

Le dossier – Allergies alimentaires

Induction de tolérance dans les allergies alimentaires rebelles : comment bien sélectionner les patients ?

RÉSUMÉ : L'immunothérapie (IT) aux aliments n'en est encore qu'à ses balbutiements. Cette IT est principalement étudiée par voie orale dans l'allergie IgE-médiée (ITO). Les recommandations européennes de 2019 précisent de ne pas effectuer d'ITO en pratique courante en raison d'un rapport bénéfice/risque encore incertain. Elles semblent cependant éloignées de la pratique de terrain. Il est possible d'argumenter les indications d'ITO en fonction de l'enfant, de sa famille, de l'aliment en cause et du phénotype de l'allergie alimentaire, et ainsi de sélectionner les patients.



É. BIDAT, G. BENOIST
Hôpital de jour Asthme et Allergies,
Service de Pédiatrie Générale,
CHU Ambroise Paré,
BOULOGNE-BILLANCOURT.

Immunothérapie orale aux aliments : état des lieux

1. Les principes de l'ITO

L'immunothérapie (IT) aux aliments est actuellement proposée par voie orale (ITO), plus rarement par voie sublinguale. L'IT épicutanée (EPIT) à l'arachide a été décrite comme efficace, mais des études complémentaires sont nécessaires pour définir son niveau d'efficacité... ce qui retarde sa commercialisation. Nous développerons principalement l'ITO pour l'allergie IgE-médiée, la mieux étudiée et la plus appliquée.

L'ITO consiste en l'administration régulière par voie orale de petites quantités d'aliment (allergène alimentaire) à dose progressivement croissante pour induire si possible une tolérance à l'aliment. Une majorité de centres utilisent des produits manufacturés (pour lesquels la dose de l'allergène est déterminée), d'autres font préparer des doses spécifiques en pharmacie hospitalière. Enfin, des "médicaments" (contenant une dose déterminée) sont en cours de développement.

Deux états immunologiques peuvent être obtenus : la désensibilisation ou la tolérance (**tableau I**). Lors de la désensibilisation, l'exposition quotidienne à l'aliment permet d'augmenter le seuil de réactivité clinique. Les patients sont capables de tolérer plus de protéines alimentaires lors d'un test de provocation par voie orale (TPO) ultérieur mais, à l'arrêt ou à l'interruption de la prise plurihebdomadaire, la protection est perdue ou réduite. Pour maintenir cet état de désensibilisation, la consommation de l'aliment ne doit alors pas être interrompue. Quand la tolérance est en revanche acquise, même après un arrêt prolongé des prises, l'aliment reste toléré. Le patient est guéri de son allergie alimentaire [1, 2].

Désensibilisation : diminution de la réactivité à un aliment nécessitant une consommation régulière d'entretien pour maintenir cet état

Tolérance : guérison vraie persistante après l'arrêt de la phase d'entretien

Tableau I : Deux états immunologiques peuvent être obtenus suite à l'ITO.

2. Les recommandations européennes de 2019 [3]

En raison de la possibilité d'une résolution spontanée de l'allergie alimentaire, les recommandations européennes de 2019 conseillent de n'envisager une

ITO qu'à partir de l'âge de 4-5 ans. Ces recommandations portent uniquement pour le lait, l'œuf et l'arachide. Il n'y a pas de recommandations pour les autres aliments en raison du nombre trop faible d'études. Ces recommandations précisent les considérations

générales (**tableau II**) ainsi que les contre-indications absolues et relatives (**tableau III**). Elles permettent d'envisager les patients candidats à une ITO. Nous discuterons certains points de ces recommandations.

En plus de ces considérations générales et contre-indications, certains enfants présentent un haut risque de réaction lors de l'ITO (**tableau IV**) [4]. L'initiation d'une ITO dans ce contexte passe par une évaluation du risque en regard du bénéfice attendu et une information objective de la famille. Ces patients spécifiques doivent être pris en charge dans des centres de référence. Ils bénéficieront d'un programme éducatif renforcé et de nouveaux protocoles en cours d'évaluation.

