



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2011) xxx-xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Les protocoles de tolérance à l'œuf

Oral induction of tolerance to egg

D. de Boissieu *

*Gastro-entérologie pédiatrique ambulatoire, allergie alimentaire et explorations fonctionnelles digestives, hôpital Necker Enfants-Malades,
149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France*

Résumé

Les essais d'induction de tolérance chez l'enfant allergique à l'œuf sont peu nombreux, avec peu d'études contrôlées, mais les résultats sont encourageants. Les protocoles sont très variés et difficilement comparables. L'élargissement du régime avec l'introduction d'œuf très cuit, lorsqu'il est toléré, pourrait favoriser l'acquisition de la tolérance. Les indications exactes de l'immunothérapie restent à définir, notamment en ce qui concerne l'âge de début sachant qu'un certain nombre d'enfants vont acquérir spontanément la tolérance de l'œuf.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie ; Œuf ; Enfant ; Immunothérapie ; Tolérance

Abstract

There are few studies, especially controlled studies, of induction of tolerance in children allergic to eggs. Nevertheless, the results are encouraging. The study protocols are very diverse and not very comparable. Gradual evolution of the elimination diet with introduction of hard-boiled eggs, when tolerated, might favor acquisition of tolerance. The exact indications for immunotherapy remain to be defined, particularly regarding the age of onset of the allergy, since a certain number of infants will spontaneously acquire tolerance to eggs.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Allergy; Egg; Children; Immunotherapy; Tolerance

L'allergie à l'œuf est une des plus fréquente des allergies alimentaires chez l'enfant, sa prévalence dans la population générale est estimée entre 1,3 et 1,7 %. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une allergie IgE-médiée, responsable de réactions de type immédiat, survenant dans les deux heures suivant l'ingestion, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique sévère [1,2].

Il est classique de considérer l'allergie à l'œuf de bon pronostic, la plupart des enfants développant finalement une tolérance à l'œuf : 50 % des allergiques sont guéris à un âge moyen de trois ans et 66 % le sont à l'âge de cinq ans [3]. Une étude récente semble indiquer que la guérison spontanée est beaucoup plus lente à obtenir qu'il n'était considéré auparavant [4]. Cette étude rétrospective portant sur 881 patients

allergiques à l'œuf montre que la guérison survient chez 4 % des patients à l'âge de quatre ans, 12 % à six ans, 37 % à dix ans et 68 % à 16 ans. Les patients ayant des taux d'IgE spécifiques supérieurs à 50KUI/L pour l'œuf ont très peu de chances d'acquérir une tolérance [4].

1. Traitement : régime strict ou élargi ?

Jusqu'à de récentes années, la seule thérapeutique de l'allergie à l'œuf était le régime d'éviction de l'œuf et des produits contenant des œufs. L'enfant devait garder un régime strict, ne retrouvant un régime normal que lors de sa guérison. Lorsque l'enfant grandit, le régime d'exclusion strict devient difficile, peut être source de difficultés dans sa vie sociale, notamment lors de l'entrée à l'école. Un enfant peut être considéré comme tolérant de l'œuf que s'il ne réagit plus à l'ingestion d'œuf, quel que soit son degré de cuisson. Or plusieurs études observent une tolérance de l'œuf cuit chez des

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : ddeboissieu@wanadoo.fr.

patients allergiques à l'œuf. Urisu et al. [5] rapportent que 55 % des enfants allergiques à l'œuf tolèrent le blanc d'œuf cuit. En 2000, Eigenmann [6] publie deux observations d'enfants n'ayant pas réagi au test de provocation oral à l'hôpital avec un œuf dur, mais faisant ultérieurement une réaction de type anaphylactique à domicile avec de l'œuf cru. En 2006, Des Roches et al. [7] trouvent que parmi 60 enfants allergiques à l'œuf, 73 % tolèrent l'œuf cuit dans un gâteau à l'âge de cinq ans, ce qui les met relativement à l'abri d'un accident allergique sévère avec de l'œuf masqué dans les préparations industrielles.

Récemment, les protocoles d'induction de tolérance et la reconnaissance d'une « dose tolérée » permet dans un certain nombre de cas l'élargissement progressif du régime de l'enfant encore allergique, ce nouveau type de prise en charge favorisant l'acquisition de tolérance chez la plupart des patients [8]. L'introduction de l'œuf cuit dans l'alimentation de l'enfant pourrait donc être une première étape favorisant l'acquisition de la tolérance de l'œuf.

