



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Article original

Facteurs de risque et évolution des allergies alimentaires IgE médiées avant et après transplantation hépatique dans une cohorte pédiatrique française

Risk factors and evolution of IgE-mediated food allergies before and after liver transplantation in a French pediatric cohort

T. Guiddir^{a,*}, R. Krzysiek^b, C. Kyheng^a, J. Cohen^c, O. Ackermann^c, E. Jacquemin^c, A. Nemni^d

^a Service de pédiatrie générale, Centre Hospitalo-Universitaire Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, France

^b Laboratoire d'immunologie, Centre Hospitalo-Universitaire Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, France

^c Service d'hépatologie pédiatrique, Centre Hospitalo-Universitaire Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, France

^d Unité d'allergologie adultes-enfants, hôpital Robert-Ballanger, Aulnay-Sous-Bois, France

IN F O A R T I C L E

Historique de l'article :

Reçu le 16 juillet 2021

Accepté le 20 septembre 2021

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Transplanté hépatique

Enfant

Allergie alimentaire IgE-médiée

Tacrolimus

R É S U M É

Introduction. – Après transplantation hépatique (TH), les enfants sous tacrolimus peuvent développer une allergie alimentaire IgE-médiée (AAIM).

Méthode. – Des enfants TH ont été adressés par les hépatologues à un allergologue pour suspicion d'AAIM. Une évaluation allergologique avant et après la TH a été réalisée. Les résultats des données ont été comparés.

Résultats. – La cohorte comporte 30 enfants d'âge moyen de 2,8 ans, tous traités par basiliximab et tacrolimus en post-TH. Pour 10 enfants, l'histoire clinique et/ou les tests cutanés et biologiques et/ou le test de provocation oral ont pu éliminer le diagnostic d'AAIM. Le diagnostic d'AAIM a été confirmé pour 20 enfants (67 %), parmi lesquels 70 % ($n = 14$) présentaient une atopie familiale. Treize enfants ont été switchés du tacrolimus à la ciclosporine dont 3 ont guéri et 6 ont une allergie persistante. Les enfants qui présentaient une sensibilisation en post-TH ont présenté des AAIM ($n = 13$, 76 %) dont 54 % ($n = 7$) ont guéri spontanément. Les enfants présentant une sensibilisation avant et après la TH ont présenté des AAIM dans 63 % des cas ($n = 7$). Seuls 29 % d'entre eux ($n = 2$) ont guéri. Pour 71 % ($n = 5$) d'entre eux, l'allergie persiste. Les aliments les plus fréquemment incriminés étaient par ordre décroissant, les petits pois, le poisson, les lentilles, l'arachide et l'œuf.

Conclusion. – Les enfants sensibilisés en pré- et post-TH ont majoritairement des AA persistantes alors que ceux qui ont une sensibilisation apparue en post-TH ont tendance à devenir tolérants spontanément. Un suivi au long court en collaboration entre hépatologue et allergologue est essentiel.

© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Introduction. – After liver transplantation (LT), children treated with tacrolimus may develop IgE-mediated food allergy (IMFA).

Method. – LT children were referred by hepatologists to an allergist for suspected IMFA. An allergological evaluation before and after LT was performed. The results of the data were compared.

Results. – The cohort included 30 children with a mean age of 2.8 years, all treated with basiliximab and tacrolimus combo in post-LT. For 10 children, the clinical history and/or skin and biological tests and/or oral challenge test could rule out the diagnosis of IMFA. The diagnosis of IMFA was confirmed in 20 children (67%), of whom 70% ($n = 14$) had familial atopy. Thirteen children were switched from

Keywords:

Liver transplantation

Children

IgE-mediated food allergy

Tacrolimus

* Auteur correspondant. Service de pédiatrie générale, CHU Bicêtre, 78, avenue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin Bicêtre, France.

tacrolimus to cyclosporine, of whom 3 were cured and 6 had persistent allergy. Children with post-LT sensitization presented IMFA ($n = 13$, 76%) of which 54% ($n = 7$) healed spontaneously. Children with pre- and post-LT sensitization had IMFA in 63% ($n = 7$). Only 29% of them ($n = 2$) recovered. For 71% ($n = 5$) of them, the allergy persisted. The most frequently incriminated food allergens were, in decreasing order, peas, fish, lentils, peanuts and eggs.

