



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Immunothérapie orale alimentaire : à faible dose, en progression lente, chez de jeunes enfants, selon le phénotype de sévérité ? Quel choix pour une juste mesure ?

Oral dietary immunotherapy: Low dose, slow progression, in young children, according to severity phenotype? Which choice for the right measure?

E. Bradatan^{a,b,*}, D. Sabouraud-Leclerc^b

^a Unité pneumologie-allergologie, service de pédiatrie, centre hospitalier régional de Namur, avenue Albert 1er 185, 5000 Namur, Belgique

^b Service de pédiatrie générale et spécialisée, hôpital américain, CHU de Reims, 47, rue Cognacq-Jay, 51100 Reims, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 11 mars 2021

Accepté le 15 mars 2021

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Allergie alimentaire

Immunothérapie orale

Petite dose d'entretien

Efficacité

Sécurité

RÉSUMÉ

L'immunothérapie orale (ITO) a été l'approche thérapeutique la mieux étudiée pour le traitement de l'allergie alimentaire au cours de la dernière décennie, avec des essais cliniques examinant son efficacité, son innocuité et sa capacité à améliorer la qualité de vie des participants. Les dernières recherches suggèrent que l'ITO alimentaire pourrait être une option prometteuse. La plupart des participants aux études de recherche acquièrent la désensibilisation. Cependant, l'ITO n'est pas sans risque ni effets secondaires, y compris de réactions allergiques potentiellement graves. Selon les études actuelles, l'ITO réalisée avec des protocoles ayant une faible dose d'entretien, progression lente, début précoce même à l'âge préscolaire et adaptée au phénotype de sévérité, a montré une faisabilité, une efficacité et une sécurité significatives, offrant une option prometteuse pour la prise en charge des patients souffrant d'allergies alimentaires sévères. L'éducation et la prise de décision partagée éclairée entre les patients et l'équipe médicale sont essentielles. Les recherches futures devront évaluer l'efficacité à court et à long terme de cette thérapie dans le monde réel, les prédicteurs d'efficacité et l'utilisation de thérapies d'appoint qui pourraient atténuer les événements indésirables.

© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Oral immunotherapy (OIT) has been the best-studied therapeutic approach for the treatment of food allergy over the past decade, with clinical trials examining its efficacy, safety and ability to improve participants' quality of life. The latest research suggests that food OIT may be a promising option. Most participants in research studies acquire desensitisation. However, OIT is not without risks and side effects, including potentially serious allergic reactions. According to current studies the OIT protocol having a low maintenance dose, slow progression, early onset even at preschool age and tailored to the severity phenotype has shown significant feasibility, efficacy and safety, offering a promising option for the management of patients with severe food allergies. Education and informed shared decision making between patients and the medical team are essential. Future research should evaluate the short- and long-term effectiveness of this therapy in the real world, predictors of efficacy, and the use of adjunctive therapies that can mitigate adverse events.

© 2021 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords:

Food allergy

Oral immunotherapy

Small maintenance dose

Efficacy

Safety

* Auteur correspondant. Unité pneumologie-allergologie, service de pédiatrie, centre hospitalier régional de Namur, avenue Albert 1er 185, 5000 Namur, Belgique
Adresse e-mail : ebadatan@yahoo.fr (E. Bradatan).

1. Introduction

Les allergies alimentaires (AA) sont de plus en plus fréquentes chez le jeune enfant. Si l'éviction de l'aliment et la trousse d'urgence – restent les classiques de la prise en charge, l'immunothérapie orale (ITO) est une alternative intéressante au traitement de ces AA et a fait preuve de son efficacité et de sa capacité à améliorer la qualité de vie (QoL).

La majorité des études repose sur un TPO initial positif ou une phase rapide(rush) d'introduction de l'aliment sur une journée et, pour apprécier le taux de réussite, un TPO, réalisé idéalement en double aveugle, à la fin de la période d'entretien. Cependant les protocoles diffèrent d'une équipe à l'autre en termes (de dose et de temps) de quantité d'allergène (faibles ou plus fortes doses), de progression (lente ou plus ou moins rapide), de choix des patients (selon le phénotype de sévérité) et d'âge (très jeunes enfants, enfants et adolescents, adultes). En général, le choix de la dose d'entretien s'accorde avec la sévérité du phénotype et donc avec les risques des effets indésirables (EI) lors de l'ITO. Bien que les EI liés à l'ITO soient fréquents pendant le traitement, les réactions graves (EIG) sont rares [1,2].

