



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2017) xxx–xxx

Quels bénéfices à court et long terme de l'immunothérapie à l'arachide en 2017 ?

Short- and long-term benefits of peanut immunotherapy in 2017

F. Morel-Codreanu^{a,*}, A.M. Charatsi^b, A. Kuehn^c, C. Hilger^c, M. Ollert^c, M. Morisset^{a,b}

^a Service d'immuno-allergologie, centre hospitalier de Luxembourg, 4, rue Barblé, 1210 Luxembourg, Luxembourg

^b Kanner Klinik, 4, rue Barblé, 1210 Luxembourg, Luxembourg

^c Department of infection and immunity, Luxembourg institute of health, 29, rue Koch, 4354 Esch-sur-Alzette, Luxembourg

Reçu le 30 janvier 2017 ; accepté le 1^{er} février 2017

Mots clés : Allergie ; Arachide ; Immunothérapie ; Efficacité ; Court terme ; Long terme

Keywords: Allergy; Peanut; Immunotherapy; Efficacy; Short-term; Long-term

1. Introduction

L'allergie à l'arachide touche 1,3 % des enfants en Europe. Le développement de thérapies est devenu un enjeu majeur de santé publique. L'immunothérapie orale (ITO) au lait de vache, blé et œuf est maintenant couramment utilisée par les allergologues. Depuis une dizaine d'année, plusieurs études ont évalué l'efficacité et la sécurité de l'ITO à l'arachide.

2. Protocoles d'ITO

L'ITO repose sur l'ingestion quotidienne de doses croissantes d'arachide dans le but d'établir une tolérance orale. Après une phase initiale de montée de doses en milieu hospitalier, s'en suit une phase d'escalade puis une phase de maintenance avec ingestion quotidienne d'arachide. L'efficacité de l'ITO est évaluée à court terme par un test de provocation orale (TPO) à forte dose à l'issue de la phase de maintenance. L'efficacité à long terme est évaluée après l'arrêt de l'ITO sur une période de quelques semaines à plusieurs mois.

3. Études cliniques

Depuis 2009, les premières études ont montré l'efficacité de l'ITO à la fin de la phase de maintenance, les auteurs parlant alors de désensibilisation. Les résultats sont donnés en quantité de protéines, l'arachide contenant environ 25 % de protéines.

La première étude prospective ouverte rapporte chez des enfants de 5 ans une efficacité de l'ITO à l'arachide de 93 % avec une tolérance de 3,9 g [1].

Une autre montre une augmentation significative du seuil de réactivité (SR) pour 64 % des 22 patients et un maintien ou une augmentation de ce seuil après 15 jours d'arrêt de la prise d'arachide pour 79 % des patients restants [2].

La première étude contrôlée, en double aveugle (DA) versus placebo (PCB) confirme l'efficacité de l'ITO pour une majorité de 84 % des 19 patients dans le groupe ITO avec une tolérance de 5 g d'arachide après une phase de maintenance d'un mois chez des enfants de 5 ans [3].

Depuis 2014, les études s'intéressent également à l'efficacité de l'ITO à long terme après arrêt de l'ingestion quotidienne d'arachide, c'est-à-dire à la non-réponse soutenue.

Parmi 24 sujets de 1 à 16 ans ayant achevé les 5 ans d'ITO, seulement 50 % tolèrent 5 g d'arachide 1 mois après l'arrêt de la prise. Dans le groupe non tolérant, le LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) est néanmoins très élevé à 3750 mg (1500–5000 mg) [4].

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : morel.francoise@chl.lu (F. Morel-Codreanu).

Dans une autre étude, 20 (83 %) des 24 patients tolèrent 4 g d'arachide après 24 mois d'ITO. Après 3 mois d'arrêt d'ITO, seulement 35 % tolèrent encore 4 g et 3 mois plus tard, 15 %. La population est plus âgée que dans les études précédentes, de 10 ans environ, comprenant également des adultes [5].

Dans cette étude en DA, 21 enfants de 11 ans ont été randomisés dans un groupe immunothérapie sublinguale (ITSL) ou ITO active. Les 16 sujets (9 ITSL et 7 ITO) après 12 mois de maintenance ont augmenté leur SR, plus significativement dans le groupe ITO dont le SR est passé de 21 mg (6–146 mg) à 7246 mg (146–10 000 mg). Un mois après l'arrêt de l'ITO chez les sujets n'ayant pas réagi à 10 g, 4/10 sujets sont non répondeurs, 1 dans le groupe ITSL avec 6 mois d'ITO, 3 dans le groupe ITO avec maintenance de 12 à 18 mois [6].

Les 62 enfants de 6 ans de cette autre étude ont été randomisés en DA versus PCB pour 18 mois d'ITO associée à un probiotique (*Lactobacillus rhamnosus* 2 × 10¹⁰ CFU/j) ou PCB seul. Après 6 à 8 mois de maintenance et 2 à 5 semaines d'arrêt d'arachide, 23 (82 %) des 29 sujets du groupe ITO + probiotique comparé à 1/28 du groupe PCB n'ont pas réagi à 4 g d'arachide [7].