Conclusion. – Children sensitized in pre- and post-LT settings have mostly persistent IMFA, whereas those with sensitization that appeared in post-LT tend to become tolerant spontaneously. Long-term follow-up in collaboration between hepatologist and allergist is essential.

© 2021 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Les allergies alimentaires IgE médiées survenant chez les enfants transplantés hépatiques sont maintenant bien décrites. La prévalence de ces allergies est estimée entre 6 et 38 % selon les études [1–3]. Elles peuvent être responsables de réactions d'anaphylaxies sévères avec mise en jeu du pronostic vital et décès [4]. La physiopathologie n'est pas encore bien décrite mais plusieurs hypothèses ont été avancées telle que la transmission passive d'IgE du donneur via le greffon [5,6] ou encore le rôle du traitement immunosuppresseur utilisé. En effet, depuis 1989, le tacrolimus est utilisé dans la transplantation hépatique (TH) et depuis peu, en association avec le basiliximab, un anticorps monoclonal anti-CD25 qui bloque les récepteurs de l'IL-2. Le tacrolimus induit une orientation des cellules lymphocytaires vers le profil Th2 avec augmentation des taux sériques d'IgE spécifiques [7]. Ainsi, des enfants sous tacrolimus peuvent augmenter leurs taux sériques d'IgE puis à l'arrêt du tacrolimus et au switch vers la ciclosporine, ces taux redeviennent négatifs [8]. La perméabilité intestinale semble aussi augmentée chez les patients traités par l'association tacrolimus-basiliximab, favorisant le passage des allergènes alimentaires [9,10]. Le tacrolimus est maintenant le traitement de première intention dans toutes les greffes solides d'organes dont le cœur et les reins. Cependant, il n'a pas été montré d'augmentation des cas d'allergies alimentaires IgE-médiées chez les patients transplantés cardiaques ou rénaux traités par tacrolimus [11]. Ainsi, d'autres facteurs liés à la pathologie hépatique (cholestase chronique, insuffisance hépatique...), à l'état nutritionnel des enfants (malabsorption, dénutrition...), à une diversification alimentaire faible en pré-TH avec un microbiote digestif altéré ou encore, à un terrain atopique familial prédisposant, semblent probablement jouer un rôle dans le développement de ces allergies alimentaires. À ce jour, il n'y a pas de recommandations consensuelles dans le diagnostic et le suivi de ces allergies alimentaires IgE-médiées survenant chez les enfants transplantés hépatiques.

2. Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective menée chez 30 enfants transplantés hépatiques entre 2005 et 2018 suivis dans le service d'Hépatologie Pédiatrique du CHU Bicêtre. Ces enfants ont été adressés par leur hépatologue référent à un allergologue pour suspicion d'allergie alimentaire IgE-médiée. Suivant le protocole du service, tous les enfants inscrits sur liste de transplantation ont une évaluation allergologique avant et après la TH, incluant un questionnaire systématisé associé à des tests cutanés allergologiques (TCA) et des dosages d'IgE spécifiques. Les tests cutanés réalisés étaient soit natifs (lait de vache) soit de synthèse (blanc d'œuf, arachide, noisette, kiwi, sésame, moutarde, farine de blé, soja). Les TCA étaient positifs pour un allergène si la papule était supérieure ou égale à 3 mm, le témoin négatif étant négatif. Les IgE spécifiques incluaient le lait de vache, l'arachide, la pistache, la noisette, la noix, le kiwi, le sésame, la moutarde, la farine de blé et le soja en

systématique. Le seuil de positivité retenu est de 0,35 KU/L [12]. Selon l'interrogatoire, d'autres allergènes étaient testés. Dans certains cas, des tests de provocation oral en ouvert ont été réalisés pour confirmer ou infirmer le diagnostic d'allergie alimentaire IgE-médiée. Un enfant est dit allergique si l'histoire clinique d'allergie IgE-médiée est compatible et si les tests allergologiques cutanés et/ou biologiques sont positifs. L'allergie IgE-médiée est infirmée si l'histoire clinique n'est pas compatible et si les tests, cutanés et biologiques, sont négatifs. La sensibilisation se définit par la positivité d'un test allergologique chez un enfant qui n'a jamais présenté de réaction allergique à la consommation de l'allergène en question. Les terrains atopiques personnel et familial ont été relevés. Les réactions allergiques survenues avant et/ou après la TH, ont été évaluées selon la classification d'Astier. Le délai des réactions allergiques après TH ont été relevés de même que les traitements nécessaires pour la prise en charge des réactions. Le sexe, l'âge lors de la TH et l'âge au moment de l'étude ont également été collectés pour chaque enfant.

