

## I Le dossier – Allergies alimentaires

# Allergie à l'arachide : pour quels patients envisager une immunothérapie par voie orale ?

**RÉSUMÉ:** La gestion de l'allergie alimentaire (AA) à l'arachide a longtemps été basée sur les évictions allergéniques, logiques pour les allergologues, et sur des tentatives de prévention chez les mères enceintes ou allaitantes et leurs nourrissons.

L'étude LEAP a montré que: 1) le risque d'AA à l'arachide est particulièrement élevé chez les nourrissons âgés de moins d'1 an, souffrant d'eczéma sévère et/ou d'allergie à l'œuf; 2) l'introduction précoce de protéines d'arachide entre les âges de 4 et 11 mois entraîne une réduction significative du risque de développer une AA à l'arachide chez les nourrissons atteints d'eczéma sévère et/ou d'allergie à l'œuf. Les tentatives d'immunothérapie ont commencé au milieu du xx<sup>e</sup> siècle par des cas anecdotiques impliquant des allergies au poisson, à l'œuf, au LDV, et surtout à l'arachide. Les centres experts en allergologie alimentaire ont utilisé l'ITO, principalement à l'arachide (allergène de plus en plus fréquent depuis une quarantaine d'années). Parmi ces immunothérapies, il faut citer l'ITS-SC à la noisette qui a multiplié par 5 ou plus la quantité de noisette tolérée.



**G. DUTAU**  
Allergologue, pneumologue, pédiatre.

La gestion de l'AA à l'arachide a longtemps été basée sur l'éviction de cet allergène sous forme conventionnelle (cacahuètes grillées) et sous forme masquée, associée à la prescription de stylos auto-injecteurs d'adrénaline et à l'éducation thérapeutique. Le consensus professionnel consistait à ce que le patient évite le (ou les) allergènes vis-à-vis desquels il développait des symptômes que ce soit après ingestion, contact ou inhalation de particules allergéniques<sup>1</sup>. Ces mesures étaient admises par la "communauté des allergologues" et recommandées par les sociétés scientifiques, en particulier lorsque survint la redoutable épidémie d'AA à l'arachide. À partir des années 1970-1980,

<sup>1</sup> Les exemples les plus connus sont la manipulation de poissons frais (parfois le simple passage devant un étal de poissons...) ou l'inhalation de vapeurs de cuisson (poisson, lentilles, arachide).

### Glossaire

<b>AA:</b> allergie alimentaire
<b>ITS-SC:</b> immunothérapie par voie sous-cutanée
<b>IgE:</b> immunoglobulines E
<b>IgEs:</b> immunoglobulines sériques spécifiques
<b>IgG4:</b> immunoglobulines G4
<b>ITÉ:</b> immunothérapie épicutanée
<b>ITO:</b> immunothérapie orale
<b>ITS-SC:</b> immunothérapie par voie sous-cutanée
<b>ITS-SL:</b> immunothérapie par voie sublinguale
<b>LEAPP:</b> Learning About Peanut Allergy
<b>LDV:</b> lait de vache
<b>NIAID:</b> National Institutes of Allergy and Infectious Diseases
<b>PT:</b> prick test
<b>RR:</b> risque relatif
<b>TPO:</b> test de provocation par voie orale
<b>TPODA:</b> test de provocation orale en double aveugle

cette épidémie frappa les pays industrialisés, principalement les États-Unis et les pays-occidentaux, surtout anglo-saxons [1]. La première publication française date du début des années 90 [2].

De nombreuses publications furent consacrées à la prévention de cette AA souvent sévère et récidivante (**fig. 1**). À titre d'exemple, Zeiger *et al.* [2], au cours d'une étude prospective qui associait des mesures d'éviction alimentaire pendant la grossesse et l'allaitement -ou à défaut qui privilégiait les hydrolysats de caséine) et retardait la diversification alimentaire- observaient une nette réduction de la prévalence de la DA à l'âge de 18 mois, tandis que celle des AA était de 4 % dans le "groupe prévention" contre 16 % dans le "groupe témoin". De nombreuses publications bien connues recommandaient même aux mères de s'abstenir de consommer de l'arachide (cacaahuètes) pendant la grossesse et/ou l'allaitement et, plus généralement, d'éviter



**Fig. 1 :** Anaphylaxie à l'arachide: urticaire généralisée, œdème du visage, wheezing, raucité de la voix (collection G. Dutau©).

de consommer de l'arachide lorsqu'il y avait des atopiques dans les familles, en particulier des enfants<sup>2</sup>. Ces mesures "agressives" étaient préconisées par Sampson lui-même [4], mais quelques années plus tard, il fut reconnu que leur pertinence n'était pas scientifiquement démontrée [5] et qu'elles pouvaient aussi nuire à l'équilibre nutritionnel des mères et des enfants.