Une dernière étude randomisée a comparé l'efficacité de l'ITO à deux doses de maintenance, 300 ou 3000 mg/j, chez de jeunes enfants de 2 ans, pour une durée de 29 mois. À la fin de la maintenance, 30 (81 %) des 37 sujets ne réagissent pas à 5 g sans différence significative entre les groupes faible ou forte dose. Après 1 mois d'arrêt de l'arachide, 29 (97 %) des 30 sujets tolèrent encore 5 g d'arachide [8].

4. Mécanisme

L'ITO repose sur le principe de la tolérance orale, l'ingestion des protéines allergéniques favorisant des changements physiologiques qui suppriment la réponse allergique à un antigène ingéré. Les mécanismes de l'ITO ne sont pas encore parfaitement connus.

Il existe une baisse de la réactivité des mastocytes et des basophiles, une augmentation des IgG4 et IgA spécifiques sériques et une augmentation initiale puis une baisse des IgE spécifiques. Ces modifications sont constatées pendant les phases d'escalade et de maintenance mais sont réversibles à l'arrêt de l'ITO.

Les cellules T régulatrices semblent jouer un rôle central dans la tolérance orale. L'induction de cellules T régulatrices CD4+ CD25+ FoxP3+ est observée. Il est constaté une augmentation significative de l'expression de la protéine FoxP3 pendant l'ITO dans le groupe tolérant l'arachide. L'ITO entraîne chez les patients tolérant l'arachide une hypométhylation des sites CpG FoxP3 et donc une augmentation de l'expression de FoxP3. Après 6 mois d'arrêt de l'ITO, il est constaté une augmentation de la méthylation des sites CpG FoxP3 chez les patients ayant rechuté leur allergie [5].

Enfin, l'expansion et la maturation d'affinité des cellules B mémoire spécifiques d'Ara h 2 pendant l'ITO suggère leur rôle dans l'acquisition de la tolérance.

En résumé, il apparaît donc clairement que l'ITO à l'arachide est efficace à court terme et permet en fin de maintenance

d'aboutir le plus souvent à une désensibilisation ou à défaut à une augmentation significative des SR, protégeant ainsi les patients après une ingestion accidentelle. La tolérance est cependant transitoire avec rechute de l'allergie rapidement après l'arrêt de la prise quotidienne d'arachide en fin de maintenance, dès le premier mois dans 50 % des cas, 65 % à 3 mois et 85 % à 6 mois. L'association à des probiotiques pourrait diminuer significativement les rechutes mais reste à confirmer au-delà d'un mois par une étude randomisée ITO avec ou sans probiotique. Il semble enfin que l'ITO est d'autant plus efficace qu'elle est précoce, à court et long terme, malgré des doses de maintenance assez faibles, nous incitant à débiter les ITO dès l'âge d'un à 2 ans.

Il reste à harmoniser et optimiser la durée des protocoles et des phases de maintenance, variant respectivement de quelques mois à 5 ans et d'un à 12 mois. Il faudra également fixer les doses optimales de maintenance d'arachide et préciser les doses d'arachide permettant de conclure à la non-réponse, entre 4 et 10 g selon les auteurs.

Si la rechute de l'allergie à l'arachide est rapide et fréquente après l'arrêt de l'ITO, il serait intéressant d'étudier la non-réponse soutenue avec une prise régulière d'arachide peu contraignante pour le patient et n'altérant pas sa qualité de vie en fin de maintenance.

Pour terminer, les mécanismes de la tolérance sont multiples et complexes. Les modifications épigénétiques constatées pendant l'ITO à l'arachide pourraient permettre de distinguer les patients guéris de ceux qui sont tolérants et doivent continuer de consommer de l'arachide quotidiennement.

5. Conclusion

L'ITO à l'arachide a révolutionné en quelques années la prise en charge des patients allergiques, leur permettant d'entrevoir la possibilité d'une guérison et la fin d'une vie rythmée par la contrainte des régimes d'éviction et la peur des réactions anaphylactiques et mortelles. Ces bons résultats sont à nuancer par le risque élevé de rechute à l'arrêt de l'ITO. Il restera dans les années à venir à définir les modalités d'une guérison durable sans la contrainte d'une ingestion quotidienne d'arachide.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Jones SM. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(2):292–300.
- [2] Blumchen K. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:83–91.
- [3] Varshney P. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:654–60.
- [4] Vickery BP. Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:468–75.

- [5] Syed A. Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced regulatory T-cell function and hypomethylation of forkhead box protein 3 (FOXP3). *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:500–10.
- [6] Narisety SD. A randomized, doubleblind, placebo-controlled pilot study of sublingual versus oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1275–82.
- [7] Tang ML. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:737–44.
- [8] Vickery BP. Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(1): 173–81.