Les aliments concernés par l'ITO à petites doses, dans les publications, sont le lait, l'œuf, arachide, le blé, les fruits (RC Pr10 et LTP).

Parmi les études concernant de petites doses d'entretien, celles-ci varient entre 125 mg et 300 mg de protéines pour l'arachide (PA). Pour d'autres aliments, ces doses sont autour de 3 ml de lait, 1/32^e d'un œuf entier, 2 g de nouilles bouillies [1,2,10].

Proposer une ITO à des enfants d'âge préscolaire semble intéressant, ces enfants présentant des caractéristiques cliniques et immunologiques plus favorables à l'évoluer vers la tolérance. Dans cette tranche d'âge, l'ITO est efficace pour augmenter le seuil de réactivité aux arachides et à d'autres aliments, la réponse immunitaire sérique est mesurable. De plus, ils n'ont pas encore développé la peur associée aux AA, et l'accompagnement parental est meilleur.

Chez l'enfant plus grand, un incontournable reste le respect de l'objectif personnel du patient : certains souhaitent pouvoir consommer de grandes quantités d'allergènes tandis que d'autres peuvent souhaiter simplement une protection contre l'anaphylaxie en cas d'ingestion accidentelle [1].

On manque actuellement de critères pour déterminer les patients qui vont développer une désensibilisation (absence de réactivité clinique, dont le maintien nécessite une exposition régulière à l'allergène), ou une tolérance (perte de réactivité à long terme, peut-être permanente, indépendamment d'une exposition continue à l'allergène) (Tableau 1).

2. Protocoles : doses d'entretien, efficacité, effets indésirables selon les études récentes

2.1. L'arachide

2.1.1. Les enseignements de l'étude PALISADE, 2018 : efficacité chez l'enfant mais présence d'EI dont 6 % d'EIG

Cette étude a inclus des patients ayant des antécédents de réactions graves et une dose cumulée réactive basse, maximale de 100 mg de PA. La phase d'induction, d'environ 6 mois, permet d'atteindre une dose d'entretien de 300 mg. Leurs résultats, à 12 mois du début, montrent que ce traitement est efficace chez les 496 patients de 4 à 17 ans (pas chez les adultes) avec 67,2 % du groupe de traitement actif (GA) tolérant après 6 mois d'entretien une dose de 600 mg contre 4 % du groupe placebo (GP). Après 1 an de traitement 50 % tolèrent 1000 mg PA. On note cependant des effets indésirables graves (EIG) chez 6 % des participants du GA (moins de 2 % du GP). Dans l'ensemble, des réactions allergiques systémiques

sont survenues chez 53 patients (14,2 %) du GA et 4 (3,2 %) du GP. Un patient a développé une EoE et 4,3 % participants du groupe actif se sont retirés de l'essai en raison de symptômes gastro-intestinaux chroniques ou récurrents [2].

2.1.2. L'étude de Blumchen et al., 2019 : efficacité, progression lente, petites doses, bonne tolérance

Leurs résultats confirment l'efficacité de l'ITO (enfants de 3 à 17 ans, 31 dans chaque groupe –actif respectivement placebo) avec un meilleur profil de sécurité (pas d'EIG) au vu du design ayant un schéma de progression plus lent et des doses d'entretien plus faibles que dans l'étude PALISADE. L'augmentation des doses s'est faite sur une période maximale de 14 mois (médiane de 13 mois), suivie d'une période de maintien de 300 mg de PA de 16 mois. Ainsi 74,2 % du GA toléreraient au moins 300 mg de protéine d'arachide vs 16,1 % dans le GP ($p < 0,001$). Les effets indésirables liés au traitement, d'intensité légère à modérée, sont apparus dans 90 % du GA contre 77 % du GP. Il n'y a pas eu d'utilisation d'épinéphrine. L'étude ne constate pas de différences entre les groupes en ce qui concerne le taux d'abandon 6,7 %, d'EI dus à l'ITO, la gravité des symptômes, le traitement des symptômes ou l'aggravation de maladies atopiques préexistantes [4].