Deux études prospectives rapportent que l'ingestion d'œuf très cuit est bien tolérée et probablement bénéfique. Konstantinou et al. [9] trouvent que, parmi 94 enfants allergiques ou sensibilisés à l'œuf, 93 % tolèrent l'œuf cuit dans un gâteau. L'ingestion journalière d'une part de gâteau contenant 1,5 g de protéines d'œuf est parfaitement tolérée. Après six mois de consommation d'œuf, le test de provocation à l'œuf n'est positif que chez 4,6 % des patients, suggérant que l'ingestion régulière d'œuf très cuit pourrait accélérer l'acquisition de tolérance à l'œuf.

Lemon Mulé et al. [10] enregistrent parmi 117 patients allergiques à l'œuf une tolérance de l'œuf dans les muffins chez 64, une tolérance de l'œuf entier chez 23 et une réaction à l'œuf dans les muffins chez 27 enfants. Chez les patients tolérants, l'ingestion régulière d'œuf très cuit dans les gâteaux s'accompagne de modifications des paramètres immunologiques (baisse des IgE spécifiques et élévation des IgG4 spécifiques de l'œuf) qui sont celles observées lors de l'acquisition de tolérance.

Ces deux études confirment que l'ingestion d'œuf très cuit dans les gâteaux pourrait favoriser l'acquisition de tolérance à l'œuf, cependant il ne s'agit pas d'études contrôlées et il est à noter que les enfants ne tolérant pas l'œuf dans les gâteaux ont des prick tests et des IgE spécifiques à l'œuf significativement plus élevés que les enfants tolérant l'œuf très cuit [10].

2. Les divers essais d'induction de tolérance à l'œuf

Au cours des dernières années, plusieurs publications font état d'essais cliniques destinés à induire une tolérance chez les enfants souffrant d'une allergie à l'œuf [11–16]. Ces études sont toujours basées sur une consommation quotidienne de quantités croissantes d'œuf, avec des protocoles très variés.

La première étude en 2003 [11] portait sur 59 patients ayant une allergie alimentaire, dont 15 allergiques à l'œuf. Après un test de provocation en double aveugle pour l'œuf, la désensibilisation était faite à domicile avec de l'œuf entier battu. La première dose était préparée avec dix gouttes d'œuf battu, dilué dans 100 mL d'eau, le patient recevant une goutte de cette préparation, l'augmentation des doses se faisant tous

les trois jours. Après un mois, le patient recevait une goutte d'œuf battu non dilué, et arrivait à 1 œuf entier en quatre à huit mois. La dose d'entretien préconisée était alors d'un œuf entier au moins deux à trois fois par semaine. Parmi les 15 patients inclus dans ce protocole, deux patients ont abandonné, 11 sur 13 sont arrivés à l'ingestion d'un œuf entier et deux ont arrêté en raison d'effets secondaires difficiles à contrôler.

En 2005, Rolinck-Werninghaus et al. [12] rapportent deux enfants allergiques à l'œuf efficacement désensibilisés par de la poudre d'œuf lyophilisée, ingérée à dose croissante sur 41 et 52 semaines, qui tolèrent parfaitement un demi-œuf tous les jours lors de la phase d'entretien, mais dont la tolérance disparaît lorsque l'on remet l'enfant au régime. Les auteurs concluent à l'efficacité de l'induction de tolérance mais pas à la guérison de l'allergie alimentaire puisque l'allergie récidive en l'absence d'ingestion régulière de l'aliment.

En 2007 Buchanan et al. [13] rapportent les résultats d'une immunothérapie orale avec de la poudre d'œuf chez sept enfants sur une durée de 24 mois. La première phase est une phase dite de *rush*, débutée en milieu hospitalier afin d'obtenir une dose journalière ingérée de 300 mg de poudre de blanc d'œuf. Le but initial est de mettre l'enfant à l'abri d'un accident allergique, le but secondaire étant d'induire la tolérance à l'œuf. Les sept enfants ont pu atteindre cette dose de 300 mg de poudre d'œuf. Aucun effet secondaire n'a été observé par l'ingestion journalière de cette quantité de poudre d'œuf. Après 24 mois, quatre enfants ne réagissent pas au TPO avec un œuf entier et les trois autres ont une amélioration de leur dose réactogène. L'étude a été poursuivie par ses auteurs [14] qui observent deux échecs sur 21 patients, avec des effets secondaires ne permettant pas d'atteindre la dose de 300 mg de poudre d'œuf.

