

Mises au point interactives – Allergologie pédiatrique



**G. POUESSEL^{1, 2},
C. MIAUX¹**

¹ Service de pédiatrie, Pavillon médicochirurgical de pédiatrie, ROUBAIX, ² Unité de pneumologie et allergologie pédiatriques, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU Lille et Université Lille2, LILLE.

L'immunothérapie orale (ITO) est une approche prometteuse dans la prise en charge des allergies alimentaires (AA). Elle est désormais largement pratiquée par les allergologues dans certains pays, dont la France, même si sa pratique doit être encadrée par des allergologues experts et que de nombreuses questions restent non résolues.

■ Pourquoi envisager une ITO ?

Les AA sont fréquentes (4 à 8 % des enfants) et les réactions anaphylactiques alimentaires, parfois sévères, sont de plus en plus nombreuses. La guérison spontanée des AA est variable selon les aliments, le phénotype du patient et ses habitudes alimentaires. Par exemple, elle est estimée à 10-15 % pour une allergie à l'arachide survenant avant l'âge de 5 ans.

Auparavant, la prise en charge médicale allergologique reposait essentiellement sur une expertise diagnostique, un accompagnement éducatif, des mesures de prévention avec une éviction alimentaire rigoureuse et le traitement des réactions allergiques accidentelles. Malgré cette prise en charge, les réactions allergiques accidentelles, parfois sévères, sont nombreuses et altèrent la qualité de vie. L'étiquetage des aliments pour les allergènes à déclaration obligatoire imposé par la législation n'est pas optimum. Les AA et les régimes d'éviction sont sources de néophobies alimentaires, d'anxiété, d'altération de la qualité de vie. La crainte des réactions

Induction de tolérance alimentaire orale : pourquoi, pour qui, quand et comment ?

allergiques et le port obligatoire d'une trousse d'urgence pour certains enfants à risque sont aussi sources d'anxiété et d'altération de la qualité de vie. Les évictions peuvent créer des carences nutritionnelles et même retarder l'acquisition d'une tolérance immunologique pour l'aliment au fil du temps.

Au cours des dix dernières années, l'ITO pour les aliments s'est développée comme une alternative prometteuse à un régime d'éviction strict.

■ Comment réaliser une ITO ?

L'ITO consiste en une **phase d'escalade**, c'est-à-dire d'augmentation progressive des doses par voie orale quotidienne, toutes les 2 à 4 semaines le plus souvent, d'un aliment pour lequel une allergie est prouvée, jusqu'à atteindre une **phase d'entretien** où une dose d'aliment bien tolérée est prise de façon quotidienne (voire plusieurs fois par semaine parfois) pendant plusieurs années, voire pour toute la vie. Les quantités consommées initialement s'appuient habituellement sur les résultats d'un test de provocation orale hospitalier (1/10 de la dose réactionnelle), voire sur les données en vie réelle. L'aliment est pris sous forme de farine (arachide) ou d'aliment de consommation courante (biscuit apéritif au goût cacahuète, biscuit Lu...). Les doses sont augmentées sous surveillance clinique, selon une progression fixe ou déterminée de façon individuelle, mais doivent être ajustées selon la tolérance et la survenue éventuelle de réactions allergiques. En phase d'entretien, l'aliment est administré à domicile comme un médicament, avec des précautions à expliquer à l'enfant et sa famille (**tableau I**). La dose d'entretien est déterminée de façon indi-

viduelle en tenant compte de l'aliment, de l'histoire allergique, des objectifs et de la tolérance.

Cette prise orale doit être réalisée à heure fixe dans l'idéal, avec une surveillance possible, sans pratique d'exercice dans les 2 heures qui suivent, accompagnée d'un repas ou d'une vraie collation (pas à jeun).

L'enfant reste en éviction alimentaire et son allergie n'est pas considérée comme guérie. Les patients sous ITO doivent bénéficier d'une **éducation thérapeutique** afin de connaître les situations à risque et les **cofacteurs** de réactions plus graves (fièvre, infection, signes d'asthme, exercice, prise d'anti-inflammatoires, alcool, menstruations...), la conduite à tenir en cas de réaction accidentelle (utilisation de la trousse d'urgence avec auto-injecteur d'adrénaline, gestion des doses). Une prise en charge multidisciplinaire (diététique, psychologique...) est souhaitable voire nécessaire. **L'adhésion au projet après une information éclairée du médecin et la motivation de l'enfant et de sa famille sont essentielles et indispensables.**

■ Quand et pour qui réaliser une ITO ?