2.1. Analyse statistique

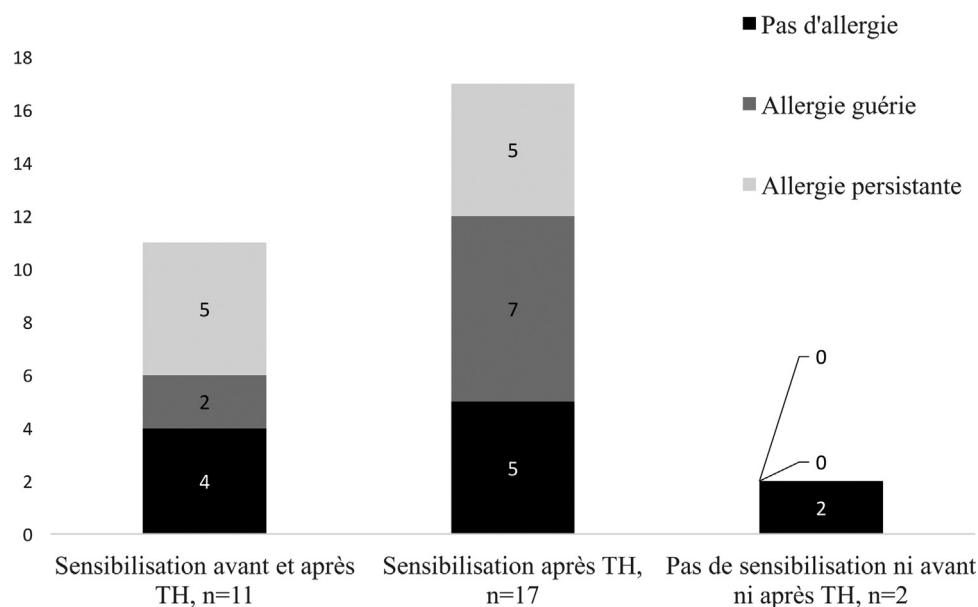
Les différences entre les variables continues ont été analysées à l'aide d'un test de Mann-Whitney. Les associations entre les variables qualitatives ont été analysées en utilisant le test exact de Fisher. Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme significative. Les données statistiques ont été analysées avec le logiciel « Graph Pad Prism 9 ».

3. Résultats

La cohorte comporte 30 enfants d'âge moyen de 2,8 ans. Les caractéristiques cliniques des patients sont présentées dans le **Tableau 1**. Le motif de TH est l'atrésie des voies biliaires dans 67 % des cas. Tous les enfants ont été traités par basiliximab et tacrolimus en post-TH. Pour 10 enfants (33 %), l'histoire clinique et/ou les tests cutanés et biologiques et/ou le test de provocation oral ont pu éliminer le diagnostic d'AA IgE-médiée. Ces enfants avaient présenté une éruption cutanée non évocatrice d'AA IgE-médiée par sa caractéristique (non urticarienne, non fugace, non brutale) ou par sa durée (persistante plusieurs jours). Le diagnostic d'AA IgE-médiée a été confirmé par l'allergologue pour 20 enfants (67 %). Parmi ces enfants, 70 % ($n = 14$) présentaient une atopie familiale. Les réactions allergiques étaient principalement de grade 1 ($n = 20$) et de grade 2 ($n = 12$). L'adrénaline auto-injectable a été utilisée 9 fois chez 3 enfants. Un des enfants a présenté 7 réactions anaphylactiques sévères ayant nécessité à chaque fois l'utilisation du stylo d'adrénaline à domicile. Les aliments les plus fréquemment incriminés étaient par ordre décroissant, les petits pois, le poisson, les lentilles, l'arachide et l'œuf. Les enfants qui présentaient une sensibilisation apparue après la TH ($n = 17$) ont présenté des AA IgE médiées dans 76 % des cas ($n = 13$), dont 54 % ($n = 7$) ont guéri spontanément. Le profil d'évolution de ces enfants en fonction de leur sensibilisation biologique avant et après la greffe sont présentés

Tableau 1
Données cliniques des enfants transplantés hépatiques.

