

I Analyse bibliographique

Immunothérapie orale à la cacahuète : quel est le rapport bénéfice-risque ?

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.

Les allergies alimentaires sont en augmentation en Europe et en Amérique du Nord. Si les allergies aux protéines de lait de vache et aux œufs sont les plus fréquentes chez l'enfant d'âge scolaire, les allergies à la cacahuète sont souvent graves et persistantes toute la vie. Le traitement actuel est d'éviter strictement l'aliment et de traiter d'éventuelles réactions anaphylactiques. Depuis plusieurs années, des protocoles d'immunothérapie orale (IO) se sont développés, ayant pour but de limiter les réactions allergiques de ces patients. Bien que de multiples essais randomisés contrôlés, dont 8 en 2018, aient été réalisés, il n'y a pas eu de mise au point récente sur le sujet.

Le but de cette étude était de faire une revue systématique de la littérature et une méta-analyse sur les bénéfices et les risques de l'IO à la cacahuète en comparaison d'un placebo ou d'une éviction stricte de l'aliment.

Tous les essais randomisés contrôlés publiés jusqu'en décembre 2018 comparant des patients ayant une IO à la cacahuète à ceux n'en ayant pas ont été recherchés à partir de moteurs de recherches, MEDLINE, EMBASE et divers registres (Cochrane, US Food and Drug Administration...). Après exclusion des études rapportées en double et des articles non pertinents, les données extraites concernaient les réactions allergiques, anaphylactiques, les effets secondaires, l'utilisation d'adrénaline et la qualité de vie des enfants.

12 essais randomisés (8 avec IO *versus* placebo, 3 avec IO *versus* éviction et 1 essai avec une immunothérapie sublinguale) ont été inclus pour la méta-analyse, soit 1 041 enfants avec un âge médian de 8,7 ans et une proportion de 39 % de filles. Le suivi médian des patients était de 1 an (0,8-1,4). La dose initiale médiane de cacahuète reçue était de 0,5 mg/j (0,2-1,75) pour atteindre une cible médiane de 2 000 mg (375-4 000 mg) en un temps médian de 31 semaines (25-31). 9 essais (n = 950) évaluaient le risque d'anaphylaxie et retrouvaient une augmentation du risque en cas d'IO par rapport aux patients sans IO (RR : 3,12 ; IC 95 % : 1,76-5,55), avec une différence de risque de 15,1 %. Ainsi, les patients avec une IO à la cacahuète avaient une utilisation augmentée d'adrénaline (RR : 2,21 ; IC 95 % : 1,27-3,83). Les analyses en sous-groupes selon la dose initiale administrée et la forme d'administration de l'aliment ne modifiaient pas les résultats.

En termes d'effets secondaires, il n'y avait aucun décès dans les études mais les enfants recevant une IO à la cacahuète avaient plus d'effets indésirables que ceux n'en recevant pas

(RR : 1,92 ; IC 95 % : 1,00-3,66). Une augmentation des vomissements (RR : 1,79 ; IC 95 % : 1,35-2,38), des angio-œdèmes (RR : 2,25 ; IC 95 % : 1,13-4,47) et des gênes respiratoires hautes (RR : 1,36 ; IC 95 % : 1,02-1,81) était observée. Il existait également un risque augmenté d'effets secondaires non allergiques chez les enfants recevant une IO. À partir de 5 essais (n = 719), seulement 3 œsophagites à éosinophiles étaient observées dans les groupes d'IO à la cacahuète.

La réussite des tests de provocation orale à la cacahuète sans réaction allergique, évaluée dans 9 essais, était plus importante dans les groupes avec une IO par rapport à ceux n'en ayant pas (RR : 12,42 ; IC 95 % : 6,82-22,61). Les scores de qualité de vie des enfants, évalués dans 2 études, n'étaient pas différents entre les groupes recevant une IO *versus* un placebo.

Cette méta-analyse reprenant 12 essais randomisés contrôlés met en évidence que l'IO à la cacahuète telle que réalisée actuellement, bien que favorisant un peu la désensibilisation à l'aliment par rapport à un placebo ou une éviction, augmente la fréquence des réactions allergiques et le risque d'anaphylaxie avec une majoration de l'utilisation d'adrénaline chez les enfants. De plus, il n'apparaît pas de bénéfice en termes de qualité de vie chez les enfants participant à ces programmes. D'autres stratégies thérapeutiques doivent se développer pour prendre en charge ces patients.

