puis proposé un guide déjà cité [1].

Au final, dans notre pratique qui a déjà évolué depuis la publication du guide [1], notre attitude est fonction du phénotype.

En cas d'APLV non IgE médiée à forme légère à modérée, formes qui sont les plus fréquentes, le régime d'éviction est maintenu pendant 4 à 6 mois, puis un test de réintroduction peut être proposé pour s'assurer de la guérison. Au préalable, il est nécessaire de vérifier qu'il n'existe pas un passage à une forme IgE médiée. En cas d'apparition d'une sensibilisation, ou d'apparition de manifestations IgE médiées lors d'une prise accidentelle, il faut suivre la démarche de prise en charge d'une allergie IgE médiée. En l'absence de conversion en forme IgE médiée, la réintroduction progressive au domicile est possible après 4 à 6 mois sans signe.

En cas de proctocolite allergique, les mêmes précautions que les formes non IgE médiées légères à modérées doivent être prises avant la réintroduction. La réintroduction progressive au domicile est possible plus rapidement, dès l'âge de 4 mois, ou 2 mois après les premiers symptômes. En cas de récurrence des symptômes digestifs, le régime d'éviction est repris 2–3 mois avant un nouvel essai.

En cas d'entéropathies allergiques aux protéines du lait de vache (PLV) sévères, on attend l'âge de 9–12 mois ou au moins 6 mois de régime d'exclusion (en cas de diagnostic tardif) avant de tenter la réintroduction. Les modalités de cette réintroduction seront précisées au cas par cas, un avis en centre spécialisé est nécessaire. Il peut être discuté un test de provocation par voie orale (TPO), plutôt au lait cuit.

En cas de syndrome d'entérocologie induite par les protéines alimentaires (SEIPA) aux PLV, le régime d'éviction des PLV est le plus souvent maintenu pendant 12 mois. Un TPO au lait cru est alors proposé avec des modalités qui lui sont propres.

Pour les allergies alimentaires non IgE médiées autres que pour le lait de vache, notre attitude est calquée sur celle du lait de vache.

5. ITO au lait cuit dans l'allergie IgE médiée au lait de vache

L'ITO avec le lait cuit dans les allergies IgE médiées a débuté à la suite des travaux de Nowak-Wegrzyn et al. en 2008 [16] puis de nombreuses autres publications ont permis d'affiner la pratique. Tous ces travaux montrent que dans les APLV IgE médiées persistantes au-delà de l'âge habituel de guérison, certains enfants toléraient le lait cuit avant de tolérer le lait cru. En cas de tolérance du lait cuit, prouvée par TPO ou par l'histoire clinique, son introduction accélère la guérison naturelle de l'APLV avec une tolérance pour toutes les formes de lait, crues et cuites. En 2015, Leonard et al. intègrent l'introduction du lait cuit dans le régime des enfants qui le tolèrent. Pour ces auteurs, celle-ci ne présente pas de danger, et accélère l'acquisition de la tolérance pour le lait non cuit [17]. Pour l'ITO au lait cuit nous renvoyons le lecteur au « Guide pratique de la réintroduction des protéines du lait de vache » [1]. Les différentes modalités de réintroductions et d'ITO, en fonction des phénotypes et endotypes, sont précisées.

Une fois la tolérance pour le lait cuit obtenue, le suivi est indispensable. En 2018, le groupe de Robert Wood rapporte le suivi à deux ans d'une ITO au lait cuit. Il présente cette ITO comme « une pratique clinique commune » chez certains patients bien sélectionnés. La majorité des patients ayant bénéficié d'une ITO au lait cuit, y compris ceux qui au début ne toléraient pas le lait cuit lors du TPO initial, ont pu, avec une introduction progressive de lait cuit, consommer du lait plus ou moins cuit. Cependant, les effets indésirables étaient fréquents et une tolérance pour le lait cuit en fin de protocole ne garantit ni la tolérance future du lait cuit, ni des réactions ultérieures, même à des doses précédemment tolérées. Un effet secondaire souligné est l'œsophagite à éosinophiles [18].

