

Où et comment induire la tolérance chez l'enfant allergique alimentaire à l'arachide ?

Where and how to induce tolerance in a peanut allergic child?

C. Delebarre Sauvage^{*}, A.-C. Vilain

*Service d'allergologie et d'éducation thérapeutique, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, GHICL,
BP 387, 59020 Lille cedex, France*

Disponible sur Internet le 18 février 2014

Résumé

La tolérance orale en allergie alimentaire semble aujourd'hui présenter un intérêt croissant dans l'allergie à l'arachide. L'omniprésence de cette légumineuse, la difficulté de réalisation d'un régime d'éviction efficace, les répercussions importantes sur la qualité de vie, et sa responsabilité dans les réactions anaphylactiques sévères, confirment la nécessité du recours à la tolérance orale à l'arachide. L'immunothérapie peut être mise en place dès le plus jeune âge, de préférence par voie orale lente pour tout enfant allergique prouvé et motivé. Elle permet de proposer une alternative thérapeutique au régime d'éviction, en faveur d'une bonne évolution clinique, sociale, psychologique.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie alimentaire ; Arachide ; Tolérance orale ; Immunothérapie orale ; Qualité de vie

Abstract

Oral tolerance now appears to be of growing interest in the treatment of patients allergic to peanuts. The widespread presence of this vegetable, the difficulty of achieving avoidance effectively, the dramatic consequences on the patient's quality of life and its responsibility in causing severe anaphylactic reactions confirm the need to resort to oral immunotherapy. Peanut oral immunotherapy aimed at tolerance can be initiated in very young children, with a preference for a slow progressive schedule in all motivated children with proven peanut allergy. It can be proposed as an alternative to peanut avoidance, with the possibility of a good clinical, social and psychological evolution.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Peanut allergy; Oral immunotherapy; Tolerance; Quality of life

1. Introduction

L'immunothérapie orale (ITO) aux aliments fait l'objet d'un intérêt croissant en raison de l'augmentation de la prévalence des allergies alimentaires et des résultats peu satisfaisants obtenus par les régimes d'éviction. L'éviction stricte est incriminée dans l'augmentation de la réactivité clinique, se traduisant par une sévérité accrue ou par un abaissement du seuil de réactivité. Les récentes publications décrivent des protocoles d'induction de tolérance orale à de nombreux

aliments comme le lait, l'œuf, l'arachide ainsi que quelques-uns aux fruits à coque [1].

2. L'allergie à l'arachide

L'arachide, *Arachis hypogaea*, appartient à la famille des Fabacées ou Légumineuses, comme le soja, le pois, le pois chiche, la lentille, la fève, le haricot, le lupin. Cette famille est riche en protéines et en glucides. L'arachide et le soja se distinguent par leur forte teneur en lipides, doit on y voir un lien avec un potentiel allergénique majoré ? La distribution géographique de l'allergie aux légumineuses est le reflet des habitudes alimentaires internationales : on retrouve plus particulièrement l'arachide dans les pays industrialisés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : sauvage.christine@ghicl.net (C. Delebarre Sauvage).

La prévalence de l'allergie à l'arachide en France est estimée entre 0,3 % et 0,75 %, elle est moindre qu'au Royaume-Uni, États-Unis et Canada, où elle atteint 1 % à 1,5 % [2].

3. Les allergènes de l'arachide

Ils sont composés de deux grands groupes aux propriétés physico-chimiques différentes :

- les protéines de stockage : 70 à 80 % des protéines totales :
 - les prolamines : albumines 2S (r Ara h 2, r Ara h 6, r Ara h 7) ; protéines de transfert des lipides (r Ara h 9) ; alpha-amylases/inhibiteurs de protéases. Elles possèdent une structure 3D riche en hélices alpha donc très compacte, résistante à la chaleur et à la digestion,
 - les cupines : vicilines (globulines 7s : r Ara h 1) et légumineuses (globulines 11S : r Ara h 3). Elles possèdent une structure 3D formant un tonneau très résistant à la chaleur et à la digestion ;
- les homologues des pollens : PR-10 (r Ara h 8, homologue r Bet v 1) et profilines (r Ara h 5, homologue r Bet v 2). Ils sont peu stables à la chaleur et à la digestion, souvent responsables du syndrome oral [3–7].