La première étude contrôlée est celle de Staden et al. [15] chez 47 enfants ayant une allergie au lait de vache ou à l'œuf qui sont randomisés pour avoir une immunothérapie orale ou un régime strict. L'immunothérapie orale utilise de la poudre d'œuf lyophilisée à dose progressivement croissante jusqu'à un demi-œuf, puis une phase de maintenance avec ingestion journalière d'un quart d'œuf sur une durée totale de 24 mois. La durée de la phase d'induction était prolongée en cas d'apparition de réaction nécessitant de faire des paliers. L'enfant était alors remis à un régime strict pour deux mois, suivi d'un test de provocation oral. Cette étude identifie quatre profils de réponse :

- les répondeurs guéris (36 %), dont le TPO est négatif malgré la remise à un régime strict de deux mois ;
- les répondeurs nécessitant une ingestion régulière de l'aliment pour rester tolérants (12 %) ;
- les répondeurs partiels, dont la dose réactive a été améliorée, mais qui ne tolèrent pas des quantités normales de l'aliment (16 %) ;
- les non-répondeurs dont la désensibilisation ne peut être poursuivie en raison de réactions à de très faibles doses de l'aliment (36 %).

Parmi les enfants ayant gardé un régime strict, 35 % ont guéri spontanément, c'est-à-dire autant que dans le groupe

Tableau 1

Les différents protocoles de désensibilisation pour l'œuf.

Étude	n	Âge	Type d'étude	Aliment utilisé	Dernière dose	Dose entretien	Durée
Patriarca et al. 2003 [11]	15	3 à 55 ans	Ouverte	Œuf entier cru	1 œuf		4 à 8 mois
Rolinck-Werninghaus et al. [12]	2	5 et 13 ans	Ouverte	Poudre d'œuf lyophilisé	1 œuf	1/2 œuf	48–52 semaines
Buchanan et al. [13]	7	14 mois à 17 ans	Ouverte	Poudre de blanc d'œuf lyophilisé	300 mg	300mg	24 mois
Staden et al. [15]	47	6 mois–13 ans	Randomisée	Poudre d'œuf	1/2 œuf	1/4 d'œuf	24 mois
Morisset et al. [16]	90	1–8 ans	Randomisée	Œuf dur	NA	NA	6 mois
Itoh et al. [17]	6	7–12 ans	Ouverte	Poudre d'œuf lyophilisé, puis œuf dur	1 œuf dur	1 œuf 2 fois par semaine	rush : 9 à 18 jours maintien : 9–12 mois

NA : non-applicable.

désensibilisé. Dans le groupe immunothérapie orale, 64 % des enfants peuvent ingérer de l'œuf ou ont augmenté leur dose réactive, les mettant à l'abri d'un accident grave. Les auteurs concluent à une efficacité de l'immunothérapie orale supérieure à celle du régime strict.

L'étude de Morisset et al. [16] porte sur 90 enfants allergiques à l'œuf, âgés de 12 mois à huit ans. Ils sont inclus dans l'étude s'ils ne présentent pas de réaction pour une dose de 965 mg de blanc d'œuf cru et sont randomisés en deux groupes : régime strict ou désensibilisation orale. La désensibilisation est faite à domicile avec du jaune d'œuf dur, puis du blanc et du jaune d'œuf dur à dose croissante, puis élargissement du régime au deuxième mois, avec ingestion de biscuits contenant des œufs puis introduction de flancs et crèmes dessert au troisième mois. Après six mois, le test de provocation montre une allergie à l'œuf persistante chez 48,6 % des patients ayant gardé un régime strict contre 30,6 % des patients ayant reçu l'immunothérapie orale ($p < 0,1$). Chez les patients au régime strict, une baisse de la dose réactive ou des réactions plus sévères étaient souvent observées lors du deuxième TPO.

Une étude récente [17] rapporte l'efficacité d'une immunothérapie orale chez six enfants ayant une allergie à l'œuf sévère, avec une phase initiale de rush en milieu hospitalier. Le rush est débuté à un dixième de la dose réactive déterminée par le test de provocation, puis l'enfant reçoit trois à cinq doses par jour, avec une augmentation progressive jusqu'à 1000 mg de poudre de blanc d'œuf déshydraté. Le rush est alors poursuivi avec de l'œuf cuit, jusqu'à un œuf entier. Les six patients arrivent à cette dernière dose en neuf à 18 jours, avec des effets secondaires modérés, puis la phase de maintien consiste à ingérer un œuf cuit au moins deux fois par semaine. Les auteurs concluent à l'efficacité de cette induction de tolérance en rush.