1. S'assurer que l'allergie alimentaire est à manifestation systémique, à médiation IgE, persistante
2. Tenir compte de la probabilité d'une résolution spontanée (par exemple pour les allergies au lait de vache et à l'œuf)
3. Les patients et leurs familles doivent être motivés, adhérents et capables d'administrer un traitement d'urgence (y compris l'adrénaline intramusculaire)
4. Les centres cliniques qui entreprennent une ITO doivent avoir l'expertise et les installations nécessaires pour dispenser cette thérapie en toute sécurité

Tableau II : Considérations générales avant d'initier une ITO (d'après [3]).

Contre-indications absolues à l'ITO
1. Mauvaise adhésion à l'ITO
2. Asthme non contrôlé ou sévère
3. Néoplasie(s) maligne(s) active(s)
4. Troubles systémiques et auto-immuns actifs
5. Troubles gastro-intestinaux à éosinophiles actifs
Contre-indications relatives à l'ITO
Dans les situations suivantes, l'ITO doit être évaluée avec précaution et individuellement, en tenant compte du rapport bénéfices/risques.
1. Maladie systémique grave ou condition médicale grave telle que les maladies cardiovasculaires
2. Troubles auto-immuns systémiques en rémission/spécifiques à un organe (c'est-à-dire thyroïdite)
3. Eczéma non contrôlé/urticaire chronique
4. Traitements par bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion
5. Mastocytose

Tableau III : Contre-indications absolues et relatives à l'ITO (d'après [3]).

1. Antécédents de signes d'allergie alimentaire avec manifestations anaphylactiques respiratoires et/ou circulatoires et/ou digestives sévères
2. Réaction sévère lors de l'exposition à des quantités faibles de l'aliment
3. Asthme partiellement contrôlé
4. Allergies alimentaires multiples
5. Absence de diminution de la sensibilisation (prick-test, IgE spécifiques)
6. Forte sensibilisation IgE sans prise antérieure de l'aliment (par exemple enfant qui présente un eczéma sévère et une forte sensibilisation à l'arachide)
7. Difficultés de suivi du protocole avec prises irrégulières et/ou inadéquates
8. Montée de doses programmée au domicile (<i>versus</i> entretien simple de la dose fixée au décours du TPO)
9. Allergène réactogène (arachide <i>versus</i> lait de vache/œuf cuit)

Tableau IV : Enfants à haut risque de réaction lors de l'ITO (d'après [4]).

3. Des recommandations européennes... non suivies en Europe

Une étude publiée en 2021 identifie et caractérise 102 centres dans 18 pays européens qui pratiquent des ITO [5]. Le nombre de patients traités est de 24 875, avec un âge médian de 9 ans, dont 41,3 % ont reçu une ITO pour le lait de vache, 34,2 % pour l'œuf, 12,8 % pour l'arachide et 11,7 % pour d'autres aliments. Donc malgré l'absence d'autorisation d'utiliser des aliments comme médicaments par les autorités européennes (ce qui est le cas dans l'ITO), et les lacunes dans les connaissances concernant la sécurité, la rentabilité, les résultats à long terme et les protocoles optimaux, probablement plus de 25 000 patients ont reçu une ITO, principalement en dehors des essais cliniques. Les données montrent que 37,5 % des ITO lait et 37,6 % des ITO œuf sont initiées chez les enfants de 0 à 5 ans, toutefois significativement moins pour l'arachide (13,4 %), ce qui, à l'heure actuelle, contredit à la fois les preuves empiriques et les recommandations de l'Académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique (EAACI).

L'expérience des allergologues français dans l'ITO au lait de vache et à l'œuf chez les enfants d'âge préscolaire, sous

I Le dossier – Allergies alimentaires

forme cuite avec un début de protocole avec biscuits industriels, est importante. Ces ITO sont plutôt sûres chez la majorité de ces jeunes enfants dont le stade d'évolution de l'allergie appartient encore au profil de guérison probable, sous réserve d'une valeur basse des IgEs de caséine ou d'ovomucoïde. Chez les enfants plus âgés ayant une allergie "rebelle", il convient d'encadrer ces ITO même basses doses avec encore plus de précautions, car la population mérite une sélection plus spécifique, comme pour d'autres allergènes tels que l'arachide ou la noisette [4].

Les recommandations européennes ne sont donc pas suivies, ni sur l'âge de début d'une ITO, ni dans le choix des aliments par les pratiquants de l'ITO en Europe !

Allergies alimentaires rebelles : comment bien sélectionner les patients ?