6. ITO à l'œuf cuit dans l'allergie IgE médiée à l'œuf

L'équipe de New York a reproduit en 2012 un protocole identique au lait cuit avec l'œuf cuit et montré des résultats comparables [19]. Quand le patient tolère l'œuf cuit, la poursuite de la consommation d'œuf cuit facilite l'acquisition de la tolérance pour des formes d'œuf moins cuit. En 2018, une analyse Cochrane retrouve qu'une introduction progressive de l'œuf sur 1 ou 2 ans chez les patients allergiques à l'œuf facilite l'acquisition de la tolérance. La majorité devient plus tolérante, alors que dans le groupe contrôle seule une minorité devient plus tolérante. Une tolérance complète est acquise chez 50 % du groupe traité contre 10 % dans le groupe éviction. Pour ceux recevant l'ITO, il est noté des effets indésirables, 1/12 nécessitent une injection d'adrénaline. Certains patients arrêtent l'ITO [20].

Chez des patients sélectionnés, il est donc possible de pratiquer une ITO à l'œuf cuit. Il est intéressant de noter qu'au cours de l'ITO, environ 10 % des patients préfèrent revenir à un régime d'exclusion. La tolérance acquise est parfois partielle pour l'aliment, ce qui est souvent bien suffisant pour les patients. La question du maintien des résultats par l'entretien de la consommation ne se pose pas pour des aliments facilement ingérés plusieurs fois par semaine, comme c'est le cas pour l'œuf de poule ou le lait de vache.

Pour débiter une ITO à l'œuf cuit, si les parents ne peuvent pas rapporter un niveau de tolérance pour cet aliment en « vraie vie », un TPO avec l'aliment cuit est indispensable [19]. Ce TPO permet de retenir pour l'ITO avec l'aliment cuit, en dehors du milieu

hospitalier, les patients qui ne réagissent pas à des doses infimes. Il faut aussi écarter des facteurs de risque (comorbidités tel qu'un asthme non contrôlé, antécédent de réactions graves), s'être assuré d'un environnement familial propice à cette proposition et être certain de la capacité de la famille à gérer une réaction allergique (prescription systématique d'un auto-injecteur d'adrénaline). Il n'est pas possible à ce jour de fixer un seuil de test cutané ou d'IgE spécifiques qui permettraient d'éviter la pratique d'un TPO avec l'aliment cuit avant de débiter une ITO avec cet aliment [4]. La probabilité de tolérance de l'œuf cuit lors d'un TPO est au mieux évaluée par l'histoire clinique (prise accidentelle) et le dosage des IgE spécifiques pour l'ovomucoïde (F233) [21]. Comme pour le lait, après évaluation du seuil de tolérance à l'œuf cuit, nous proposons une échelle d'œuf créée par notre diététicienne C. Tressol. Cette échelle prend en considération la quantité d'œuf, mais aussi le degré de cuisson de l'œuf. Certains parents ne souhaitaient pas utiliser des produits industriels. Nous travaillons à une recette de petits sablés avec une quantité d'œuf et un degré de cuisson qui devrait permettre de débiter l'échelle d'œuf pour des petites doses.

7. ITO à l'arachide dans l'allergie IgE médiée

De notre point de vue, c'est l'exemple d'ITO pour laquelle il existe beaucoup d'incertitudes, avec les protocoles et produits actuellement disponibles. Pourtant en France, l'ITO à l'arachide est fortement pratiquée par les allergologues. Lors d'une enquête française effectuée en 2016, 48 praticiens pratiquent l'ITO à l'arachide, le nombre de patients inclus est de 1394 enfants et 128 adultes [22]. Une analyse rétrospective d'ITO à l'arachide est en cours dans 3 centres pédiatriques rompus à l'ITO. Ils ont colligé 375 enfants dans les centres de Reims, Namur et Lyon. L'ITO à l'arachide est donc une pratique non exceptionnelle en France.