Tous ces protocoles d'induction de tolérance ont des résultats prometteurs. Les effets secondaires sont essentiellement les réactions allergiques, qui peuvent être parfois sévères, mais la plupart du temps demeurent modérées. Par ailleurs, l'augmentation de la dose réactive met souvent l'enfant à l'abri d'un accident allergique lors d'une erreur de régime. Tous ces protocoles sont construits sur le même schéma avec trois phases successives, le test de provocation, la phase de consolidation (*build-up phase*) au cours de laquelle les doses administrées augmentent progressivement et la phase d'entretien (*maintenance phase*) au cours de laquelle la même dose orale est

poursuivie sur une longue durée. Le Tableau 1 résume les différentes études et montre la grande variété des protocoles, tant pour l'âge des enfants inclus, pour l'aliment utilisé : œuf cru ou cuit, de la poudre de blanc d'œuf ou d'œuf entier lyophilisé, que dans la progression des doses et la dose à atteindre allant de 300 mg d'œuf cru à un œuf entier cru. Lors de l'utilisation de poudre d'œuf déshydraté, les doses doivent être préparées à l'avance dans des gélules ou sachets, les parents ne pouvant eux-mêmes peser des milligrammes de poudre. Lors d'une phase initiale avec un rush, ces protocoles demandent une hospitalisation, parfois de plusieurs jours. La mise en route d'une telle prise en charge nécessite donc une infrastructure qui n'est pas toujours disponible et demeure un frein actuel à la généralisation de l'induction de tolérance à l'œuf.

Si les protocoles d'induction de tolérance semblent efficaces chez la plupart des patients, ils ne le sont pas chez tous, certains voyant leur dose réactive diminuer lors de l'induction de tolérance [18]. Il reste à déterminer l'âge idéal pour débiter ces traitements et les indications précises, sachant qu'un certain nombre d'enfants vont acquérir spontanément la tolérance à l'œuf. Un élargissement du régime avec l'introduction d'œuf très cuit dans les biscuits, dont la consommation journalière semble avoir un rôle positif dans l'acquisition de tolérance pourrait être une première étape avant de mettre en place une induction de tolérance chez des enfants plus âgés en l'absence de guérison spontanée. D'autres voies de recherche tels que la désensibilisation par voie sublinguale ou transcutanée pourraient être réservées aux cas les plus sévères.

Conflit d'intérêt

L'auteur n'a pas de conflit d'intérêt.

Références

- [1] Tey D, Heine RG. Egg allergy in childhood: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:244–50.
- [2] Rancé F, Dutau G. Allergie alimentaire à l'œuf de poule chez l'enfant. *Rev Fr Allergol* 2010;50:S41–5.
- [3] Ford RP, Taylor B. Natural history of egg hypersensitivity. *Arch Dis Child* 1982;57:649–52.
- [4] Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1413–7.

- [5] Urisu A, Ando H, Morita Yet al. Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg withe. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100: 171–6.
- [6] Eigenmann PA. Anaphylactic reactions to raw eggs after negative challenges with cooked eggs. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:587–8.
- [7] Des Roches A, Nguyen M, Paradis L, Primeau MN, Singer S. Tolerance to cooked egg in an egg allergic population. *Allergy* 2006;61:900–1.
- [8] De Boissieu D, Dupont C. Allergie au lait de vache : régime strict ou élargi ? *Arch Pédiatr* 2007;14:310–2.
- [9] Konstantinou GN, Giavi S, Kalobatsou A, et al. Consumption of heated-treated egg by children allergic or sensitized to egg can affect the natural course of egg allergy: hypothesis-generating observations. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:414–5.
- [10] Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Wegrzyn AN. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122: 977–83.
- [11] Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, Bartolozzi F, De Pasquale T, et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:459–65.
- [12] Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, Hamelmann E, Beyer K, Niggemann B. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy* 2005;60:1320–2.
- [13] Buchanan AD, Green TD, Jones SM, Scurlock AM, Christie L, Althage KA, et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:199–205.
- [14] Burks AW, Jones SM. Egg oral immunotherapy in non-anaphylactic children with egg allergy: follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:270–1.
- [15] Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007;62:1261–9.
- [16] Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, et al. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. *Allerg Immunol* 2007;39:12–9.
- [17] Itoh N, Itagaki Yasuharu, Kurihara, Kazuyuki. Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: one year follow-up. *Allergol Int* 2010;59:43–51.
- [18] Feuillet-Dassonval C, Baranes T, Bidat E. Induction de tolérance orale aux aliments chez l'enfant: aspects pratiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2008;48:533–8.