## ■ Immunothérapie aux aliments

Si l'ITO concerne surtout les allergiques à l'arachide (**fig. 2**), elle s'adresse aussi à d'autres aliments comme l'œuf de poule et le LDV, mais des tentatives couronnées



**Fig 2 :** Prick test (PT) positif à l'arachide: en haut (positif avec un extrait commercial), fortement positif avec l'arachide native (fraîche). Supériorité des extraits natifs sur les extraits commerciaux au cours des AA. (collection G. Dutau©).

de succès ont été décrites avec des aliments peu courants, dans des situations cliniques particulières.

### 1. Quelques études historiques

Les tentatives d'ITO ont commencé au milieu du xx<sup>e</sup> siècle par des observations anecdotiques vis-à-vis du poisson, de l'œuf, du LDV, et surtout de l'arachide.

>>> **En 1992, Oppenheimer *et al.*** [6] ont utilisé l'ITS-SC chez quatre patients allergiques à l'arachide recevant un extrait aqueux et un sous placebo : une réduction de moitié des scores cliniques était presque obtenue lorsqu'un le patient sous placebo décéda après l'injection accidentelle d'une dose d'entretien d'arachide!

>>> **5 ans plus tard, le même groupe (Denver)** [7] rapporta les résultats d'une ITSC-SC chez douze patients atteints d'anaphylaxie à l'arachide (six sous extrait actif, six sous placebo) avec TPO à l'entrée dans l'étude, puis au bout de 6 et 12 mois. La positivité des PT, inchangée chez les témoins, diminua chez les patients sous traitement actif et la tolérance à l'arachide augmenta dans trois cas, restant partielle dans deux cas, sans modification dans un autre cas. Toutefois, les réactions systémiques après les injections furent pratiquement constantes et sévères, ce qui mit fin à cette expérience hospitalière, effectuée cependant à proximité d'une unité de réanimation [7].

Beaucoup d'aliments autres que l'arachide ont donné lieu à des immunothérapies par diverses voies :

>>> **En 2005, Enrique *et al.*** [8] ont effectué une ITS-SC randomisée en double vs placebo chez 22 allergiques à la **noisette**. Initialement, les patients sous traitement actif réagissaient à 2,29 grammes de noisette au cours du TPO, mais, au cours du second TPO effectué après 8-12 mois d'immunothérapie, ils en toléraient 5 fois plus (11,56 g.), ce qui pouvait les mettre à l'abri d'une ingestion accidentelle de noisette. Ces résultats devaient se

<sup>2</sup> Il faut rappeler que l'arachide représente au moins 50 % des CEB et l'on recommande expressément aux familles de surveiller les enfants de moins de 6 ans lorsqu'ils s'approchent de "tables festives" où se trouvent des cacahuètes ou des mélanges de fruits secs à coque. L'inhalation de cacahuète ou de fragments s'accompagne de toux et de wheezing : quelques observations ont été décrites où ces symptômes ont fait penser à une réaction allergique à l'arachide alors qu'il s'agissait d'un CEB ! Le diagnostic est suspecté par l'asymétrie auscultatoire (diminution du murmure vésiculaire/wheezing) et radiologique (hypertransparence unilatérale à l'expiration par piégeage de l'air).

## Le dossier – Allergies alimentaires

maintenir 4 ans plus tard [9]. Cette étude montrait donc que l'on pouvait modifier le seuil de tolérance d'un patient donné vis-à-vis de l'allergène auquel il était sensibilisé en le mettant à l'abri d'une réaction aux doses auxquelles il réagissait habituellement. Il ne s'agissait donc pas d'une guérison, mais d'une modification du seuil de tolérance. À cet égard, ce type de résultat est souvent variable car la réactivité à un allergène est influencée par de nombreuses situations, digestives (type de repas, pH) ou générales (pathologie infectieuse, par ex.).