Les objectifs d'une ITO se situent à différents niveaux. La **désensibilisation** permet à un enfant sous ITO de tolérer une certaine quantité d'aliment, en augmentant le seuil de réactivité initiale, afin de limiter la survenue des accidents allergiques graves notamment liés aux expositions accidentelles. La **tolérance** (*sustained unresponsiveness* des Anglo-Saxons), dans l'idéal permanente, permet à un enfant de

Votre enfant a toléré une petite quantité de son aliment allergisant. Vous pouvez l'aider à conserver cette tolérance voire à l'améliorer en lui donnant de façon quotidienne cet aliment selon un protocole personnalisé.

• Doses de l'aliment

- À donner par les parents, chaque jour, avec une surveillance de 2 h après la prise (pas avant le coucher ni l'école)
- Respecter la dose et la progression prescrites, ne pas "rattraper" une dose oubliée
- Ne pas faire d'exercice dans les 2 h suivant cette prise, ne pas donner à jeun (sans boire ou manger)
- Réduire la dose comme indiquée en cas d'infection, d'asthme, de stress intense
- Vérifier que la trousse d'urgence (adrénaline) est toujours à disposition et les médicaments non périmés

• Adaptation des doses

- Différents facteurs peuvent favoriser une réaction plus intense ou inhabituelle : infection, fièvre, prise d'anti-inflammatoires, asthme, stress intense, règles, effort, prise d'alcool, forte exposition aux pollens
- La dose d'aliment sera diminuée voire évitée pendant quelques jours dans ces circonstances (selon la prescription du médecin)
- Tenir un calendrier des prises d'aliments et de réactions éventuelles
- Bien poursuivre les éventuels traitements associés (asthme)

• En cas de réaction

- Suivre le protocole d'urgence
- Noter précisément les circonstances, le contexte, les signes et les traitements reçus
- Appeler le Dr..... au numéro..... Ou envoyer un mail au Dr.....
- En cas de réaction plus sévère, prendre contact avec le service d'urgence au numéro de téléphone suivant :
- En cas de doute, reprendre la dose d'aliment précédente bien tolérée jusqu'à l'avis de l'allergologue

Tableau I : Conseils et informations à l'enfant et sa famille.

reconsommer un aliment à distance de l'arrêt d'une ITO. L'ITO permet souvent d'atteindre la désensibilisation pour un aliment. En revanche, la tolérance n'est acquise que pour un faible nombre d'enfants, avec des arrêts d'ITO fréquents liés aux effets secondaires et aux contraintes de ce traitement.

Les recommandations de l'Académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique encadrent la pratique de l'ITO alimentaire (allergies IgE-médiées) en s'appuyant sur des données scientifiques [1]. Chez l'enfant avec une allergie alimentaire IgE-médiée persistante, les aliments pour lesquels une ITO peut être envisagée sont le lait de vache, l'œuf et l'arachide, à partir de l'âge de 4-5 ans, comme traitement optionnel pour augmenter le seuil de réactivité. Ces recommandations prévoient que l'ITO doit être pratiquée dans des centres experts en allergologie.

Les données concernant l'arachide ont permis de confirmer l'efficacité de l'ITO pour désensibiliser les patients, malgré la fréquence des effets indésirables, et

de déterminer que la dose d'entretien quotidienne de 300 mg de protéines d'arachide était aussi efficace pour désensibiliser que celle de 3 000 mg [2]. Les données concernant l'œuf et le lait de vache confirment que la tolérance pour ces aliments sous forme cuite accélère l'acquisition d'une tolérance pour la forme crue.

En France, les pratiques de l'ITO développées depuis plusieurs années dans certaines équipes sont diverses mais sont souvent différentes de ces recommandations. L'ITO pour le lait de vache et l'œuf cuits est largement pratiquée avec de très bons résultats en termes de désensibilisation ou même de tolérance [3]. Les pratiques concernant l'ITO pour l'arachide sont très variées [4].