7.1. Efficacité et les effets secondaires de l'ITO à l'arachide

Une revue systématique et méta-analyse sur l'efficacité et les effets secondaires de l'ITO à l'arachide a été publiée en 2019 [23]. Les conclusions confirment l'efficacité de l'ITO au prix d'effets secondaires : « Chez les patients allergiques à l'arachide, les protocoles actuels d'ITO augmentent considérablement les réactions anaphylactiques par rapport au régime d'éviction ou au placebo, malgré une efficacité induisant une désensibilisation. Des traitements plus sûrs contre l'allergie à l'arachide et des essais rigoureux contrôlés randomisés évaluant les bénéfices pour le patient sont nécessaires ». Les résultats détaillés de cette revue systématique sont à connaître. Dans les 12 essais retenus (1041 patients ; âge médian de 8,7 ans) l'ITO à l'arachide est plus efficace que le régime d'éviction pour le succès au TPO à l'issue du protocole (RR 12,42). L'ITO, par rapport à un régime d'éviction augmente le risque d'anaphylaxie (RR 3,12) avec utilisation d'adrénaline pendant la phase d'ascension et lors de l'entretien.

Les partisans de l'ITO arachide « à tout va » argumentent que les études réunies sont hétérogènes.

7.2. Âge de début de l'ITO

L'âge de début de l'ITO est à considérer. Brian Vickery intitule un article : « L'immunothérapie orale précoce chez les enfants d'âge préscolaire allergiques à l'arachide est sûre et hautement efficace » [24]. Ainsi, 37 enfants, âgés de 9 à 36 mois, présentant une allergie à l'arachide, confirmée par un TPO en aveugle, ont été randomisés en double insu pour recevoir une ITO à l'arachide à des doses d'entretien de 300 ou 3000 mg/j de protéines d'arachide. Après une période médiane de 29 mois, 29 sur 32 enfants (91 %) qui ont poursuivi le protocole toléraient l'arachide après un arrêt de 4 semaines des prises (*sustained unresponsiveness*), témoin de

l'acquisition d'une tolérance et non d'une simple désensibilisation à moyen terme. Les taux d'IgE spécifiques à l'arachide ont considérablement diminué chez les enfants traités. Les patients bénéficiant d'une ITO arachide étaient 19 fois plus susceptibles de consommer avec succès de l'arachide que des témoins appariés. Les effets secondaires au cours de l'ITO étaient fréquents, mais tous étaient légers à modérés.

Ces résultats préliminaires sur l'effet bénéfique d'une ITO précoce à l'arachide, chez des petits enfants, vont dans le sens d'études sur l'ITO par voie transcutanée et par voie orale avec des gélules d'arachide au contenu précis en allergènes d'arachide. L'ITO à l'arachide est plus efficace chez les sujets jeunes, plus que chez l'adulte [25]. Le succès du traitement par voie épicutanée est plus élevé chez les enfants plus jeunes (âge 4–11 ans vs > 11 ans) [26].

Le problème d'une ITO précoce, voire très précoce, pose le problème de l'acceptation par la famille.

7.3. Dose d'entretien d'arachide

La dose d'entretien d'arachide n'est pas encore fixée. Plus la dose est élevée, plus les effets secondaires sont importants [27]. La question fondamentale est de savoir si on cherche à guérir le patient ou à le protéger des prises accidentelles. Si dans notre enthousiasme initial on espérait une guérison pour tous, à ce jour on s'oriente vers une protection vis-à-vis des prises accidentelles et uniquement chez certains patients avec un endotype « favorable » (cf. infra). L'obtention d'une guérison est parfois possible et heureuse ; elle ne doit pas être pour autant l'objectif principal.

Pour obtenir une protection vis-à-vis des prises accidentelles, une dose d'entretien plus faible est peut-être suffisante. C'est ce que montre l'étude allemande de Blumchen et al. L'ITO arachide à faible dose est évaluée dans cet essai multicentrique à double insu contrôlé par placebo. Au total, 62 enfants âgés de 3 à 17 ans avec une allergie à l'arachide prouvée par TPO sont randomisés pour recevoir une ITO arachide avec une dose d'entretien de 125 à 250 mg de protéines d'arachide ou un placebo. Le critère principal d'évaluation était la proportion d'enfants tolérant 300 mg ou plus de protéines d'arachide lors d'un TPO après 16 mois d'ITO. Ainsi, 23 enfants sur 31 (74,2 %) du groupe actif ont toléré au moins 300 mg de protéine d'arachide au dernier TPO, contre 5 sur 31 (16,1 %) dans le groupe placebo ($p < 0,001$). De plus, 13 sur 31 (41,9 %) enfants du groupe actif versus 1 sur 31 (3,2 %) du groupe placebo ont toléré la dose la plus élevée de 4,5 g de protéine d'arachide au TPO final ($p < 0,001$). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes sur les abandons liés aux effets indésirables ou le nombre, la gravité et le traitement des effets indésirables objectifs. Dans le groupe ITO, il est observé des modifications immunologiques en faveur de l'acquisition d'une tolérance. Dans le groupe ITO, la qualité de vie s'améliore [28].