>>> En 2003-2007, Mempel *et al.* [10, 11] ont effectué une ITS-SL chez une jeune femme de 29 ans qui développait des épisodes récidivants d'anaphylaxie au kiwi (fig. 3). Devant la gravité du tableau clinique et l'impossibilité d'éliminer le kiwi, très souvent masqué, une ITS-SL au kiwi fut menée progressivement, à partir d'une dose de 0,1 mL à la dilution de 10<sup>-4</sup>, à raison de trois doses/jour jusqu'à atteindre 1 mL de l'extrait non dilué. Les auteurs observèrent une diminution de la positivité des PT et une augmentation des IgG4 dirigées contre le kiwi, signe de l'ef-



Fig 3: Exemple de PT positif au kiwi (induration entourée d'un érythème important. (collection G. Dutau©).

ficacité biologique de cette immunothérapie. Dans cette observation, la tolérance au kiwi devait se maintenir plus de 4 ans, la patiente ayant été suivie cliniquement et biologiquement jusqu'en 2008 [11].

>>> Par la suite, des résultats satisfaisants d'immunothérapies alimentaires ont été rapportés par plusieurs auteurs avec la tomate et la pomme, mais ces

essais portaient sur des observations individuelles et non sur des séries, ce qui ne permettait pas de valider les protocoles proposés. C'est la conclusion d'une revue de Schwoerer et Kim [12] qui ont analysé les diverses indications de l'ITS-SL aux aliments (noisette, pêche, pomme, LDV, arachide, etc.) et de la méta-analyse de Yepes-Nuñez *et al.* [13] (encadrés 1 et 2).

### Immunothérapie par voie sublinguale pour les allergies alimentaires aux fruits et l'évolution des pratiques [12]

Après avoir cité les aliments responsables d'AA pour lesquelles une ITS-SL a été effectuée (noisette, pêche, pomme, LDV, arachide), Schwoerer et Kim signalent que cette technique a souvent permis d'augmenter la tolérance à ces allergènes, mettant le patient à l'abri des accidents plus sévères auxquels il est exposé lorsqu'il ingère des quantités habituelles d'allergènes. *Il s'agit là uniquement d'une augmentation de la tolérance aux allergènes et il n'est pas question de guérison.* Les auteurs prévoient que l'arachide sera le principal allergène concerné par l'immunothérapie... Au moment où cet article est paru, leur "prédiction" était déjà réalisée avec l'ITO!

Encadré 1.

### Immunothérapie par voie orale et sublinguale pour les allergènes alimentaires des fruits [13].

Cette méta-analyse de la Cochrane de Yepes-Nuñez *et al.* n'a pu inclure que deux études randomisées éligibles, concernant l'ITO et l'ITS-SL aux fruits (une ITO, une ITS-SL) chez des adultes allergiques à la pêche. Portant sur un petit nombre de cas et utilisant diverses techniques, ces deux études exposent donc à des biais importants. Dans l'ensemble, la qualité des preuves est très faible.

- Une étude comparant l'ITS-SL vis-à-vis de la pêche contre un placebo n'a pas détecté de différence significative sur la base d'un TPODA effectué au début et 6 mois plus tard (RR 1,16);
- La deuxième étude, comparant l'ITO à l'absence de traitement d'une AA aux pommes, a montré un effet sur la désensibilisation dans le groupe interventionnel au vu des résultats du TPODA effectué à 8 mois. Aucune des deux études n'a fourni des données sur les preuves de tolérance immunologique. Dans les deux études, l'incidence des événements indésirables légers et modérés était plus élevée dans les groupes interventionnels que dans les groupes témoins.

La fréquence et l'importance des effets secondaires ont été étudiées.

- Dans l'étude comparant l'ITSL au placebo, les patients du groupe interventionnel ont présenté significativement plus d'effets indésirables locaux que les participants du groupe témoin (RR: 3,21), alors qu'il n'y a pas eu de différence significative dans le nombre de participants ayant des effets indésirables systémiques (RR: 0,81);
- Dans l'étude portant sur l'ITO, deux des 25 participants du groupe interventionnel ont signalé des effets secondaires significatifs, alors qu'aucun participant du groupe témoin n'en a signalé.