2.1.3. Les enseignements de l'étude de Vickery et al. ; 2017 : efficacité chez le jeune enfant, faibles doses d'entretien

Vickery et al., montrent la même efficacité pour les doses d'entretien de 3000 mg vs 300 mg de PA chez de très jeunes enfants âgés de 9 à 36 mois. Dans l'ensemble, 78 % des sujets ont obtenu une tolérance (bras 300 mg, 17/20 [85 %] ; 3000 mg, 12/17 [71 %], $p = 0,43$) sur une période médiane de 29 mois. Les niveaux d'IgE spécifiques aux arachides ont diminué de manière significative dans le GA versus GP ($p < 0,001$). L'ITO précoce était sûre et bien tolérée avec des symptômes principalement légers, une seule réaction à domicile nécessitant de l'adrénaline et 2 abandons en raison d'EI persistants à prédominance gastro-intestinale [3]. Selon Kulis et al., 2019 aucune différence dans les réponses des cellules T ou des basophiles n'a été constatée entre les sujets sous ITO à l'arachide à faible ou forte dose d'entretien [1].

2.1.4. Les enseignements de l'étude canadienne CPPOIT (Canadian preschool peanut oral immunotherapy Soller et al., 2020) : jeunes enfants, faible dose d'entretien, sécurité

C'est un premier groupe à décrire l'ITO à l'âge préscolaire, étude multicentrique en vraie vie dont l'objectif était de concevoir une ITO protectrice avec un risque minime. Sur 270 enfants d'âge préscolaire (de 9 à 71 mois), 90 % des enfants ont atteint la dose d'entretien de 300–320 mg de PA avec une durée médiane d'induction de 16–22 semaines. Quant aux EI, 36,3 % des patients rapportent des symptômes de grade I (légers) et 31,1 % des symptômes de grade II (modérés). Il y a eu 11 administrations d'épinéphrine, soit 4,10 % des patients, 6 administrées en clinique, 6 administrées à domicile. Les limitations de cette publication sont liées au fait qu'il s'agit d'une étude en vie réelle, avec parfois un manque d'adhésion au protocole (pas d'agenda donc les oublis de doses n'ont pas été évalués). Ce manque d'adhésion induit un risque d'EI pendant l'ITO d'où une éducation rapprochée à l'utilisation d'adrénaline (dans cette étude, les 11 injections d'adrénaline ont été faites sur des grades 2, réactions modérées). La corrélation IgE augmentées – sortie de l'étude n'a pas été retrouvée. À noter des EI sévères, de l'ordre de 0,4 %, donc moindres par rapport à l'étude PALISADE (4,3 %), de même quand à l'utilisation de l'Adrénaline lors de l'induction : CPPOIT 4,07 % versus PALISADE 14 %. L'EoE a été diagnostiquée pour 1/270 patients (0,37 %) soit proportion semblable à l'étude PALISADE. L'asthme n'a pas été répertorié lors des EI dans CPPOIT, puisque cette étude avait recruté des préscolaires ayant un asthme léger/modéré avec

Tableau 1
ITO arachide (AITO) ayant utilisé une petite dose d'entretien [1–5].