Une ITO à faible dose arachide apparaît donc comme une option de traitement prometteuse, efficace et sans danger pour les enfants allergiques aux arachides, entraînant une amélioration de la qualité de vie, un faible taux d'effets secondaires et des modifications immunologiques montrant un développement de la tolérance. À noter que les auteurs parlent de petite dose d'arachide pour 300 mg de protéines d'arachide, ce qui correspond à 1200 mg d'arachide pilée, soit une arachide.

7.4. Chez qui proposer une ITO arachide

Une question majeure est chez qui proposer une ITO arachide. L'ITO a d'autant plus de chance d'être tolérée que l'enfant est jeune, n'a pas d'asthme, n'a pas présenté de réaction anaphylactique suite à la consommation de l'aliment, et que sa sensibilisation IgE évaluée par tests cutanés et IgE spécifiques est faible [27]. Dans l'endotypage prédictif du succès d'une ITO, d'autres paramètres

sont à considérer. Tsai et al. ont mesuré longitudinalement, avant, pendant et après une ITO arachide à double insu, randomisée, contre placebo, l'activation des basophiles dans le sang total ex vivo en réponse à une stimulation par l'arachide. Ils mesurent aussi les IgE et IgG4 spécifiques à l'arachide [29]. Il est comparé la réactivité des basophiles et les immunoglobulines spécifiques à l'arachide entre les patients cliniquement réactifs et ceux devenus tolérants lors du TPO final. L'ITO arachide diminue significativement l'activation des basophiles, les IgE Ara h 1, Ara h 2 et Ara h 3, ainsi que le rapport IgE spécifique arachide/IgE totales, mais a augmenté le taux d'IgG4/IgE spécifiques. Les participants de cette étude qui sont redevenus réactifs à 4 g d'arachide après 13 semaines d'arrêt de prise d'arachide (donc qui étaient désensibilisés mais non tolérants) ont une activation ex vivo des basophiles induite par l'arachide plus élevée et des IgE spécifiques à l'arachide et un rapport IgE spécifiques/IgE totales plus élevées, mais un taux d'IgG4/IgE spécifiques plus faible. Les participants débutant dans l'étude avec une faible réactivité des basophiles étaient plus susceptibles de réussir le traitement. Une suppression substantielle de l'activation des basophiles était nécessaire pour maintenir la tolérance clinique à long terme après l'arrêt de la prise d'arachide.

La biologie devrait aider à prévoir les résultats du traitement et anticiper sur le résultat de l'ITO en termes de désensibilisation transitoire ou acquisition de la tolérance. Donc à mieux cibler les patients pouvant bénéficier d'une ITO arachide.

7.5. Quelle durée d'ITO

Une question majeure est pendant combien de temps faut-il poursuivre la prise quotidienne d'arachide, et à quelle dose. Dans une étude de méthodologie exemplaire (152 patients, allergiques à moins de 500 mg de protéines d'arachide, prouvé par un TPO en double aveugle, l'ITO se fait dans une étude randomisée en double aveugle contre placebo ; l'analyse statistique est aussi en aveugle ! L'ITO à l'arachide est efficace aux prix d'effets secondaires [30]. Après 24 mois, chez les participants qui ont reçu des quantités croissantes d'arachide, 83 % passent le TPO arachide à 4000 mg de protéines d'arachide sans réaction contre que seulement 4 % dans le groupe placebo. Les patients sous ITO qui ont réussi le TPO ont ensuite été randomisés pour recevoir soit un placebo, soit une dose quotidienne de 300 mg de protéines d'arachide. Un an plus tard, uniquement 37 % des patients recevant 300 mg de protéines d'arachide tolèrent 4000 mg de protéines d'arachide contre 13 % du groupe placebo. Les marqueurs biologiques (IgE spécifiques, IgG4, test d'activation des basophiles) en cours d'ITO permettent de prévoir les patients qui vont maintenir leur tolérance.