Les résultats peu significatifs de ces deux méta-analyses s'expliquent par le fait qu'elles n'ont porté que sur le faible nombre des études disponibles à l'époque. Au vu des résultats actuels de l'ITO à l'arachide, ainsi que ceux de l'ITO au LDV et à l'œuf, on mesure l'étendue du chemin parcouru.

Encadré 2.

## 2. Les enseignements de l'étude LEAP

Au cours des diverses phases de l'étude LEAP, l'équipe de Gideon Lack du Kings'College (Londres) [6-12] a montré que :

- les allergènes d'arachide étaient présents dans l'environnement des nourrissons dont les familles consommaient de l'arachide [6-8] ;
- ils pouvaient entraîner une sensibilisation/allergie IgE-dépendante à l'arachide [9] ;
- le risque d'AA à l'arachide était particulièrement élevé chez les nourrissons



Fig. 4 : Eczéma au niveau de l'abdomen chez un enfant de 1 an et demi. Xérose. (collection G. Dutau©).



Fig. 5: Important eczéma avec xérose marquée chez un nourrisson. (collection G. Dutau©).



Fig. 6 : Eczéma des plis avec importantes lésions de grattage. (collection G. Dutau©).

âgés de moins d'1 an souffrant d'eczéma sévère et/ou d'allergie à l'œuf [10-11].

Cette étude a montré une réduction significative du risque de développer une AA à l'arachide chez les nourrissons atteints d'eczéma sévère et/ou d'allergie à l'œuf ayant bénéficié de l'introduction précoce de protéines d'arachide entre les âges de 4 et 11 mois (fig. 4, 5 et 6).

Le poids médicosocial de l'AA à l'arachide est très important dans tous les pays : le NIAID *“recommande que les nourrissons atteints d'eczéma sévère et/ou d'allergie à l'œuf bénéficient d'une introduction de l'œuf et de l'arachide dès l'âge de 4 à 6 mois, après évaluation par un allergologue entraîné.”*

Le NIAD recommande aussi que l'arachide soit introduite à l'âge de 6 mois, sans recours à un spécialiste, chez les enfants atteints d'eczéma léger à modéré.

## 3. L'immunothérapie orale (ITO) à l'arachide

L'ITO à l'arachide est pratiquée depuis près d'une vingtaine d'années. Dans une revue de la Cochrane Library datée de septembre 2012, Nurmatov *et al.* écrivaient [15] : *“Nous avons découvert un petit essai, réalisé sur 28 enfants âgés de 1 à 16 ans, avec une allergie aux arachides confirmée. L'étude n'incluait pas les enfants qui présentaient un asthme modéré à sévère ou qui avaient une anaphylaxie grave [...] Les auteurs ont randomisé les enfants (intervention ou placebo) avec un ratio de 2:1. Les enfants du groupe interventionnel ont reçu de la farine d'arachide alors que ceux du groupe témoin ont reçu de la farine d'avoine... Cet essai de 48 semaines montrait que l'ITO à base d'arachide permettait aux enfants d'augmenter significativement la quantité de farine d'arachide qu'ils consommaient sans avoir de réaction allergique par rapport à ceux du groupe placebo”*.

Toutefois, Nurmatov *et al.* [15] précisait que l'ITO n'était pas sans effets indésirables : *“Pour autant, presque la moitié des enfants (9 sur 19) recevant l'ITO ont eu une réaction allergique liée à l'ITO qui a nécessité la prise d'antihistaminiques, tandis que deux ont développé des réactions plus graves et ont eu besoin d'adrénaline (épinéphrine)”*.

Et de conclure : *“Même si dans ce petit essai l'ITO est prometteuse, nous ne pouvons recommander d'utiliser l'ITO à l'arachide comme traitement de routine chez les patients atteints d'AA à l'arachide [...] et des études plus importantes doivent être réalisées pour trouver des schémas thérapeutiques d'ITO plus sûrs et en établir l'efficacité”*.

Les premières publications sur l'ITO à l'arachide datent des années 2010, puis elles se sont multipliées au point qu'il n'est pas possible de toutes les citer dans le cadre qui nous est imparti.

Globalement, les allergologues ont des positions différentes qui vont de *“l'ITO à l'arachide à tous les patients atteints d'AA à l'arachide”* à *“l'ITO à l'arachide à discuter au cas par cas”* [17-20].