Étude, pays, année, conclusion	RCT	DA, N° de patients	Âge médiane, années	Groupe contrôle ou placebo	TPO a l'entrée/rush	Mg PA, début/entretien	Résultats
Bird/USA/2018, AR101 a un effet immunologique qui permet une réduction de la réactivité à l'arachide et tolérance d'une dose de 300 mg de protéines	+Phase 2	+/29	GA7 ans/GP8 ans	+	+/+	0,5–6/300 (AR101)	GA :23/29 (79,3 %) et 18/29 (62,1 %) ont réussi TPO (443 et 1043 mg respectivement) ; GP :5/26 (19,2) et 0/26 (0 %) ont réussi TPO (443 et 1043 mg respectivement)
Vickery/USA/2018, PALISADE, AR101 est efficace chez l'enfant et a un bon profil de sécurité	+Phase 3	416, 139 (372, 124 étaient âgés de 4 à 17 ans)	4–55 ans	+	+	0,5–6/300	GA 250/372 (67,2 %) du groupe actif et 5/124 (4,0 %) ont réussi TPO 600 mg. PA, pas d'efficacité à plus de 18 ans.
Jones/2009/USA	+	–/39	57,5 mois	–	–	0,1–50/300, 300 mg PA pendant 12 mois et si les IgE d'arachide restaient > 2 kU/L, la dose était augmentée à 1800 mg PA	27/39 (69,2 %) ont réussi TPO (3900 mg PA)
Hofmann/2009/USA	–		4,8 ans	+	+	300 mg	20/28 (71,4 %) ont terminé la phase de maintenance
Vickery/2017/USA, L'ITO précoce chez les enfants d'âge préscolaire est sûre et très efficace	+	+/37, 37 (20 à faible dose, 17 à forte dose), 154	28,5 mois	20–300 mg/17–3000 mg	+	0,05–0,3/300 vs 3000	17/20 (85 %) à faible dose et 12/17 (70,6 %) à haute dose ont passé TPO à 5000 mg et obtenu tolérance
Blumchen 2019/, Allemagne, L'ITO à faible dose est efficace, entraînant une tolérance et une qualité de vie améliorées	+	+/31	GA : moyemoyenne 6,6 ans ; GP : moyenne 7,9 ans	+	±	VAR/125 ou 250, médiane 125 mg, intervalle 50–250 mg	GA :23/31 (74,2 %) et 13/31 (41,9 %) ont réussi TPO (300 mg vs 4500 mg) ; GP :5/31 (16,1 %) et 1/31 (3,2 %) ont réussi TPO (300 mg et 4500 mg).
Nagakura, 2018/Japan	–	–/24	+AH, 5–18 ans, 9,6 age moyenne	+	+	VAR 8 mg/133 mg	GA, 16 (67 %) vs 14 (58 %) ont réussi le test de 133 vs 795 mg, 8 (33 %) du groupe ITO ont obtenu la tolérance GP : 1 (10 %) vs 0 a réussi TPO
Soller/2019/, CANADA, CPPOIT, étude en vie réelle : protocole sécuritaire, bien toléré qui pourrait être reproduit hors site de recherche, Limites : variabilité en contenu allergénique, données incomplètes, pas d'inclusion de patient à haut risque	–	–/270	9–71 mois, moyenne 23 mois	+	+/+	10/300–320 mg	à 133 mg vs 795mg 243/270 (90 %) sont arrivés à la dose d'entretien

AH : antihistaminique ; DA : double aveugle ; GA : groupe actif ; GP : groupe placebo ; RCT : étude contrôlée randomisée ; TPO : test provocation orale ; VAR : variable

un contrôle optimal, dans la démarche volontaire de minimiser le risque d'EIG et de sortie de l'étude [5].

La métaanalyse australienne de Grzeskowiak et al., 2020 a repris 27 études (1488 sujets) sur l'ITO à l'arachide (grandes et petites doses d'entretien) chez des enfants moins de 18 ans et a répertorié les EI (nécessitant un traitement ou de l'épinéphrine), la capacité à atteindre la dose d'entretien cible et la réussite d'un TPO après une ITO. Ils montrent que les risques d'interruption du protocole dus aux EI sont moindres lorsque un cotraitement (AH, probiotiques, omalizumab) est associé. Lors de la stratification c'est, sans surprise, l'omalizumab qui est supérieur aux AH et probiotiques. Les EI étaient fréquents et ont conduit à l'arrêt du traitement chez 6,6 % des enfants. Des EI nécessitant un traitement par épinéphrine sont survenus chez 7,6 % des participants, à un taux de 2,0 pour 10 000 doses (0,8–3,7 ; 15 études, $I^2 = 64,4$). Les valeurs des IgE spécifiques et la présence d'un asthme ont été les principaux facteurs de risque d'arrêt du traitement observés en métaanalyse univariée.