Il est donc possible de désensibiliser les personnes allergiques à l'arachide à 4000 mg de protéines d'arachide, avec un bon taux de succès, mais l'abandon, voire la réduction à 300 mg par jour de protéines d'arachide, s'accompagne souvent d'une nouvelle réactivité à des doses élevées d'arachide.

L'ITO arachide entraîne donc le plus souvent une désensibilisation sans acquisition de tolérance. Le patient devra consommer à vie plusieurs fois par semaine de l'arachide. Il doit en être informé.

De notre point de vue, l'ITO à l'arachide pose de nombreuses questions et ne peut pas être banalisée. Les ITO aux fruits à coques posent les mêmes problèmes, sauf peut-être celle à la noisette cuite qui partage des points communs avec l'ITO au lait ou à l'œuf cuit [31,32].

8. ITO au blé dans l'allergie IgE médiée

Dans notre pratique, l'ITO au blé pose assez peu de problèmes quand la dose réactogène est élevée. Quand l'enfant réagit à des

doses infimes, voire à la simple vapeur de cuisson des pâtes, l'ITO s'accompagne de nombreux accidents. Quand cela a été possible, nous avons pratiqué des ITO sous omalizumab avec succès. L'espacement des injections s'est accompagné d'une moins bonne tolérance du blé. Une étude récente contrôlée montre que l'ITO au blé induit une désensibilisation chez environ la moitié des sujets après un an de traitement. Deux ans d'ITO à faible dose (1 à 2 tranches de pain par jour) a entraîné une désensibilisation chez 30 % des enfants. Au final, 13 % des enfants et jeunes adultes ont acquis une tolérance vraie pour le blé [33].

9. ITO aux fruits

Devant la demande d'adolescents désirant consommer des fruits crus alors qu'ils présentent un syndrome d'allergie pollen-aliment, nous pratiquons sur les traces de Xavier Van der Brempt et de Michel Bouvier des ITO à la pomme. Le début se fait en hôpital de jour si la réaction est plus importante qu'un syndrome oral, sinon en ville avec une progression à domicile. Cette pratique n'a pas été validée par des essais contrôlés. Une série de plus de 100 ITO pomme devrait être publiée prochainement par X. Van der Brempt.

10. ITO sous omalizumab

L'ITO sous omalizumab est rapporté dans des petites séries. Dans notre pratique, quand l'omalizumab est indiqué pour la pathologie asthmatique (et une fois les signes respiratoires contrôlés sous cette biothérapie), il permet aussi d'introduire des aliments responsables d'allergie alimentaire. Toutefois, l'espacement des injections s'accompagne souvent d'une reprise des signes d'allergie alimentaire. À partir de leur expérience dans la vie réelle, Fiocchi et al. posent la question de l'introduction de l'omalizumab dans la prise en charge de l'allergie alimentaire [34]. Comme le fait remarquer Vickery, « aussi importantes que soient les données du monde réel, le changement de pratique nécessite plus que de l'expérience clinique. Nous devons tester des hypothèses avec des essais cliniques contrôlés randomisés de puissance suffisante et rigoureusement conduits afin de minimiser les biais et de générer des données de haute qualité qui devraient guider l'adoption et la mise en œuvre de nouveaux traitements. Les patients souffrant d'allergies alimentaires ne méritent pas moins que cela » [35].