La position dominante semble être la seconde, ce qui serait logique pour une pratique qui fait intervenir un grand nombre de paramètres liés à l'allergie, à l'enfant, à la famille, et à la perception de ces paramètres par le patient et son entourage.

En 2010, Moneret-Vautrin *et al.* [16] ont effectué une étude “pilote” chez 51 patients atteints d'AA persistante à l'arachide confirmée par un TPODA avec de la poudre de cacahuète grillée, pesée en milieu hospitalier. La période d'escalade des doses, de 17 semaines (groupe 1 : 19 sujets) ou 34 semaines (groupe 2 : 32 sujets) était fixée selon la sévérité de l'allergie et du seuil réactogène (de 215 mg à 7,11 g). La dose terminale était de 12 grammes par semaine en prises quotidiennes.

## Le dossier – Allergies alimentaires

48 patients ont terminé la phase d'escalade des doses et 18 d'entre eux ont été revus à l'issue de la phase de maintenance au bout de 6 mois de maintenance. L'efficacité globale a été estimée à 92,1 %.

Les auteurs ont observé des réactions indésirables (bénignes dans 84 %, sérieuses dans 16 % des cas) au cours des deux phases de l'ITO (escalade et maintenance), significativement plus fréquentes en cas de seuil réactogène bas ( $p < 0,05$ ).

En 2014, Agnanostou *et al.* [17] ont rapporté des résultats satisfaisants pour l'ITO à l'arachide, mais dans un groupe restreint de 39 patients, comparés à 46 témoins. L'objectif principal des auteurs était d'obtenir une "désensibilisation", soit un TPODA négatif pour 1,4 g de protéines d'arachide.

Cet objectif principal fut atteint dans 62 % des cas (24/39) avec forte augmentation du seuil réactogène, en moyenne de 1 345 mg (45 à 1 400 mg,  $p < 0,001$ , mais beaucoup plus élevée chez plusieurs patients).

Dans un commentaire de cet article, MJ Greenhawt [21] conclut ainsi : "Bien qu'Anagnostou et ses collègues fournissent des preuves supplémentaires que l'ITO est un traitement potentiel de l'AA, il faut comprendre que la recherche sur l'ITO ne doit pas se précipiter et qu'elle est à des années – nous étions en 2014 – d'une utilisation clinique de routine. Les divers groupes d'investigation ont besoin de temps pour affiner les protocoles, revalider les données, comprendre les mécanismes de l'ITO et minimiser les effets indésirables. Cela doit être fait sans pression supplémentaire ni attentes accrues pour produire rapidement un traitement commercialisable" [21].

### Conditions préalables à l'ITO

L'objectif global de l'ITO à un allergène, ici l'arachide, est de diminuer et, si

possible, d'éliminer le risque de réactions adverses à type de symptômes IgE-dépendants, allant jusqu'à l'anaphylaxie, survenant rapidement, en quelques minutes (ou moins).

L'ITO consiste à administrer aux sujets allergiques à l'arachide de très petites doses de protéines d'arachide par voie orale et d'augmenter progressivement la quantité administrée (phase d'escalade). Une fois atteinte la dose souhaitée, le patient doit alors prendre chaque jour la même dose d'arachide pendant une période donnée (phase de maintenance).

L'administration de doses d'arachide à une personne atteinte d'AA à l'arachide peut entraîner des réactions immuno-allergiques sévères, potentiellement létales. Par conséquent, l'état des participants au cours des deux phases de l'ITO doit être attentivement surveillé et les risques de réactions indésirables doivent être prévues et, dans la mesure du possible, anticipées.

Toutes ces raisons expliquent qu'il faut évaluer les indications de l'ITO de façon très soigneuse, en fonction de la gravité et de la fréquence des symptômes, du risque d'exposition à l'arachide (consommation familiale de cacahuètes ou non), du niveau de compréhension de l'entourage.

Avant de commencer l'ITO à l'arachide, il faut effectuer une *consultation éducative* individuelle (CEI) car certains enfants (et leurs parents) rencontrent des difficultés à comprendre et à accepter la consommation d'un aliment jusqu'alors interdit [18]<sup>3</sup>.