L'utilisation d'une phase rush initiale était systématiquement associée à un risque accru d'EIG, tandis que le fait de viser une dose d'entretien cible plus élevée (plus de 1 g de PA) était aussi associé à un risque accru d'utilisation d'épinéphrine. Le risque d'EIG était identique quant au rush, phase de montée de doses et entretien, mais la fréquence était plus importante lors de la phase rush. Bien que ce risque d'EIG nécessitant un traitement par épinéphrine puisse sembler élevé à 7,6 %, cela doit être mis en balance avec les avantages de l'ITO en ce qui concerne la protection contre l'ingestion accidentelle d'arachides. En fait, d'après cette métaanalyse, une fois que les enfants ont atteint la phase d'entretien à long terme, le risque de présenter un EIG nécessitant un traitement par épinéphrine est de 3,2 %, alors que la fréquence est extrêmement faible, de l'ordre de 9 épisodes pour 100 000 doses.

Quant à l'analyse des objectifs atteints, un échec d'atteinte de la dose était plus important pour les protocoles à hautes doses. La réussite du TPO final était de 68,9 % pour 17 études (petites et grandes doses), et plus importante pour les études ayant utilisé un cotraitement (probiotiques ou omalizumab, mais pas valable pour les AH). Seuls trois RCT ont été entrepris pour examiner les effets de différentes approches de l'ITO. Celles-ci incluent différentes doses d'entretien cibles (300 mg ou 3000 mg de protéines d'arachide par jour ; Vickery, 2017), l'utilisation d'un cotraitement (omalizumab vs placebo ; Mac Ginnitie, 2017) ou un travail psychologique concernant les symptômes associés à l'ITO [6]. Ces études, qui recrutaient entre 35 et 50 patients, ont fourni des preuves encourageantes, suggérant qu'une dose d'entretien cible plus faible, l'utilisation d'un cotraitement ou une intervention psychologique peuvent réduire le risque et la fréquence des EI, mais qu'elles n'étaient pas suffisamment puissantes pour l'affirmer de façon significative [1].

2.2. Le lait de vache

Miura et al., 2021, analysent l'intérêt de l'ITO à faible dose de lait de vache (LV) pour des enfants (âge moyen=6,1 ans) présentant une APLV sévère. Le GA ($n=33$) ayant une DCR de moins de 3 ml a ingéré jusqu'à 3 ml de LV pendant un an. Après une éviction de deux semaines, des TPO de 3 et 25 ml ont été effectués. Les enfants présentant des réactions positives ont continué à ingérer 3 ml, les TPO étant répétés chaque année. Le taux de réussite des TPO de 25 ml dans le GA, était de 27 %, 52 % et 61 % après 1, 2 et 3 ans, respectivement, et l'augmentation du seuil de tolérance après 3 ans était significativement plus élevée que celui du groupe témoin historique (13 %, $p=0,002$). Dans le GA un seul enfant a développé un EIG. Lors de l'ITO, les taux d'IgEs au LV et à la caséine ont diminué de manière significative, les taux d'IgG et d'IgG4 spécifiques à la caséine ont augmenté de manière significative après 3 ans, alors que le groupe témoin historique n'a présenté aucun changement de ces paramètres. Les niveaux des IgEs étaient

significativement diminués chez les enfants qui ont réussi le TPO de 25 ml lait. D'après les auteurs, la poursuite à long terme d'une ITO à basse dose entraîne une amélioration immunologique efficace et assure une bonne sécurité en cas d'allergie grave au LV [7].