1. Prérequis

Les conditions requises minimales sont une allergie IgE-médiée bien identifiée et persistante, l'absence de contre-indications (cf. précédemment), une dose réactogène déterminée (après un TPO hospitalier ou le rapport d'un accident avec un produit manufacturé permettant le calcul de la dose exacte), une éducation thérapeutique des parents (et de l'enfant selon l'âge) – notamment sur les modalités d'administration de l'ITO (sous leur surveillance au domicile, à distance du coucher), sur la nécessité d'une bonne observance et sur la gestion de l'urgence (trousse d'urgence disponible, plan d'action connu, maniement des dispositifs) – et une information sur les cofacteurs de risque de réaction allergique [4].

Une équipe française a indiqué en 2021 toutes les conditions qui lui paraissent idéales pour pratiquer une ITO [6] (**tableau V**). Cela complète la base de

réflexion pour bien sélectionner les patients.

2. Patient informé et acceptation des effets secondaires

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" aux États-Unis [7]. 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 la prise en charge de l'allergie à l'arachide est l'éviction de l'arachide et l'apprentissage du traitement des réactions pouvant survenir à la suite d'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. Un document de consentement éclairé est signé.

Les précautions de cette information aux patients, publiées en 2019, sont parfaitement justifiées par d'autres publications qui confirment les incertitudes de l'ITO à l'arachide [8]... dans certains phénotypes.

3. Patient éduqué... qui n'a pas un "comportement à risque"

L'ITO, quand elle est proposée, n'est jamais une urgence. L'évaluation de l'histoire clinique de l'allergie alimentaire, de son impact, de l'environnement familial et de la cinétique du bilan biologique permet au mieux de fixer le moment idéal. Ce temps de surveillance est utilisé pour compléter et 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.

Cette période de suivi, avant d'envisager l'ITO, permet de mieux connaître l'enfant et sa famille et d'évaluer s'ils seront de "bons candidats" à l'ITO. Si un enfant présente un épisode anaphylactique et que celui-ci n'a pas été géré de manière

Implications pour l'allergologue et le pédiatre

- Allergène alimentaire : déterminer la dose et les textures adaptées à l'âge et à la culture
- Plusieurs longues consultations médicales initiales pour discuter du pour et du contre, de l'importance et des difficultés d'une adhésion à long terme
- Évaluation psychologique initiale et suivi
- Accès à un(e) diététicien(ne) spécialisé(e) en allergie
- Disponibilité en cas de questions ou d'effet indésirable

Implications pour le patient et sa famille

- Maintien d'une adhésion à long terme, plus de 3 ans et probablement indéfiniment
- Possibilité d'utiliser un auto-injecteur d'adrénaline et un antihistaminique en cas de réaction allergique
- Possibilité d'adapter les doses d'aliments en cas d'apparition de cofacteur, avec l'aide de l'allergologue ou du pédiatre

Tableau V : Implications pratiques idéales pour pratiquer une ITO (d'après [6]).

Le dossier – Allergies alimentaires

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 (effort, infection, médicaments...) est également essentiel [9].

4. Avant tout : motivation du patient et de sa famille, au mieux attendre une demande d'ITO par la famille

L'expérience du patient devrait être au centre de nos discussions sur la pertinence et la valeur de l'ITO [10]. L'un des défis est d'évaluer la motivation du patient et l'impact de l'allergie alimentaire sur sa qualité de vie. Par exemple, un allergologue ayant une allergie alimentaire peut considérer qu'il n'y a pas grand-chose à gagner de l'ITO, considérant qu'il a déjà une compréhension quasi parfaite de la maladie, une estimation très concrète du risque et une confiance totale dans sa capacité à gérer les réactions. À l'opposé, une famille peu informée et non éduquée à gérer l'allergie alimentaire présente une qualité de vie plus mauvaise.

Il existe des différences importantes de vécu de l'allergie alimentaire entre les patients. Elles peuvent en grande partie être analysées avec les questionnaires disponibles sur la qualité de vie des allergies alimentaires. Plus la qualité de vie est altérée par l'allergie alimentaire, plus l'ITO l'améliorera [9].