	Population entière n = 30	Enfants non allergiques n = 10	Enfants allergiques n = 20
Sexe masculin n (%)	16 (53)	5 (31)	11 (69)
Âge à la TH, année (min–max)	2,8 (0,16–10,7)	3,8 (0,6–10,6)	2,3 (0,16–10,7)
Âge lors de l'étude, année (min–max)	9,5 (3,3–16)	8,5 (3,6–16)	9,9 (3,2–15,8)
Causes de TH			
Atrésie des voies biliaires n (%)	20 (67)	5 (25)	15 (75)
Autres causes n (%)	10 (33)	4 (40)	5 (25)
Atopie familiale n (%)	18 (60)	4 (22)	14 (78)
Atopie personnelle n (%)	21 (70)	8 (38)	13 (62)
Délai de survenue de l'AA après TH, année (min–max)	1,9 (0,08–8)	1,4 (0,5–3)	2,1 (0,25–8)
Classification d'Astier			
Grade 1	20	0	20
Grade 2	12	0	12
>Grade 3	0	0	0
Traitement anti-histaminique et/ou corticoïde oral n	63 (n = 27)	0	63
Adrénaline auto-injectable n	9 (n = 3)	0	9

**Fig. 1.** Évolution des enfants transplantés hépatiques en fonction de leurs profils de sensibilisation aux allergènes alimentaires avant et après TH.

dans la Fig. 1. Les enfants présentant une sensibilisation avant et après la TH ($n = 11$) ont présenté des AA IgE-médiées dans 64 % des cas ($n = 7$). Seuls 29 % d'entre eux ($n = 2$) ont guéri. Pour 71 % ($n = 5$) d'entre eux, l'allergie persiste sur une moyenne de suivi total de 6 ans. Deux enfants n'ayant pas de sensibilisation, ni en pré-TH ni en post-TH, n'ont pas développé d'allergie IgE-médiée pendant leur suivi de 3 ans post-transplantation. La comparaison des données des enfants allergiques et des enfants non allergiques n'était pas significative sur le plan statistique. L'évolution du statut allergique en fonction du switch ou non du tacrolimus vers la ciclosporine est présenté dans la Fig. 2. Le switch du tacrolimus vers la ciclosporine était décidé par l'hépatologue référent si le patient avait présenté une réaction allergique alimentaire suspectée ou confirmée avec des marqueurs biologiques positifs. Parmi les 16 patients switchés, les données de sensibilisation biologique pré-transplantation manquaient pour 3 enfants. Parmi les 13 patients pour lesquels les données pré et post TH étaient disponibles, 6 (46 %) ont eu des allergies alimentaires IgE-médiées persistantes et 3 (23 %) ont eu des AA qui ont guéri. Pour 4 patients (31 %), le diagnostic d'allergie alimentaire IgE-médiée n'avait pas été confirmé par l'allergologue. Parmi les 14 enfants qui n'ont pas été switchés, 7 (50 %) ont eu des allergies qui ont guéri spontanément, 5 (36 %) n'avaient pas d'allergie IgE médiée et seulement 2 (14 %) ont des allergies persistantes mais qui sont des allergies croisées pollens-fruits cru via les protéines

PR-10 qui n'entraînent pas de réaction anaphylactique dans la plupart des cas. La comparaison des données des enfants « switchés » et des enfants « non switchés » n'était pas significative sur le plan statistique.

4. Discussion

Nous rapportons une cohorte de 30 enfants transplantés hépatiques adressés à l'allergologue par l'hépatologue, pour suspicion d'allergie alimentaire IgE-médiée. Grâce à un questionnaire systématique, des explorations allergologiques (tests cutanés et sanguins) et des tests de provocation orale, l'allergologue a classé ces enfants en deux groupes :

- un groupe de 20 enfants avec allergie alimentaire IgE-médiée confirmée (histoire clinique compatible, test cutanés, sanguins ou TPO positif) ;
- un groupe de 10 enfants sans allergie alimentaire (histoire clinique non compatible, tests cutanés ou sanguins négatifs, TPO négatif).