2.3. Le blé

Nagakura et al., 2019, réalisent une étude sur l'ITO à faibles doses pour des patients souffrant d'anaphylaxie induite par le blé. Les sujets, âgés de 5 à 18 ans (16 patients), avaient des DCR inférieures à 53 mg de protéines de blé. Ils ont suivi une progression rapide des doses et puis une période d'entretien. En un an, 88 % des patients du groupe ITO ont pu tolérer 53 mg protéines de blé par jour. Après 2 semaines d'arrêt du protocole, ils ont été soumis à des TPO pour 53 mg, les patients ayant réussi ce premier TPO étaient soumis à un deuxième pour 400 mg blé. Ainsi 69 % des patients du GA vs 9 % du GP ont réussi le TPO de 53 mg alors que 25 % du GA vs 0 % du GP ont réussi le TPO de 400 mg ($p=0,002$ et $0,07$, respectivement). Après 1 an d'ITO à petite dose, les niveaux de IgEs du blé et $\omega-5$ ont diminué de manière significative 293 vs 154 et 7,5 vs 4,1 kUA/L, et les niveaux d'IgG et d'IgG4 spécifiques à la gliadine du blé et $\omega-5$ ont augmenté de manière significative après un mois. Ont été répertoriés 7 incidents d'anaphylaxie sans nécessité de traitement par adrénaline [8]. De même selon Novak et al., 2018, (âge moyen de 8,7 ans) l'ITO à faible dose, réalisée avec 43 mg de protéines de blé par jour, a favorisé une désensibilisation chez environ la moitié des sujets après un an de traitement (GA de 23 patients) avec une tolérance de 4,5 g ou plus de protéines de blé. Après deux ans d'ITO à faibles doses, 30 % des patients tolérèrent 7,5 g protéine de blé et 13 % avait acquis la tolérance (après arrêt de 10 semaines de l'ITO) [9].

2.4. ITO à faibles doses pour le lait, l'œuf et le blé selon les profils de gravité

Shiro Sugiura 2020 analysent la faisabilité, l'efficacité et l'innocuité des TPOs à petites doses et de l'ITO lente à faible dose (Slow low dose OIT SLOIT) pour des allergies aux œufs, au lait et au blé, avec des doses initiales et d'entretien stratifiées en fonction de la gravité.

Les enfants souffrant d'AA ont été soumis à des TPOs à faibles doses d'œuf de poule (dose cumulative 8,7 g soit 983 mg protéines œuf, $n=133$), de lait de vache (8,7 ml soit 287 mg protéines, $n=50$) et/ou de blé (8,7 g soit 226 mg protéines, $n=45$). L'augmentation s'est réalisée avec des paliers de 1 mois avec comme objectif de multiplier la dose de 10 fois en un an. Un TPO a été réalisé après 1 an d'entretien et précédé par 2 semaines d'éviction. Le critère principal d'évaluation était la proportion de participants ayant réussi le TPO à dose faible. Sur les 228 enfants diagnostiqués avec des AA sévères dans les TPO initiaux, 180 parents ont choisi SLOIT, tandis que les autres ont choisi l'éviction (groupe témoin). Le nombre de paliers à monter était de 10,5 (IQR, 9–12), 103 participants (69,1 %) ont dépassé ≥ 10 paliers et 54 participants (36,2 %) se sont approchés de l'étape finale du protocole. La proportion de participants ayant réussi les TPO finales était de 35,9 % (61/170) dans le groupe SLOIT et de 8,7 % (4/46) dans le groupe témoin ($p<0,001$) ; aucune différence importante n'a été observée entre les allergènes. Parmi les sujets qui ont échoué, la variation médiane de la dose totale lors du TPO était de 235 % (intervalle interquartile : 100 %–512 %) dans le groupe SLOIT et de 100 % (42 %–235 %) dans le groupe témoin ($p<0,001$). Des EI ont été observés chez seulement 0,58 % (280/48 486) par prise programmée et environ 50 % du groupe SLOIT n'ont pas présenté des EI tout au long du traitement [10].

3. Discussion

Les principaux risques associés à l'ITO sont des réactions allergiques (anaphylaxies) survenant au domicile, après la prise de la dose quotidienne. Une sélection spécifique des patients, un suivi rapproché, une permanence téléphonique/ou mail et des séances d'ETP, sont essentiels pour diminuer l'incidence des EI. L'efficacité et les risques doivent être discutés en toute transparence avec les patients et leurs familles et écrits dans les formulaires de consentement et dans les protocoles ITO des patients. Une information détaillée sur la nécessité d'une prise quotidienne de l'aliment, l'adaptation des doses en contexte de cofacteurs ou de réaction, sera donnée et la rigueur sera exigée. Une fréquence plus élevée d'EI peut être liée à des prédictors spécifiques tels que les comorbidités (rhinite allergique, asthme), le niveau des TC et des IgEs, et ces éléments sont à évaluer précisément avant de commencer le traitement [1]. Les indicateurs d'échec de l'ITO, rapportés par plusieurs études sont une dose d'entretien élevée, un taux d'IgEs élevé et une faible DCR lors du TPO. Des doses d'entretien, adaptées à la sévérité du phénotype sont considérées comme une démarche sécuritaire [1,10,11]. Une ITO à faible dose d'entretien, réalisée avec une escalade à progression lente des doses et adaptée au patient, semble donc être une méthode de traitement relativement sûre et efficace pour les enfants à risque anaphylactique et ce quel que soit l'allergène. Selon les études citées, on constate le même impact de petites doses (versus grandes doses d'entretien) sur l'efficacité, la baisse des taux d'IgEs, avec un meilleur profil de sécurité et des taux d'abandon inférieurs [10]. Dans cette optique, à notre avis, le concept d'un TPO pas forcément réactogène, chez un enfant ayant déjà expérimenté une anaphylaxie reste aussi une option d'intérêt médical et éthique, à étudier et à proposer à la famille.