Il faut donc rationaliser la demande familiale ou le souhait médical au vu de l'aliment ciblé (fréquence dans l'alimentation de l'enfant, dépendant en partie des habitudes culturelles), de l'impact actuel du risque d'exposition et du seuil réactogène sur la qualité de vie (accidents récurrents car allergène ubiquitaire ou masqué, justifiant parfois une ITO à faibles doses à visée de protection si la gestion de l'urgence est maîtrisée). *A contrario*, un aliment non ubiquitaire dont l'éviction est bien gérée, sans acci-

dent fréquent et/ou sévère et dont l'exclusion ne représente pas familialement ni culturellement une privation notable n'est *a priori* pas un candidat indispensable à une ITO. Le "remède" (ITO) pourrait alors être pire que le "mal" (allergie requérant une éviction stricte)...

5. L'évolution des protocoles d'ITO avec des petites doses permet d'élargir les indications

Plusieurs études récentes montrent que, chez des jeunes enfants, une ITO à faible dose d'entretien, réalisée avec une escalade à progression lente des doses et adaptée au patient, est une méthode de traitement sûre et efficace pour les enfants à risque anaphylactique quel que soit l'allergène. Dans l'analyse des études, on constate le même impact de petites doses (*versus* grandes doses d'entretien) sur l'efficacité et la baisse des taux d'IgE spécifiques, avec un meilleur profil de sécurité et des taux d'abandon inférieurs [11]. Cela est confirmé dans une étude de 2021 chez de jeunes enfants présentant une allergie sévère aux protéines du lait de vache [12].

6. Quel phénotype et endotype idéal pour proposer une ITO ?

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 évaluée par tests cutanés et IgE spécifiques est faible [13].

Un endotypage prédictif du succès d'une ITO est possible. Mindy Tsai *et al.* montrent que la biologie – et notamment le test d'activation des basophiles (TAB) – aide à prévoir les résultats du traitement et anticipe sur le résultat de l'ITO en termes de désensibilisation transitoire ou d'acquisition de la tolérance. Il permet de mieux cibler les patients pouvant bénéficier d'une ITO [14]. Le TAB n'est malheureusement pas accessible en pratique courante.

7. L'utilisation d'une biothérapie permettra probablement d'étendre les indications

L'omalizumab (OMZ) est la biothérapie (anticorps anti-IgE) pour laquelle les données dans l'allergie alimentaire sont les plus abondantes. Plusieurs études démontrent son intérêt en association avec l'ITO. L'avantage de l'ajout de l'OMZ à l'ITO est une augmentation plus facile des doses d'aliments, plus rapide, avec moins d'effets secondaires [15]. L'OMZ n'a pas d'indication (autorisation de mise sur le marché [AMM]) à ce jour dans l'allergie alimentaire.

Dans notre pratique, quand l'OMZ est indiqué pour la pathologie asthmatique avec sensibilisation à un allergène perannuel (et une fois les signes respiratoires contrôlés sous cette biothérapie), il permet aussi d'introduire des aliments responsables d'allergie alimentaire.

Un registre national espagnol multicentrique a recueilli les données cliniques, immunologiques et thérapeutiques de patients ayant des allergies alimentaires recevant de l'OMZ. Il décrit 58 patients ayant une allergie aux protéines du lait de vache avec un âge médian de 10,3 ans et des IgE médianes spécifiques du lait à 100 kUA/L au début du traitement. La plupart avaient eu des épisodes d'anaphylaxie par exposition accidentelle (70,7 %) et avaient un asthme (81,0 %). L'immunothérapie orale aux protéines du lait de vache initiée sous OMZ permet la désensibilisation des sujets allergiques sévères au lait de vache, même après arrêt de l'OMZ. Cependant, l'arrêt de l'OMZ peut entraîner des effets indésirables sévères et doit être étroitement surveillé. Cette étude en situation réelle suggère que l'OMZ pourrait être bénéfique dans la gestion de l'allergie sévère, ici au lait de vache [16].

Vickery modère cet enthousiasme : "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" [17]. D'autres molécules sont par ailleurs à l'étude.

■ Conclusion

À ce jour, selon les recommandations européennes, seul un profil limité de patients peut bénéficier de l'ITO, en coordination avec des centres de référence [3]. La réalité de terrain est autre. Nous avons déjà proposé une attitude plus pratique et réaliste pour le lait de vache [4]. De nombreux protocoles avec des âges et des aliments variés sont en cours. Ils nécessitent encore une validation par des études cliniques réalisées en vie réelle avec évaluation de l'impact sur la qualité de vie.