Les épitopes incriminés dans l'allergie clinique à l'arachide et présentant un intérêt diagnostique se regroupent de la façon suivante :

- Ara h 1 + Ara h 2 + Ara h 3 : sensibilité à 98 %, spécificité à 75 % ;
- Ara h 2 + Ara h 6 : sensibilité à 98 %, spécificité à 85 % ;
- Ara h 9 : sensibilité à 60 % en Espagne ;
- Ara h 7 : albumines 2S comme Ara h 2 et Ara h 6 responsables des réactions croisées sévères avec les autres fruits à coque et légumineuses ;
- Ara h 10, Ara h 11 (oléosine), Ara h 5 (profiline) dont l'implication clinique semble modérée [3–8].

Le diagnostic repose, comme pour les autres allergènes, sur la pertinence de l'histoire clinique, le prick-test à l'aliment natif, le dosage des IgE spécifiques et des recombinants, et surtout le test de provocation par voie orale (TPO) pour déterminer le seuil de réactivité, base de l'induction de tolérance mise en place une fois la sensibilisation différenciée de l'allergie.

Si la guérison naturelle est admise pour le lait (80 % à 4 ans) et l'œuf (68 % à 16 ans), 9 à 10 % pour les fruits à coque, la guérison naturelle de l'allergie à l'arachide est observée dans 10 à 20 % des cas [9].

4. L'induction de tolérance

4.1. Indication

4.1.1. Pourquoi mettre en place un protocole de tolérance à l'arachide ?

Les régimes d'éviction sont difficiles à suivre et contraignant pour le patient allergique et son entourage. D'une part,

ils peuvent avoir des répercussions sur la vie sociale en limitant le choix des aliments. D'autre part, en empêchant l'acquisition d'une tolérance, l'éviction peut aggraver l'allergie en abaissant le seuil de réactivité et en majorant les manifestations cliniques lors d'une réintroduction accidentelle [9]. De plus, malgré une amélioration de l'étiquetage, 27 % des enfants concernés ne savent pas identifier l'arachide ou les fruits à coque auxquels ils sont allergiques [10].

La mise en place d'une ITO permet de proposer une alternative thérapeutique au régime d'éviction, en faveur d'une bonne évolution clinique, sociale, psychologique.

4.1.2. À qui s'adresse l'induction de tolérance ?

La mise en place d'un protocole de tolérance à l'arachide s'adresse aux enfants et aux adultes dont l'allergie est persistante et prouvée par TPO. Compte tenu des contraintes imposées par le protocole, le patient doit être informé et motivé ce qui est souvent le cas devant la gravité de la symptomatologie, l'omniprésence et la grande variété des produits contenant de l'arachide. Toutefois, l'induction de tolérance reste une pratique à risque qui doit être menée par des équipes expérimentées et ne s'adresse qu'à des patients informés. L'immunothérapie peut être démarrée très tôt car elle donne de meilleurs résultats chez les jeunes enfants [9]. Pour l'arachide, elle sera débutée en général après le lait et l'œuf, donc à partir de 4 ans. L'ITO sera cependant réservée aux enfants ayant un asthme équilibré et indemne de choc anaphylactique.

4.2. Mécanismes et conduite pratique

4.2.1. Par quel mécanisme fondamental semble agir un protocole de tolérance ?

L'arachide, l'œuf et le lait ont fait l'objet d'études concernant les mécanismes d'activation cellulaire mis en place dans les protocoles d'induction. Les différents auteurs s'accordent pour mettre en évidence :

- l'apparition de cellules T Régulatrices, de lymphocytes T CD4+ CD 25+ Foxp3+, ainsi qu'une baisse de l'activation des basophiles, une synthèse d'IL-10, de TNF α , de TGF β essentiellement au cours des 12 premiers mois de l'ITO ;
- plus précisément une bascule TH1/TH2 en faveur de TH1 avec augmentation du profil cytokinique TH1 (IL-10) dès 6 mois ;
- baisse du test d'activation des basophiles (TAB) à partir de 6 mois à 1 an [9] ;
- augmentation des IgG4 à partir de 6 mois [11] ;
- réduction des cytokines Th2 et augmentation des IgG4 spécifiques [12] ;
- TAB/arachide réduit 4 mois, réduction des basophiles CD63+ [13].

Une étude présentée lors du Congrès francophone d'allergologie (CFA) 2013 sur 6 mois d'ITO à l'arachide et aux fruits à coque comparant les enfants atopiques bénéficiant de cette ITO et les enfants atopiques en éviction, met en évidence une bascule TH1/TH2 en faveur de TH1 par le biais d'une augmentation significative de la cytokine IL-10 mais

ne semble pas mettre en évidence de baisse du TAB à 6 mois [14,15].