### Indications de l'ITO à l'arachide : réflexions pour la pratique

L'expérience professionnelle, les pratiques connues des centres experts en allergologie alimentaire, et les positions des allergologues spécialistes en la matière, nous conduisent à nous positionner vis-à-vis de l'alternative "ITO à l'arachide à tous les patients atteints d'AA à l'arachide" vis-à-vis de "l'ITO à l'arachide à discuter au cas par cas" [17-20]. En effet, plusieurs centres proposent une ITO à l'arachide de façon quasiment systématique, tandis que d'autres ont une position plus nuancée. À cela s'ajoute indiscutablement un phénomène de mode et en engouement pour l'ITO à l'arachide.

Nous avons interrogé quelques spécialistes qui, en substance, nous apportent des éléments de réflexion importants :

- "je ne propose pas systématiquement une ITO à tous les patients ayant une AA à l'arachide";
- "je propose l'ITO à l'arachide aux enfants âgés de plus de 5 ans ayant un seuil réactogène minimal<sup>4</sup> permettant la prise de produits manufacturés (plus bas : boules goût tomate DIXI – VICO 70 mg)"<sup>5</sup>;
- "aux enfants qui risquent d'être en présence d'arachide (visites fréquentes de personnes consommatrices d'arachide, voyage dans un pays consommateur d'arachide (Afrique, Asie));
- ... "et/ou qui développent des accidents récidivants (protection par petites doses) et/ou si demande motivée par les parents ou un grand enfant adolescent.

<sup>3</sup> Cette recommandation est évidemment valable pour toutes les ITO aux aliments autres que l'arachide.

<sup>4</sup> Par exemple 700 mg de dose cumulée pour démarrer l'ITO à 1/10 de la dose réactogène.

<sup>5</sup> Voir : <https://fr.openfoodfacts.org/produit/4018077625107/dixie-tomate-vico>. À cet égard, 700 mg correspondent à une unité du produit indiqué à la note n°4 (communication, G. Benoist). D'autres centres experts utilisent des gélules préparées par la pharmacie de leur établissement. Une autre option thérapeutique sera Palforzia, gélules contenant de la poudre d'*Arachis hypogaea* (arachide, cacahuète). Mais la mise à disposition de ce produit, élément d'uniformisation des pratiques, est retardée. Voir : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3308697/fr/palforzia-poudre-graine-d-arachis-hypogaea](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3308697/fr/palforzia-poudre-graine-d-arachis-hypogaea).

Ces positions contrastent avec celles d'autres experts qui sont favorables à la mise en place d'une ITO dès que le diagnostic d'AA à l'arachide est porté (TPODA) ce qui peut être le cas chez de jeunes enfants (âgés de 4 ans par exemple, ou même moins)<sup>6</sup>.

Sabouraud-Leclerc [22] rappellent que, *“actuellement, selon les recommandations européennes de l'EAACI, l'ITO peut être mise en place dans des centres de recherche et des centres spécialisés en allergie alimentaire, à partir de 4 à 5 ans pour les allergies persistantes aux aliments comme le lait et l'œuf mais aussi pour l'arachide, sous couvert d'un accompagnement médical très rapproché”*<sup>7</sup>.

Pour d'autres, tels Bidat et Benoist [19, 20], l'objectif est d'améliorer la qualité de vie des enfants allergiques sachant que l'ITO ne permet que rarement une guérison, mais plus souvent une augmentation du seuil réactogène au prix de la consommation régulière d'arachide, probablement à vie.

Il faut donc bien préciser si la qualité de vie de l'enfant est altérée. Cela revient à évaluer le rapport “bénéfices risques” de l'ITO à l'arachide avant de la proposer, car elle peut être bénéfique, mais parfois être capable d'altérer davantage la qualité de vie du patient.

D'autres questions peuvent aussi se poser comme les poly-allergies à l'arachide et à d'autres aliments (**fig. 7 et 8**) où les anti-IgE (omalizumab) peuvent être indiqués. En effet, en association avec l'ITO chez des patients sélectionnés, les anti-IgE permettraient une augmentation plus rapide des doses et une diminution des effets secondaires [23, 24].

Enfin, si la voie digestive reste privilégiée, certains experts envisagent l'utilisation de patchs cutanés à l'arachide pour désensibiliser les jeunes enfants.