L'intérêt de l'omalizumab chez les poly-allergiques alimentaires est probable, surtout pour éviter les réactions sévères lors des prises accidentelles. Une étude vient de démarrer : OUtMATCH pour Omalizumab as Monotherapy and as Adjunct Therapy to Multi-Allergen Oral Immunotherapy in Food Allergic Children and Adults (communiqué NIH 1 août 2019). Elle testera la capacité d'injections mensuelles ou hebdomadaires d'omalizumab, seul ou associé à une immunothérapie orale multi-allergènes, d'augmenter la capacité d'une personne à tolérer les aliments auxquels elle est allergique. L'ITO se fera avec des petites quantités de plusieurs allergènes en augmentant progressivement les doses dans un environnement contrôlé. Le but est de voir si les schémas thérapeutiques testés aident à prévenir les réactions allergiques à de petites quantités d'aliments qui peuvent être consommés de manière non intentionnelle, atténuant ainsi le danger de réaction mettant la vie en danger des personnes souffrant d'allergies alimentaires multiples. Dix sites cliniques à travers les États-Unis sont impliqués. L'étude vise à recruter 225 participants âgés de 2 à moins de 56 ans présentant une allergie à l'arachide et au moins deux autres aliments, tels que le lait de vache, le blanc d'œuf, le blé, la noix de cajou, la noisette ou la noix.

11. Notre pratique dans les allergies IgE médiées

Le lecteur aura compris qu'une pratique raisonnée de l'ITO ne concerne pour nous que certains patients, après phénotypage et endotypage de leur allergie alimentaire.

Cette ITO, quand elle est proposée, n'est jamais une urgence. L'évaluation clinique de l'allergie alimentaire, de l'environnement familial, du bilan biologique, permet au mieux de fixer le moment idéal. Ce temps de surveillance est utilisé pour compléter, renforcer l'éducation en allergie alimentaire. La gestion d'une anaphylaxie doit être parfaitement maîtrisée. Ce délai laisse aussi le temps à l'enfant et sa famille de réfléchir à l'acceptation des contraintes ; une feuille d'explications sur le déroulement de l'ITO avec les problématiques qu'elle pose et les incidents et accidents possibles est remise. Il est important de prévenir les patients des effets secondaires, surtout locaux. En indiquant aux familles que les effets secondaires locaux mineurs potentiels peuvent être vus comme un signe d'efficacité de l'ITO, cela diminue l'anxiété des patients et de leurs familles et améliore le vécu de l'ITO [36]. Cette période de suivi, avant d'envisager l'ITO, nous permet de mieux connaître l'enfant et sa famille et d'évaluer s'ils seront des « bons candidats » à l'ITO. Si un enfant présente un épisode anaphylactique et que celui-ci n'a pas été géré de manière optimale, nous renforcerons l'éducation avant de discuter une ITO. Durant cette période de suivi, des prises accidentelles nous fournissent parfois des indications sur la dose seuil permettant d'éviter un TPO initial. L'apprentissage des cofacteurs est également essentiel.

Nous pratiquons quotidiennement des ITO pour le lait cuit et l'œuf cuit. Nous les débutons régulièrement à un âge plus précoce que ne le conseillent les recommandations Européennes [9]. L'entretien de la consommation est aisé pour ces aliments ubiquitaires, facilement ingérés plusieurs fois par semaine. Ces deux ITO nécessitent, comme pour toute ITO, un suivi prolongé en raison des effets secondaires tardifs comme l'œsophagite à éosinophiles, ou dans le cas du lait de vache la guérison de l'allergie au lait de vache mais la persistance de l'allergie au lait de chèvre ou de brebis [15]. Les suivis prolongés montrent que pour ces aliments, après une phase de consommation significative de lait et d'œuf, le patient trouve un seuil de consommation qui lui permet d'avoir une vie sociale « facile ». Ce seuil est toujours inférieur à celui atteint lors de la phase initiale. Il existe néanmoins de vraie guérison avec une consommation importante de l'aliment pour lequel une ITO a été pratiquée.

Quand il existe une demande forte des enfants et parents, nous proposons des ITO pour la noisette cuite après TPO [31]. L'enthousiasme des enfants et famille pour cette ITO est souvent transitoire. Après une phase de consommation régulière de noisette cuite, celle-ci diminue, voire s'arrête.