4.2.2. Comment mettre en place un protocole de tolérance à l'arachide ?

La voie orale sera préférée parmi les voies suivantes :

- la voie sous-cutanée a été abandonnée en raison de sa dangerosité ;
- la voie épicutanée étudiée par l'équipe parisienne du Pr Dupont est en attente de résultat final chez l'enfant ;
- la voie sublinguale a été décrite. Ses résultats semblent éphémères, cependant elle peut constituer la première phase d'une induction de tolérance avant la phase orale [13] ;
- la voie orale a été étudiée de 2 façons : le rush qui apporte des résultats instables, à haut risque anaphylactique sera déconseillé au profit d'une méthode plus lente jugée plus sécuritaire [9,12].

Sur un plan pratique, l'ITO est mise en place après la détermination du seuil de réactivité par TPO en milieu hospitalier, de préférence en double insu contre placebo.

Une première phase dite phase d'induction (ou phase d'escalade) permet d'atteindre une dose optimale et peut durer plusieurs mois. La dose d'induction est variable selon les équipes de 1/100^e à 1/10^e de la dose réactogène. Dans notre expérience lilloise, l'escalade est personnalisée : la dose d'induction commence à 1/10^e de la dose réactogène, augmente de façon progressive à domicile pendant 6 mois sans jamais dépasser la dose réactogène déterminée lors du TPO, ce qui permet de garantir une sécurité même pour les patients les plus sévères. Un TPO est à nouveau réalisé en milieu hospitalier à 6 mois pour réévaluer le seuil de réactivité et adapter le protocole. Les résultats sont les suivants : 98,5 % des patients sont améliorés, dont 65 % d'entre eux ont doublé leur seuil réactogène entre les 2 TPO de façon significative ($p < 0,001$) avec un score de sévérité significativement diminué lors du 2^e TPO ($p < 0,0015$) [16].

L'équipe du Pr Moneret-Vautrin a, quant à elle, obtenu un résultat de 92 % d'efficacité globale avec une escalade standardisée de 10 mg à 4000 mg sur 17 à 34 semaines selon la sévérité clinique initiale [11].

La deuxième phase est une phase de maintien dont le but est de maintenir l'acquisition de la « tolérance ». Elle peut durer de quelques mois à quelques années et l'objectif à atteindre est la tolérance ou, faute de mieux, à la désensibilisation :

- la désensibilisation est une diminution de la réactivité nécessitant une consommation régulière de l'aliment ;
- la tolérance est une guérison vraie persistante après arrêt de la phase de maintien [11].

4.2.3. Avec quels produits réaliser un protocole d'induction de tolérance ?

Les protocoles de tolérance à l'arachide, sont réalisés avec de l'arachide mixée, que l'on trouve facilement dans le commerce. Certaines équipes, à l'initiative de celle de

Saint-Vincent-de-Paul à Lille ont pris le parti d'utiliser des produits industriels afin d'être au plus proche de la réalité [11,16].

4.2.4. Quels sont les précautions à prendre ?

Hormis les précautions inhérentes au TPO, le patient doit lui aussi être informé et adhérer à un ensemble de bonnes conduites à respecter à domicile lors de la prise du protocole. Les réactions surviennent essentiellement lorsqu'il y a des facteurs favorisant associés : maladie infectieuse, médicaments à l'origine d'une rupture de tolérance (anti-inflammatoires, certains antibiotiques, certains antalgiques), alcool, effort physique intense (4 heures), stress intense, pic pollinique exceptionnel pour les allergiques aux pollens, températures extrêmes : chaleur intense (sauna, exposition solaire prolongée) et froid intense, états inflammatoires de la cavité buccale, menstruations, anti-reflux, inhibiteur de la pompe à protons.

4.2.5. Quelles sont les difficultés rencontrées par le patient lors du protocole de tolérance ?

Un syndrome oral absent lors du TPO initial est souvent constaté à domicile, ce qui diminue l'observance. Dans l'étude lilloise, 35,8 % des patients ont présenté des effets secondaires minimes lors de l'acquisition de la tolérance orale [16] et 36,8 à 53,1 % dans l'étude du Pr Moneret-Vautrin. Le dégoût pour l'aliment est également une des principales difficultés rencontrées lors des protocoles de tolérance, ainsi que la lassitude, source de démotivation et les erreurs techniques (gobage, encapsulage...).