C'est ainsi que Greenhawt *et al.* [25], qui affirment en préambule *“Il n'existe aucun traitement approuvé pour l'AA à l'arachide pour les enfants de moins de 4 ans”*, justifient d'étudier l'efficacité et l'innocuité de l'immunothérapie épi-



**Fig. 7 :** PT positifs à l'arachide (ARA) et au-dessous au sésame S (plus fortement). Les symptômes de l'AA au sésame sont au moins aussi sévères que ceux de l'AA à l'arachide. (collection G. Dutau©).



**Fig. 8 :** Enfant âgé de 2 ans et demi présentant une poly-allergie alimentaire. Les PT sont positifs à l'arachide (ARA) et à l'œuf, fortement au blanc (BO N = BO natif) et au jaune (JO N = jaune d'œuf natif). Les poly-allergies alimentaires (syndrome des allergies multiples) sont de plus en plus fréquentes (collection G. Dutau©).

cutanée (ITÉ) avec un patch à l'arachide chez ces tout-jeunes enfants atteints d'AA à l'arachide.

Publiée en 2023, cette étude multicentrique, en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo, a porté sur 362 enfants, âgés de 1 à 3 ans, souffrant d'une AA à l'arachide confirmée par un TPODA. Les patients qui avaient une dose déclenchante (dose nécessaire pour déclencher une réaction allergique) de 300 mg ou moins de protéines d'arachide ont été assignés dans un rapport de 2 : 1 pour recevoir une ITÉ délivrée par un timbre (patch) d'arachide (groupe interventionnel) ou pour recevoir le placebo administré quotidiennement pendant 12 mois (groupe témoin). Le critère principal d'évaluation à 12 mois était la réponse au traitement (dose déclenchante de protéine d'arachide). L'innocuité a été évaluée en fonction de la survenue d'événements indésirables dans les deux groupes [25].

Parmi les 362 patients randomisés, 84,8 % ont terminé l'essai. Le critère principal (évaluation de l'efficacité) a été enregistré chez 67 % des enfants du groupe interventionnel vs 33,5 % dans le groupe placebo (soit une importante différence de risque:  $P < 0,001$ ). Les événements indésirables ont été observés chez 100 % des patients du groupe interventionnel et chez 99,2 % du groupe placebo. Des événements indésirables graves sont survenus chez 8,6 % des patients du groupe interventionnel et 2,5 % du groupe placebo (anaphylaxie respectivement dans 7,8 % et 3,4 %). Une anaphylaxie liée au traitement s'est produite chez 1,6 % des patients du groupe interventionnel et aucun dans le groupe placebo.

Dans cet essai impliquant des enfants de 1 à 3 ans ayant une AA à l'arachide, l'ITÉ effectuée pendant 12 mois s'est révélée supérieure au placebo pour désensibiliser ces jeunes enfants et majorer la dose d'arachide qui déclenchait auparavant les symptômes allergiques [25].

<sup>6</sup> C'est la position de Philippe Begin (Montréal) au dernier CFA (25-28 avril 2023).

<sup>7</sup> Si possible téléphonique (et en relation étroite avec le médecin traitant).

## Le dossier – Allergies alimentaires

### Conclusion

La lecture de cette revue montre qu'une réponse à la question "Pour quels patients envisager une immunothérapie par voie orale?" est difficile à formuler. Elle dépend des symptômes, des comorbidités, des préférences de chaque patient et de leur entourage, ainsi que des praticiens experts qui peuvent avoir des pratiques et des opinions différentes. Globalement, l'ITO suscite un engouement plutôt justifié comme le montrent de nombreuses publications, mais nous ne pouvons deviner ce que l'avenir nous réservera comme en témoigne l'expérience récente des patches à l'arachide chez les enfants de moins de 3 ans. En fait, le traitement de l'AA à l'arachide ne se résume pas à l'alternative "ITO à l'arachide à tous les patients atteints d'AA à l'arachide" ou "ITO à l'arachide à discuter au cas par cas". Notre opinion est en faveur de la seconde option.