L'étude est rétrospective avec des données manquantes concernant notamment le statut de sensibilisation pré-TH pour certains enfants. En effet, les enfants présentant un tableau d'hépatite

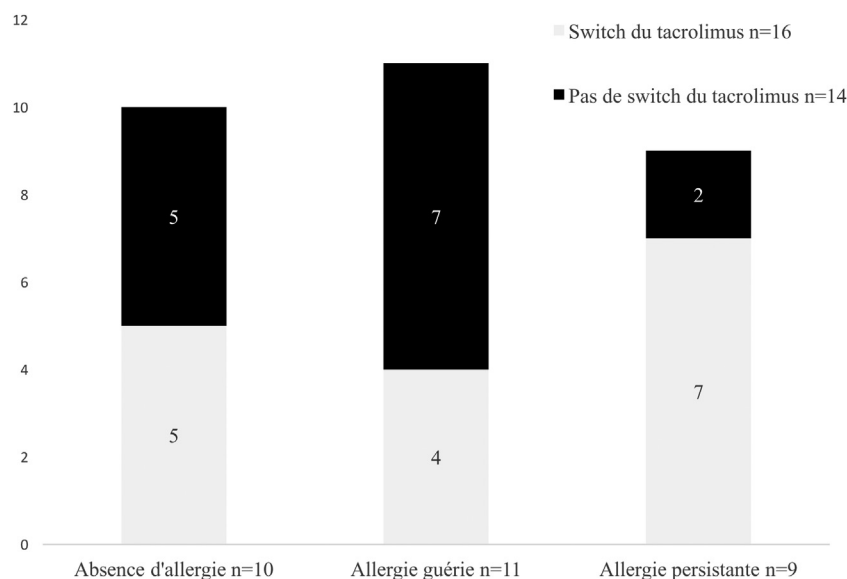


Fig. 2. Évolution du statut allergique selon le switch du tacrolimus pour la ciclosporine.

fulminante sont greffés en « super-urgence » sans possibilité de réaliser la consultation d'allergologie ni les tests allergologiques cutanés ni sanguins. Cela a concerné 3 enfants de notre cohorte. Néanmoins, ces patients ont bénéficié d'un suivi allergologique en post-TH : deux ont présenté des allergies alimentaires qui ont guéri et un a une allergie alimentaire persistante. Les enfants n'ayant pas de sensibilisation, ni en pré- ni en post-TH, ne développent pas d'allergie IgE-médiée. Ainsi, des explorations systématiques, en pré- et post-TH, permettront de repérer ces enfants. Le statut atopique familial a été retrouvé chez 78 % des enfants allergiques versus 22 % des non allergiques. Le statut atopique personnel a été retrouvé chez 62 % des enfants allergiques versus 38 % des non allergiques. Les différences entre ces deux groupes n'étaient pas statistiquement significative (respectivement $p = 0,13$ et $0,67$) probablement du fait d'un faible échantillon de notre population. Les principaux allergènes retrouvés dans cette population d'enfants transplantés hépatiques diffèrent de ceux retrouvés en population générale, avec principalement les légumineuses (petit pois, arachide et lentilles), le poisson et les œufs. Cette description n'a pas été rapportée à ce jour. Il faut ainsi inclure ces aliments dans l'interrogatoire et les tester en pré- et post-TH. D'autres allergènes ont été rapportés dans la littérature chez les transplantés hépatiques, tels que lait, l'œuf, le blé [13,14] ou encore le lait, l'œuf et le poisson [15]. Le tacrolimus oriente le système immunitaire vers la voie Th2 et favorise les allergies alimentaires IgE-médiées [7]. Il a ainsi été montré que les patients *switchés* pour de la ciclosporine, diminuaient leurs IgE spécifiques au fil du temps avec la possibilité de réintroduire l'aliment en cause [8]. Dans notre cohorte, parmi les 16 enfants *switchés* par l'hépatologue référent, 5 n'avaient finalement pas de réaction allergique alimentaire IgE-médiée dans leur histoire clinique, selon les critères de l'allergologue. Sept de ces enfants ont des allergies alimentaires persistantes encore actuellement et 4 de ces enfants ont guéri. Dans le groupe des 14 enfants non *switchés*, 5 enfants n'avaient pas d'AA IgE-médiée, selon les critères de l'allergologue. Deux enfants ont toujours une symptomatologie de syndrome oral liée à l'allergie croisée pollen-fruits crus, due aux protéines PR-10, dont la symptomatologie est exceptionnellement sévère. Les 7 autres enfants ont eu des allergies alimentaires IgE médiées qui ont évolué vers la guérison. Ainsi, le *switch* du tacrolimus vers la ciclosporine peut permettre à certains enfants d'évoluer vers une guérison de leurs AA mais le statut de sensibilisation

pré-TH semble être un facteur de persistance de l'AA IgE-médiée, comme cela a été rapportée dans la littérature [16]. La principale limite de notre étude est que les analyses statistiques réalisées n'étaient pas significatives, du fait du faible effectif de notre cohorte. Une étude prospective, en cours, permettra de compléter ce travail.