Pour l'arachide, nous pensons qu'il existe trop d'incertitudes actuellement pour généraliser cette pratique. Il faut progresser dans l'endotypage des patients (malheureusement le test d'activation des basophiles n'est pas accessible en pratique courante). Quand, lors d'un TPO, le patient réagit à une dose significative d'arachide, nous proposons actuellement de maintenir le niveau de tolérance acquis en débutant à la maison avec le dixième de la dose réactogène, puis en augmentant progressivement au domicile. Le principal écueil est le dégoût de l'enfant pour l'arachide, qui dans environ 50 % des cas, arrête la consommation. Nous essayons de trouver des présentations variées d'arachide, mais le choix est limité. Parfois, l'appréhension de consommation régulière est plus importante que la peur d'un éventuel accident lors d'un régime d'éviction strict... Pour certains patients l'ITO à l'arachide est un vrai succès, avec acquisition d'une tolérance. Dans cette situation, nous avons tendance à penser que l'ITO n'a pu qu'accélérer une guérison qui serait survenue.

Pour les fruits crus en cas de syndrome d'allergie pollen-aliment, nous proposons l'ITO pomme aux adolescents motivés.

Pour les autres aliments, tout dépend de la demande des patients.

12. Conclusion

L'ITO a bouleversé notre pratique de l'allergie alimentaire. En dehors du lait et de l'œuf cuit où il est difficile de ne pas envisager avec la famille une ITO, nous avons, pour les autres ITO beaucoup évolué dans notre pratique. Dans une phase initiale, nous étions tellement heureux d'avoir un nouvel outil thérapeutique, que nous le proposons largement. À ce jour, nous essayons de susciter la demande des patients ou l'attendons. Nous pratiquons tout simplement la médecine centrée sur le patient... et non sur le médecin.

Dans tous les cas, vu les recommandations actuelles, l'ITO est toujours sous l'entière responsabilité du médecin prescripteur, pour un patient bien informé.

Déclaration de liens d'intérêts

E. Bidat : détention d'actions AIMT.

G. Benoist déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Bidat E, Deschildre A, Lemoine A, Benoist G, Valleteau de Mouillac, Tressol C, et al. Allergie aux protéines du lait de vache : guide pratique de la réintroduction des protéines du lait de vache : quand, comment réintroduire. *Rev Fr Allergol* 2019;59:41-53.
- [2] Pajno G, Castagnoli R, Muraro A, Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: there is a measure in everything to proper proportion of therapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:415-22.
- [3] Brożek JL, Terracciano L, Hsu J, et al. Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2012;42:363-74.
- [4] Bidat É. Allergie alimentaire : l'immunothérapie, un changement dans le paradigme du traitement. *MT pédiatrie* 2017;20:129-35.
- [5] Reier-Nilsen T, Carlsen KCL, Michelsen MM, Drottning S, Carlsen KH, Zhang C, et al. Parent and child perception of quality of life in a randomized controlled peanut oral immunotherapy trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:638-45.
- [6] Rigbi NE, Goldberg MR, Levy MB, Nachshon L, Golobov K, Elizur A. Changes in patient quality of life during oral immunotherapy for food allergy. *Allergy* 2017;72:1883-90.
- [7] Epstein-Rigbi N, Goldberg M, Levy MB, Nachshon L, Elizur A. Quality of life of food-allergic patients before, during, and after oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:429-36.
- [8] Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:556-68.
- [9] Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2018;73:799-815.
- [10] Bidat E, Deschildre A, Lemoine A, Benoist G, Valleteau de Mouillac, Tressol C, et al. Allergie aux protéines du lait de vache : guide pratique de la réintroduction des protéines du lait de vache : quand, comment réintroduire. *Perfectionnement en pédiatrie* 2019;2:10-21.
- [11] Wasserman R, Hague AR, Pence DM, Sugerman RW, et al. Real-world experience with peanut oral immunotherapy: lessons learned from 270 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:418-26.
- [12] Venter C, Brown T, Shah N, et al. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy - a UK primary care practical guide. *Clin Transl Allergy* 2013;3:23. <http://dx.doi.org/10.1186/2045-7022-3-23>.
- [13] Venter C, Brown T, Meyer R, et al. Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: iMAP-an international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline. *Clin Transl Allergy* 2017;7:26. <http://dx.doi.org/10.1186/s13601-017-0162-y>.
- [14] Fox A, Brown T, Walsh J, Venter C, Meyer R, Nowak-Węgrzyn A, et al. An update to the Milk Allergy in Primary Care guideline. *Clin Transl Allergy* 2019;9:40. <http://dx.doi.org/10.1186/s13601-019-0281-8> [eCollection 2019].
- [15] Bidat É, Tressol C, Benoist G, Feuillet-Dassonval C. Immunothérapie orale au lait de vache cuit, aspects pratiques. *Revue française d'allergologie* 2016;56:372-7.
- [16] Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:342-7.
- [17] Leonard SA, Caubet JC, Kim JS, Groetch M, Nowak-Węgrzyn A. Baked milk- and egg-containing diet in the management of milk and egg allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:13-23.

