

I Analyse bibliographique

Immunothérapie orale avec l'AR101 pour l'allergie à la cacahuète chez l'enfant

PALISADE GROUP OF CLINICAL INVESTIGATORS, VICKERY BP, VERADA A *et al.* AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy. *N Engl J Med*, 2018;379:1991-2001.

L'allergie à la cacahuète, en augmentation dans les pays industrialisés, persiste le plus souvent à l'âge adulte et expose à des accidents allergiques graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Actuellement, la prise en charge de ces allergies consiste à exclure strictement les produits contenant de la cacahuète. Quelques études ont montré que l'immunothérapie orale semble prometteuse pour ce type d'allergie mais les essais sont limités, avec des petits effectifs et des méthodologies de qualité variable. L'AR101 est un médicament biologique oral dérivé de la cacahuète comprenant différents dosages et permettant d'arriver à une dose de maintenance quotidienne de 300 mg de protéines.

L'objectif de cet essai de phase 3 randomisé-contrôlé en double aveugle était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'AR101 chez l'enfant allergique à la cacahuète.

L'essai a été conduit dans 66 pays d'Amérique du Nord et d'Europe, chez des patients de 4 à 17 ans qui avaient une histoire clinique d'allergie à la cacahuète avec une dose inférieure à 100 mg de protéines, des IgE spécifiques positives et/ou des prick-tests supérieurs à 3 mm par rapport au témoin négatif. Les patients étaient randomisés avec un ratio 3:1 pour recevoir l'AR101 ou un placebo pendant 12 mois. Dans le groupe interventionnel, les doses de protéines étaient augmentées progressivement toutes les 2 semaines en commençant à 3 mg jusqu'à une dose de maintenance de 300 mg pendant 24 semaines. À la fin de l'essai, un test de provocation oral (TPO) était réalisé. Le premier objectif était d'évaluer la capacité des enfants à consommer une dose unique d'au moins 600 mg au cours du TPO. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la sévérité des réactions et le taux d'utilisation d'adrénaline lors du TPO et d'étudier les modifications du diamètre des prick-tests et des taux d'IgG4 et d'IgE.

Les 496 enfants inclus ont été randomisés sans différence significative en termes de sexe, d'âge et de mode de révélation de l'allergie, 72 % ont eu une réaction anaphylactique, 53 % présentaient un asthme et 66 % des allergies alimentaires multiples. 79 % ont terminé l'étude dans le groupe AR101 et 92,7 % dans le groupe placebo. Dans le groupe interventionnel, 250 sur 372 (67,2 %) étaient capables lors du TPO de consommer 600 mg de protéine de cacahuète *versus* 5 sur 124 (4 %) dans le groupe placebo soit une différence de 63,2 points de pourcentage (IC 95 % : 53 à 73,3 ; $p < 0,001$). Au cours du TPO, les réactions étaient modérées dans 25 % des cas dans le groupe AR101 *versus* 59 % dans le groupe contrôle, et sévères dans 5 %

versus 11 % ($p < 0,001$). Dans le groupe interventionnel, les IgG4 augmentaient au cours de l'étude (ratio moyen par rapport au placebo : 1 ; IC 95 % : 0,9 à 1,1) et le diamètre des prick-tests diminuait (ratio moyen par rapport au placebo : -4 ; IC 95 % : -4,9 à -3,2). Il n'y avait pas de différence significative du taux des IgE spécifiques entre le début et la fin de l'étude et par rapport au placebo. En séparant les patients par catégorie d'âge, la différence d'efficacité du TPO pour tolérer 600 mg entre les 2 groupes était de 58,3 points de pourcentage (IC 95 % : 39,7 à 76,9) chez les adolescents et de 66,1 points de pourcentage (IC 95 % : 53,9 à 78,3) chez les enfants de 4 à 11 ans. Au cours de la période d'intervention, 98,7 % des patients du groupe AR101 et 95,2 % des patients du groupe placebo ont eu au moins un effet secondaire rapporté. Parmi ceux-ci, 4,3 % des patients du groupe interventionnel et 0,8 % du groupe contrôle ont eu des effets indésirables sévères. L'étude a été arrêtée chez 11,6 % des enfants du groupe d'immunothérapie orale et chez 2,4 % des patients de l'autre groupe. Lors du TPO, 10 % des enfants du groupe interventionnel ont reçu de l'adrénaline *versus* 53 % dans le groupe placebo.

Cet essai de phase 3 met en évidence que l'immunothérapie orale avec l'AR101 pendant 1 an par rapport au placebo chez les enfants et adolescents très allergiques à la cacahuète permet lors du TPO la tolérance d'une dose élevée de cacahuète sans symptômes limitant la prise. De plus, les réactions sévères au cours du TPO sont inférieures avec l'immunothérapie orale par rapport au placebo.