5. Conclusion

Les enfants transplantés hépatiques sous tacrolimus peuvent développer des AA IgE-médiées parfois sévères. Les enfants sensibilisés en pré- et post-TH ont majoritairement des AA persistantes alors que ceux qui ont une sensibilisation apparue en post-TH ont des AA IgE-médiées qui évoluent la plupart du temps vers la guérison spontanée. Le *switch* du tacrolimus vers la ciclosporine peut parfois permettre de réintroduire les aliments en cause. Le statut de sensibilisation pré transplantation semble être un facteur de persistance de l'allergie malgré le *switch*. Une prise en charge spécifique de ces enfants, grâce à un questionnaire systématisé, des tests cutanés et biologiques, avant et après la TH, est essentielle de même qu'un suivi à long terme. La collaboration entre hépatologues et allergologues est nécessaire pour repérer les enfants à risque d'AA IgE-médiées et ainsi réduire de manière significative le risque d'anaphylaxie en post-transplantation hépatique.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Shroff P, Mehta RS, Chinen J, Karpen SJ, Davis CM. Presentation of atopic disease in a large cohort of pediatric liver transplant recipients : Atopy in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2012;16(4):379–84.
- [2] Lee Y, Lee YM, Kim MJ, Lee SK, Choe YH. Long-term follow-up of de novo allergy in pediatric liver transplantation—10 yr experience of a single center. *Pediatr Transplant* 2013;17(3):251–5.
- [3] Needham JM, Nicholas SK, Davis CM. Food allergies developing after solid organ transplant. *Pediatr Transplant* 2015;19(8):827–35.
- [4] Lykavieiris P, Frauger E, Habes D, Bernard O, Debray D. Angioedema in pediatric liver transplant recipients under tacrolimus immunosuppression. *Transplantation* 2003;75(1):152–5.
- [5] Legendre C, Caillat-Zucman S, Samuel D, Morelon S, Bismuth H, Bach JF, et al. Transfer of symptomatic peanut allergy to the recipient of a combined liver-and-kidney transplant. *N Engl J Med* 1997;337(12):822–4.

- [6] Dewachter P, Vézinet C, Nicaise-Roland P, Chollet-Martin S, Eyraud D, Creusvaux H, et al. Passive transient transfer of peanut allergy by liver transplantation: liver transplantation and passive peanut allergy. *Am J Transplant* 2011;11(7):1531–4.
- [7] Arikan C, Kilic M, Tokat Y, Aydogdu S. Allergic disease after pediatric liver transplantation with systemic tacrolimus and cyclosporine a therapy. *Transplant Proc* 2003;35(8):3039–41.
- [8] Maarof G, Krzysiek R, Décline J-L, Cohen J, Habes D, Jacquemin E. Management of post-liver transplant-associated IgE-mediated food allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(5):1296–8.
- [9] Gabe SM, Bjarnason I, Tolou-Ghamari Z, Tredger JM, Johnson PG, Barclay GR, et al. The effect of tacrolimus (FK506) on intestinal barrier function and cellular energy production in humans. *Gastroenterology* 1998;115(1):67–74.
- [10] Madsen KL, Yanchar NL, Sigalet DL, Reigel T, Fedorak RN. FK506 increases permeability in rat intestine by inhibiting mitochondrial function. *Gastroenterology* 1995;109(1):107–14.
- [11] Graham F, Racicot F, Jamali L, Cong VP, Raboisson M-J, Paradis J, et al. Tacrolimus use in renal and cardiac pediatric transplantation: no increased risk of food allergies. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol* 2015;115(2):155–7.
- [12] Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents☆☆☆. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(4):444–51.
- [13] Ozbek OY, Ozcay F, Avci Z, Haberal A, Haberal M. Food allergy after liver transplantation in children: a prospective study. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20(8):741–7.
- [14] Ozbek OY, Ozcay F. Long-term outcome of food allergy after liver transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2015;19(4):436–7.
- [15] Mitsui M, Shoda T, Natsume O, Nomura I, Narita M, Fukuda A, et al. Factors associated with development of food allergy in young children after liver transplantation: a retrospective analysis of 10 years' experience. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(6):1698–706.
- [16] Brown C, Haringman N, Davies C, Gore C, Hussain M, Mieli-Vergani G, et al. High prevalence of food sensitisation in young children with liver disease: a clue to food allergy pathogenesis? *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23(8):770–7.