Les réactions allergiques lors d'une ITO sont fréquentes (80 %), principalement lors de la phase d'augmentation des doses, avec souvent des signes digestifs et cutanéomuqueux. Elles sont même plus fréquentes que chez les patients réalisant une éviction alimentaire. Les réactions anaphylactiques sous ITO concernent

environ 25 % des patients et 15 % d'entre eux utilisent l'adrénaline pour traiter une réaction allergique [5]. Le dégoût et la lassitude des prises alimentaires quotidiennes sont responsables d'arrêts fréquents au cours des ITO pour l'arachide. La fréquence de l'œsophagite à éosinophiles en lien avec l'ITO est estimée entre 0,5 et 5 % des cas et justifie d'un suivi spécialisé sur le long terme [6].

Par ailleurs, les études évaluant l'impact sur la qualité de vie sous ITO pour l'arachide laissent penser que la qualité de vie s'améliore surtout pour les parents, non pour l'enfant [7]. Les données sur l'impact de l'ITO sur le long terme, les données médico-économiques et sur l'impact possible en termes de réduction éventuelle des accidents allergiques graves sont encore nécessaires.

Enfin, dans les situations les plus à risque où les réactions anaphylactiques surviennent avec des seuils réactogènes bas, de nouvelles approches utilisant des traitements additionnels à l'ITO comme l'omalizumab sont à envisager, au cas par cas, dans les centres experts.

Mises au point interactives – Allergologie pédiatrique

Pour quels enfants (mieux déterminer le phénotype) ? À quel âge ? Pour quels aliments ?
Impact des cofacteurs ?
Existe-t-il des marqueurs prédictifs de succès ou d'échec ?
Recherche de protocoles d'immunothérapie optima ?
Place relative des différentes voies d'immunothérapie potentielle (sublinguale, épicutanée, orale) ?
Impact en vie réelle (sur le seuil, la fréquence des réactions allergiques, la qualité de vie, à long terme...)?
Impact médico-économique ?
Place des stratégies pour réduire les effets secondaires et optimiser l'immunothérapie dans une médecine personnalisée (biothérapies...)?

Tableau II : Questions non résolues sur la pratique de l'immunothérapie pour les allergies alimentaires.

Conclusion

La discussion autour de la mise en route d'une ITO requiert une réelle expertise en allergologie, prenant en compte de nombreux facteurs dont les caractéristiques de l'allergie de l'enfant, mais surtout les souhaits et les attentes de l'enfant et de sa famille, en apportant une information éclairée. L'ITO est efficace, souvent bien tolérée et largement répandue pour l'œuf et le lait cuits notamment. Des études sont nécessaires pour répondre

aux questions non encore résolues : phénotype et endotype des patients "bons répondeurs" ou "à risque", âge de début selon les aliments, dose optimale de l'aliment en entretien, fréquence et durée optimales d'administration, ITO pour les aliments envisagés (**tableau II**), etc. Il est indispensable d'avancer dans la détermination de phénotypes des patients, utilisant de nouveaux biomarqueurs, afin de cibler ceux qui répondront le mieux à l'ITO et proposer une médecine personnalisée.

BIBLIOGRAPHIE

1. PAJNO GB, FERNANDEZ-RIVAS M, ARASI S *et al.* EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*, 2018;73:799-815.
2. PALISADE Group of Clinical Investigators, VICKERY BP, VEREDA A, CASALE TB *et al.* AR101 oral immunotherapy for peanut allergy. *N Engl J Med*, 2018;379:1991-2001.
3. BIDAT E, DESCHILDRE A, LEMOINE A *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*, 2020;59:41-53.
4. SABOURAUD-LECLERC D. Immunothérapie orale alimentaire : l'expérience française. *Rev Fr Allergol*, 2020;60:309-311.
5. CHU DK, WOOD RA, FRENCH S *et al.* Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Lancet*, 2019;393:2222-2232.
6. PETRONI D, SPERGER JM. Eosinophilic esophagitis and symptoms possibly related to eosinophilic esophagitis in oral immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018;120:237-240.
7. BIDAT E, BENOIST G. Immunothérapie orale aux aliments (ITO) pour une pratique raisonnée. *Rev Fr Allergol*, 2020;60:559-565.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.