4.2.6. Immunothérapie orale (ITO) et réactions croisées ?

L'allergie à l'arachide peut être isolée, ou croisées avec une autre légumineuse ou à un fruit à coque par communauté botanique et/ou biochimique, ce qui peut représenter un intérêt diagnostique voire thérapeutique comme étudié pour les fruits à coque [17].

5. Conclusion

La mise en place d'un protocole d'induction de tolérance orale à l'arachide est désormais possible car de nombreux paramètres sont aujourd'hui maîtrisés : conduite à tenir, facteurs favorisant, suivi du patients. Mais d'autres paramètres sont encore inconnus, notamment le devenir de ces patients à long terme et le temps nécessaire pour arriver à une tolérance. La mise en place d'une induction de tolérance orale doit être menées par des équipes expérimentées et nécessite une complète adhésion du patient. Afin d'obtenir la meilleure observance de la part du patient, la mise en place de l'induction de tolérance doit être accompagnée d'une éducation thérapeutique adaptée et performante.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Moneret-Vautrin DA. Immunothérapie sublinguale et orale de l'allergie alimentaire : effets cliniques et signification des modifications immunologiques. *Rev Fr Allergol* 2011;51:286–94.
- [2] Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Allergo-Vigilance Network. Prevalence of peanut sensitization in population of 4737 subjects: an Allergo-Vigilance Network enquiry carried out in 2002. *Allerg Immunol* 2005;37:54–7.
- [3] Vereda A, Andrae DA, Lin J, Shreffler WG, Ibañez MD, Cuesta-Herranz J, et al. Identification of IgE sequential epitopes of lentil (Len c 1) by means of peptide microarray immunoassay. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(3):596–601.
- [4] Codreanu F, Collignon O, Roitel O, Thouvenot B, Sauvage C, Vilain AC, et al. A novel immunoassay using recombinant allergens simplifies peanut allergy diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154(3):216–26.
- [5] Chiang WC, Pons L, Kidon MI, Liew WK, Goh A, Wesley Burks A. Serological and clinical characteristics of children with peanut sensitization in an Asian community. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:429–38.
- [6] Cuadrado C, Cabanillas B, Pedrosa MM, Muzquiz M, Haddad J, Allaf K, et al. Effect of instant controlled pressure drop on IgE antibody reactivity to peanut, lentil, chickpea and soybean proteins. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156(4):397–404.
- [7] Cabanillas B, Pedrosa MM, Rodríguez J, González A, Muzquiz M, Cuadrado C, et al. Effects of enzymatic hydrolysis on lentil allergenicity. *Mol Nutr Food Res* 2010;54(9):1266–72.
- [8] Breiteneder H, Radauer C. A classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(5):821–30.
- [9] Morisset M. Immunothérapie orale et allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol* 2011;51:295–300.
- [10] Ferdman RM, Church JA. Mixed-up nuts: identification of peanuts and tree nuts by children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97(1):73–7.
- [11] Moneret-Vautrin DA, Petit N, Parisot L, Dumont P, Morisset M, Beaudouin E, et al. Efficacité et sécurité des protocoles de tolérance à l'arachide (immunothérapie orale). Étude pilote sur 51 patients. *Rev Fr Allergol* 2010;50:434–42.
- [12] Blümchen K, Ulbricht H, Staden U, Dobberstein K, Beschoner J, de Oliveira LC, et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(1):83–91.
- [13] Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanuts oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(2):292–300.
- [14] Deckmyn B, Iliescu C, Kalach N, Castelain M, Sauvage C, Cousin MO, et al. Réorientation du profil cytokinique lors d'un protocole d'induction de tolérance orale comparé à l'éviction allergénique dans l'allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol* 2013;53:359.
- [15] Iliescu C, Decoster A, Deckmyn B, Kalach N, De Jardin P, Demilly M, et al. Comparaison de l'activation des polynucléaires basophiles activés dans l'allergie alimentaire au cours d'un protocole d'induction de tolérance orale ou d'éviction allergénique par rapport aux enfants non allergiques. *Rev Fr Allergol* 2013;53:360.
- [16] Iliescu C, Sauvage C, Decoster A, Preda C, Castelain MC. L'enfant allergique à l'arachide : une approche thérapeutique personnalisée. *Rev Fr Allergol* 2013;53:3–8.
- [17] Kulis M, Li Y, Lane H, Pons L, Burks W. Single-tree nut immunotherapy attenuates allergic reactions in mice with hypersensitivity to multiple tree nuts. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(1):81–8.