- [18] Dunlop JH, Keet CA, Mudd K, Wood RA. Long-term follow-up after baked milk introduction. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1699–704.
- [19] Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:473–80.
- [20] Romantsik O, Tosca MA, Zappettini S, Calevo MG. Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018.
- [21] Takahashi K, Yanagida N, Sato S, Ebisawa M. Predictive power of ovomucoid and egg white specific IgE in heated egg oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:2115–7.
- [22] Villard-Truc F, Gomez SA, Sabouraud-Leclerc D. 12^e Congrès Francophone d'allergologie. 2017.
- [23] Chu DK, Wood RA, French S, Fiocchi A, Jordana M, Waserman S, et al. Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Lancet* 2019;393:2222–32.
- [24] Vickery BP, Berglund JP, Burk CM, Fine JP, Kim EH, Kim JI, et al. Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:173–81.
- [25] Group of Clinical Investigators PALISADE, Vickery BP, Vereda A, Casale TB, Beyer K, et al. AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy (PALISSADE). *N Engl J Med* 2018;379:1991–2001.
- [26] Jones SM, Sicherer SH, Burks AW, Leung DY, Lindblad RW, Dawson P, et al. Consortium of food allergy research: epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1242–52.
- [27] Blumchen K, Eiwegger T. Oral peanut immunotherapy. How much is too much? How much is enough? *Allergy* 2019;74:220–2.
- [28] Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F, Gruebl A. Efficacy, safety, and quality of life in a multicenter, randomized placebo-controlled trial of low-dose peanut oral immunotherapy in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:479–91.
- [29] Tsai M, Mukai K, Chinthrajah RS, Nadeau K. Sustained Successful Peanut Oral Immunotherapy Associated with Low Basophil Activation and Peanut-Specific IgE. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020.
- [30] Chinthrajah RS, Purington N, Andorf S, Long A, O'Laughlin KL, Lyu SC, et al. Sustained outcomes in oral immunotherapy for peanut allergy (POISED study): a large, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet* 2019;394:1437–49.
- [31] Dieme A, Tressol C, Bidat E, Feuillet-Dassonval C, Benoist G. Test de provocation orale (TPO) à la noisette cuite en pratique chez l'enfant. *Rev Fr Allergol* 2019;59:83–9.
- [32] Moraly T, Pelletier de Chambure D, Verdun S, Preda C, Seynave M, Vilain A-C, et al. Oral immunotherapy for hazelnut allergy : a single-center retrospective study on 100 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019 [In press].
- [33] Nowak-Węgrzyn A, Wood RA, Nadeau KC, Pongracic JA, Henning AK, Lindblad RW, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of vital wheat gluten oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:651–61.
- [34] Fiocchi A, Artesani MC, Riccardi C, Mennini M, Pecora V, Fierro V, et al. Impact of Omalizumab on Food Allergy in Patients Treated for Asthma: A Real-Life Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1901–9.
- [35] Vickery B. Can Omalizumab Monotherapy Benefit Real-World Food Allergy Patients? Lessons From an Observational Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1910–1.
- [36] Howe LC, Leibowitz KA, Perry MA, et al. Changing Patient Mindsets about NoneLife-Threatening Symptoms During Oral Immunotherapy: A Randomized Clinical Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1550–9.