Les études évoluent dans leurs objectifs. Au début de l'ITO, l'objectif était d'obtenir la guérison intégrale de l'allergie alimentaire. Cet objectif n'était pas celui du patient avec une allergie persistante, qui souhaitait surtout consommer de petites quantités de l'aliment dans des préparations afin d'améliorer sa qualité de vie et de limiter le risque de réaction en cas d'exposition accidentelle plus notable [18]. La médecine doit toujours rester centrée sur le patient. Il faut être à l'écoute des difficultés rencontrées en cours d'ITO (dégoût majeur, appréhension des prises, contraintes fortes, accidents sévères).

Il ne faut pas oublier qu'il existe des situations d'allergies alimentaires

“résistantes” à l'ITO pour lesquelles il faudra revenir au régime d'éviction ou envisager de nouvelles stratégies en cours d'évaluation, au sein de centres spécialisés.

BIBLIOGRAPHIE

1. KULIS M, BURKS W. Oral immunotherapy for food allergy: clinical and preclinical studies. *Adv Drug Deliv*, 2013;65: 774-781.
2. PETERS RL, KRAWIEC M, SANTOS AF. Update on food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021;32:647-657.
3. PAJNO G, CASTAGNOLI R, MURARO A *et al*. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: there is a measure in everything to proper proportion of therapy. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019; 30:415-422.
4. BIDAT É, 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*, 2019;59:41-53.
5. RODRÍGUEZ DEL RÍO P, ALVAREZ-PEREZ A, BLUMCHEN K *et al*. Food immunotherapy practice: Nation differences across Europe, The FIND project. *Allergy*, 2021 [online ahead of print].
6. SABOURAUD M, BIERMÉ P, ANDRE-GOMEZ SA *et al*. Oral immunotherapy in food allergies: A practical update for pediatricians. *Arch Pediatr*, 2021;28:319-324.
7. WASSERMAN R, HAGUE AR, PENCE DM *et al*. Real-world experience with peanut oral immunotherapy: lessons learned from 270 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019;7:418-426.
8. 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.
9. BIDAT É, BENOIST G. Immunothérapie orale aux aliments, pour une pratique raisonnée. *Rev Fr Allergol*, 2020;60: 559-565.
10. DUFRESNE É, PODER T, BÉGIN P. The value of oral immunotherapy. *Allergy*, 2020;75:1291-1293.
11. BRADATANA E, SABOURAUD-LECLERC D. Immunothérapie orale alimentaire: à faible dose, en progression lente, chez de jeunes enfants, selon le phénotype de sévérité? Quel choix pour une juste mesure? *Rev Fr Allergol*, 2021;61: 216-220.
12. MIURA Y, NAGAKURA KI, NISHINO M *et al*. Long-term follow-up of fixed low-dose oral immunotherapy for children with severe cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021;32:734-741.
13. BLUMCHEN K, EIWEGER T. Oral peanut immunotherapy. How much is too much? How much is enough? *Allergy*, 2019;74:220-222.
14. TSAI M, MUKAI K, CHINTHRAJAH RS *et al*. Sustained successful peanut oral immunotherapy associated with low basophil activation and peanut-specific IgE. *J Allergy Clin Immunol*, 2020;145:885-896.
15. MICHELETA M, REBERA LL, GUILLEMINAUL L. Mise au point sur l'omalizumab dans l'allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol*, 2021;61:170-176.
16. IBÁÑEZ-SANDÍN MD, ESCUDERO C, CANDÓN MORILLO R *et al*. Groupe de travail OmaBASE (Pediatric Allergy Committee, Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology). Oral immunotherapy in severe cow's milk allergic patients treated with omalizumab: Real life survey from a Spanish registry. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021;32:1287-1295.
17. VICKERY B. Can omalizumab monotherapy benefit real-world food allergy patients? Lessons from an observational study. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019;7:1910-1911.
18. BIDAT É, TRESSOL C, BENOIST G *et al*. Immunothérapie orale au lait de vache cuit, aspects pratiques. *Rev Fr Allergol*, 2016;56:372-377.

É. Bidat a déclaré avoir des actions DBV. G. Benoist a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.