L'ajout de *Lactobacillus rhamnosus* GG a-t-il un intérêt dans le traitement des gastroentérites aiguës de l'enfant ?

SCHNADOWER D, TARR PI, CASPER TC *et al.* *Lactobacillus rhamnosus* GG *versus* placebo for acute gastroenteritis in children. *N Engl J Med*, 2018;379:2002-2014.

Les gastroentérites aiguës (GEA) sont très fréquentes chez les enfants de moins de 5 ans et sont la deuxième cause de décès dans cette tranche d'âge dans le monde. Dans les pays industrialisés, les GEA représentent un coût de santé publique important. Des méta-analyses ont suggéré que les probiotiques amélioreraient l'évolution des GEA par divers mécanismes, notamment en modulant la réponse immunitaire. Certaines sociétés savantes ont ainsi considéré l'utilisation de probiotiques dans les GEA de l'enfant. Cependant, la plupart de ces revues systématiques ont inclus des travaux avec des petits effectifs, un manque de contrôle des probiotiques et une méthodologie souvent discutable.

L'objectif de cette étude était d'évaluer si *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), donné dès la consultation de l'enfant dans

un service d'urgence pendant 5 jours, diminuait par rapport au placebo la proportion d'enfants avec une GEA modérée à sévère au cours des 15 jours de suivi.

Cette étude prospective, randomisée, en double aveugle a été réalisée dans 10 services d'urgence distincts nord-américains chez des enfants âgés entre 3 mois et 4 ans qui présentaient une GEA (au moins 3 selles liquides en 24 h avec ou sans vomissement depuis moins de 7 jours). Les enfants avec une pathologie chronique, immunodéprimés, une autre affection associée à la GEA ou avec des allergies médicamenteuses étaient exclus. Les enfants étaient randomisés pour recevoir soit 10^{10} UFC de LGG 2 fois par jour pendant 5 jours soit un placebo. La collection des données de l'évolution des symptômes était effectuée par téléphone ou par email tous les jours pendant 5 jours puis au 14^e jour et à un mois. La sévérité de la GEA était établie par l'échelle clinique pédiatrique validée de Vesikari. Les capsules de LGG étaient testées 6 à 9 mois avant leurs péremptions pour vérifier l'absence de contaminants et leurs viabilités.

De juillet 2014 à juin 2017, 971 enfants ont été randomisés, 483 (49,7 %) dans le groupe LGG et 488 (50,3 %) dans le groupe placebo. La sévérité de la maladie était la même à l'inclusion entre les 2 groupes avec les mêmes scores de Vesikari et le même pourcentage d'enfants perfusés. L'analyse des selles obtenue chez 761 enfants a retrouvé la présence de virus dans 45,6 % des cas, de bactéries dans 15,2 % et de parasites dans 1,2 % avec des co-infections possibles. Aucun agent infectieux n'était retrouvé chez 42,8 % des patients. Le taux de patients recevant des antibiotiques et de l'ondansetron était similaire dans les 2 groupes. Le taux d'adhérence au traitement (au moins 7 doses sur 10 reçues) était de 86,5 % dans le groupe LGG et 87,8 % dans le groupe placebo. 96 % des enfants du groupe LGG et 95,3 % de ceux du groupe placebo ont terminé le suivi. À l'issue du traitement, le score de Vesikari était élevé chez 55 des 468 enfants (11,8 %) du groupe LGG et chez 60 des 475 (12,6 %) participants du groupe placebo. Le risque relatif d'avoir une GEA modérée à sévère avec LGG était de 0,96 (IC 95 % : 0,68 à 1,35, $p = 0,83$).

Il n'existait aucune différence entre les groupes concernant la durée et la fréquence de la diarrhée et des vomissements, le nombre de nouvelle consultation pour la GEA, le nombre de complication ou encore le nombre de jour de travail manqué par les parents. Aucun patient n'a eu d'infection extra-digestive à LGG ni effets secondaires.

Ce travail ne met pas en évidence d'efficacité par rapport à un placebo de LGG pendant 5 jours à la dose de 2×10^{10} UFC pour réduire la sévérité de la GEA. Contrairement aux méta-analyses antérieures, cette étude ne valide donc pas l'intérêt de ce probiotique dans la prise en charge de la GEA de l'enfant et renforce l'idée que l'efficacité de certains probiotiques est sous la dépendance de facteurs individuels et varie selon le microbiote initial et le profil d'expression des gènes.



J. LEMALE

Service de Gastroentérologie
et Nutrition pédiatriques,
Hôpital Trousseau, PARIS.