Risque de surdité en cas d'infection congénitale à CMV

FOULON I, DE BRUCKER Y, BUYL R *et al.* Hearing loss with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*, 2019;144:in press.

L'infection congénitale à cytomégalovirus (CMV) est l'infection virale fœtale la plus courante. Malgré l'incidence élevée de cette infection, il n'y a pas de dépistage pendant la grossesse ni à la naissance. Les enfants asymptomatiques peuvent développer des séquelles et notamment une surdité neurosensorielle, complication la plus fréquente qui toucherait 5-20 % des enfants selon les séries. Si l'enfant est symptomatique à la naissance, 30-65 % des enfants développent une surdité selon les études.

Le but de ce travail prospectif était de déterminer l'incidence des surdités chez 157 enfants ayant eu une infection congénitale prouvée à CMV et de déterminer des facteurs de risque liés à sa survenue.

Cette étude prospective a été réalisée en Belgique sur 22 ans et a inclus 157 enfants ayant une infection congénitale à CMV

prouvée par un prélèvement salivaire ou urinaire. Le statut de primo-infection ou de récurrence de l'infection était évalué chez la mère. Tous les nouveau-nés étaient examinés à la naissance à la recherche d'une infection symptomatique (hépatosplénomégalie, pétéchies, ictère ou microcéphalie). Un examen otoscopique était réalisé à la naissance chez les enfants avec le dépistage d'une surdité par des potentiels évoqués auditifs (PEA). En cas d'audition normale à la naissance, un suivi était réalisé à 5 et 12 mois puis tous les ans jusqu'à 4 ans. En cas de PEA anormaux à la naissance, un suivi plus fréquent était fait, les tests de dépistage utilisés dépendant de l'âge de l'enfant. La sévérité de la surdité était établie selon des classifications internationales. Tous les enfants avaient soit une échographie transfontanellaire, soit une IRM cérébrale dans les premières semaines de vie.

Sur les 157 enfants inclus, 9 enfants (5,7 %) avaient une infection symptomatique et 146 (93 %) une forme asymptomatique ; pour 2 enfants, les informations étaient manquantes. 76 enfants (48,4 %) étaient atteints dans le cadre d'une primo-infection maternelle et 42 (26,8 %) dans le cadre d'une récurrence ; pour 39 enfants (24,8 %), le type d'infection ne pouvait pas être déterminé. Sur les 76 enfants infectés lors d'une primo-infection, celle-ci survenait chez 17, 33 et 22 enfants respectivement au 1^{er}, 2^e ou 3^e trimestre de grossesse. Chez 4 enfants, la survenue précise de l'infection était impossible.

Une surdité était diagnostiquée chez 20 enfants (12,7 %) avec un temps médian de suivi de 31 mois, 5,7 % avaient besoin d'un appareillage. Une infection symptomatique entraînait un risque significativement plus important de développer une surdité par rapport aux enfants non symptomatique soit

44,4 % *versus* 11 %, $p = 0,017$. Une surdité était diagnostiquée aussi bien en cas de de primo-infection maternelle qu'en cas de récurrence, 11,8 % *versus* 4,8 % ($p = 0,32$). Une primo-infection au cours du 1^{er} trimestre de grossesse entraînait une surdité dans 29,4 % des cas, celle-ci était toujours sévère et profonde. Le risque de survenue d'une surdité dans le cadre d'une infection plus tardive pendant la grossesse était plus rare. Enfin, le risque de survenue d'une surdité en cas d'imagerie cérébrale normale était de 6,6 % *versus* 42,9 % si des anomalies étaient observées. Au cours du temps, la surdité s'améliorait dans 45 % des cas, s'aggravait dans 53,7 % et était fluctuante dans 5,7 %.

Dans ce travail prospectif sur plus de 20 ans, l'incidence d'une surdité après une infection congénitale à CMV était de 12,7 %. Les auteurs ont mis en évidence certains facteurs de risque comme une primo-infection maternelle au cours du premier trimestre de grossesse, une infection symptomatique chez le nouveau-né à la naissance et la présence d'anomalies initiales sur l'imagerie cérébrale. Ces patients doivent bénéficier d'un suivi plus rapproché que les autres avec la recherche régulière d'une surdité dans les premières années de vie.



J. LEMALE

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