Ainsi, bien caractériser le phénotype du patient en terme de sévérité (comorbidités associées, antécédent(s) d'anaphylaxie(s), importance de la sensibilisation déterminée par la taille des tests cutanés et la valeur des IgEs...) permettra d'affiner la prise en charge de l'ITO (protocole lent, petites doses d'entretien, cotraitement par biothérapie) et éviter les EIG [1,2].

4. Conclusion

L'ITO reste une thérapie prometteuse, réservée aux centres spécialisés en allergie alimentaire. Il semble important de pouvoir la proposer tôt, avant l'âge adulte voire même très tôt dès l'âge

préscolaire. La lecture des différentes études montre l'importance de repérer les phénotypes sévères à risque d'EI et d'adapter au mieux le protocole : pas de phase rush, phase d'induction lente, utilisation de faibles doses d'entretien voire de de cotraitements (AH, probiotiques, Omalizumab), suivi rapproché. Cela nécessite encore une validation par des études cliniques réalisées en vie réelle avec évaluation de l'administration réelle des doses et de l'impact sur la qualité de vie.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Luke EG, Billy T, Knight E, Cohen-Woods S, Chataway T. Adverse events associated with peanut oral immunotherapy in children - a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2020;10(1):659.
- [2] Patrawala M, Shih J, Gerald L, Vickery B. Immunothérapie orale aux arachides : une perspective actuelle. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020;20(5):14.
- [3] Brian PV, Berglund JP, Burk CM, Fine JP, Kim EH, Kim JI, et al. Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(1) [173-181.e8].
- [4] Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Gesine H, et al. Single-center efficacy, safety, and quality of life in a multicenter, randomized, placebo-controlled trial of low-dose peanut oral immunotherapy in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(2) [479-491.e10].
- [5] Soller L, Abrams EM, Carr S, Kapur S, Rex GA, Leo S, et al. First real-world safety analysis of preschool peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(8) [2759-2767.e5].
- [6] Lauren CH, Leibowitz KA, Perry MA, Bitler JM, Whitney B, Kaptchuk TJ, et al. Changing patient mindsets about non-life-threatening symptoms during oral immunotherapy: a randomized clinical trial. *Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(5):1550-9.
- [7] Miura Y, Nagakura K-I, Nishino M, Takei M, Takahashi K, Asaumi T, et al. Long-term follow-up of fixed low-dose oral immunotherapy for children with severe cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2021. <http://dx.doi.org/10.1111/pai.13442>.
- [8] Nagakura K-I, Yanagida N, Sato S, Nishino M, Takahashi K, Asaumi T, et al. Low-dose-oral immunotherapy for children with wheat-induced anaphylaxis. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31(4):371-9.
- [9] Nowak-Węgrzyn A, Wood RA, Nadeau KC, Pongracic JA, Henning AK, Lindblad RW, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of vital wheat gluten oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(2) [651-661.e9].
- [10] Sugiura S, Kitamura K, Makino A, Matsui T, Furuta T, Takasato F Y., et al. Slow low-dose oral immunotherapy: threshold and immunological change. *Allergol Int* 2020;69(4):601-9.
- [11] Yanagida N, Okada Y, Sato S, Ebisawa M. New approach for food allergy management using low-dose oral food challenges and low-dose oral immunotherapies. *Allergol Int* 2016;65(2):135-40 [World Allergy Organ J].