*Remerciements : l'auteur remercie G. Benoist et É. Bidat pour leurs précieux conseils.*

### BIBLIOGRAPHIE

- BOCK SA, MUÑOZ-FURLONG A, SAMPSON HA. Fatalities caused by anaphylactic reactions to food. *J Allergy Clin Immunol*, 2001;107:191-193
- DUTAU G, BREMONT F, MOISAN V *et al*. L'arachide : allergène d'avenir chez l'enfant. *Sem Hôp (Paris)*, 1991;77:1262-1265.
- ZEIGER RS, HELLER S, MELLON MH *et al*. Genetic and environmental factors affecting the development of atopy through age 4 in children of atopic parents: a prospective randomized study of food allergen avoidance. *Pediatr Allergy Immunol*, 1992;3:110-127.
- SAMPSON HA. Managing peanut allergy. *BMJ*, 1996;312:1050-1051.
- HOST A, HALKEN A. Primary prevention of food allergy in infants who are at risk? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2005;5:255-259.
- OPPENHEIMER JJ, NELSON HS, BOCK SA *et al*. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 1992;90:256-262.
- NELSON HS, LAHR J, RULE *et al*. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol*, 1997;99:744-751.
- ENRIQUE E, PINEDA F, MALEK T *et al*. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol*, 2005;116:1073-1079.
- ENRIQUE E, MALEK T, PINEDA F *et al*. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a follow-up study. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2008;100:283-284.
- MEMPEL M, RAKOSKI J, RING J *et al*. Severe anaphylaxis to kiwi fruit: Immunologic changes related to successful sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2003;111:1406-1409.
- KERZL R, SIMONOWA A, RING J *et al*. Life-threatening anaphylaxis to kiwi fruit: protective sublingual allergen immunotherapy effect persists even after discontinuation. *J Allergy Clin Immunol*, 2007;119:507-508.
- SCHWORER SA, KIM RH. Sublingual immunotherapy for food allergy and its future directions. *Immunotherapy*, 2020;12:921-931.
- YEPES-NUÑEZ JJ, ZHANG Y, ROQUE I *et al*. Immunotherapy (oral and sublingual) for food allergy to fruits. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015;11:CD010522.pbb2.
- GREENHAWT MI. The National Institutes of Allergy and Infectious Diseases sponsored guidelines on preventing peanut allergy: A new paradigm in food allergy prevention. *Allergy Asthma Proc*, 2017;38:92-97.
- NURMATOV U, VENDERBOSCH I, DEVEREUX G *et al*. Allergen-specific oral immunotherapy for peanut allergy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012;12:CD009014.
- MONERET-VAUTRIN DA, PETIT N, PARISOT L *et al*. Efficacité et sécurité des protocoles de tolérance à l'arachide (immunothérapie orale). Étude pilote de 51 patients. *Rev Fr Allergol*, 2010;50:434-442
- ANAGNOSTOU K, ISLAM S, KING Y *et al*. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitization of peanut allergy in children (STOP II): à phase 2 randomised study. *Lancet*, 2014; 383:1297-1304.
- BROCART S, FRERE S, BEVIÈRE D *et al*. Induction de tolérance orale (ITO) à l'arachide: apports d'une consultation éducative préalable. *Rev Fr Allergol*, 2020;60:323-324.
- BIDAT E, BENOIST G. Induction de tolérance dans les allergies alimentaires rebelles: comment bien sélectionner les patients? *Réalités Pédiatriques*, 2022; 254:14-19.
- BIDAT E, BENOIST G. Immunothérapie orale aux aliments (ITO): pour une pratique raisonnée. *Rev Fr Allergol*, 2020;60:559-565.
- GREENHAWT MJ. STOPping peanut allergy: the saga of food oral immunotherapy. *Lancet*, 2014;383:1272-1274.
- SABOURAUD-LECLERC D. Immunothérapie orale alimentaire. L'expérience française. *Rev Fr Allergol*, 2020;60:309-311.
- NADEAU KC, KOHLI A, IYENGAR S *et al*. Oral Immunotherapy and Anti-IgE Antibody-Adjuvanted Treatment for Food Allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 2012;32:111-133.
- MICHELET M, REBER LL, GUILLEMINAULT L. Mise au point sur l'omalizumab dans l'allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol*, 2021;61:170-176.
- GREENHAWT M, SAYANTANI B, WANG J *et al*. Phase 3 Trial of Epicutaneous Immunotherapy in Toddlers with Peanut Allergy. *N Engl J Med*, 2023; 388:1755-1766.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.