



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique xxx (2008) xxx-xxx

REVUE FRANÇAISE
D'ALLERGOLOGIE
ET D'IMMUNOLOGIE CLINIQUE

<http://france.elsevier.com/direct/REVCLI/>

Immunothérapie et allergie alimentaire

Immunotherapy and food allergy

F. Rancé

Allergologie-pneumologie, hôpital des Enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, TSA 70034, 31059 Toulouse cedex, France

Résumé

Les essais d'immunothérapie portant sur l'allergie alimentaire sont anciens, et, pourtant, nous ne disposons que peu d'études randomisées. Les protocoles sont variés. Les indications concernent principalement les allergies IgE-dépendantes. La persistance de l'allergie au-delà de l'âge habituel de guérison est un critère en général retenu. D'autres facteurs sont moins bien définis pour engager une immunothérapie, comme la dose réactogène ou la nature des symptômes de l'allergie alimentaire. Différentes techniques sont utilisées, injectables aux effets secondaires constants avec les extraits à notre disposition, orale efficace dans un tiers des cas et sublinguale, dont les études semblent prometteuses. Il reste à définir la signification des effets de l'immunothérapie, effet persistant ou transitoire ou simple augmentation des doses tolérées.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Immunotherapy trials on food allergy were published some years ago and few of them were randomized. The protocols used varied and IgE-mediated food allergies were the first studied. Immunotherapy is mainly indicated for persistent food allergy after the usual age of recovery. Other factors, such as the dose of the allergen and the nature of the symptoms due to food allergy, are less well-defined with regard to indications for immunotherapy. Different techniques are available: the subcutaneous route, with well-known adverse effects when currently available extracts are used; the oral route, with efficacy in a third of the cases and the sublingual route, which seems to be promising. The real effect of immunotherapy, whether persistent, transitory or merely an increase in the amount of food tolerated, remains to be defined.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie alimentaire ; Immunothérapie ; Tolérance

Keywords: Food allergy; Immunotherapy; Tolerance

1. Introduction

L'allergie alimentaire correspond à la perte de la tolérance immunologique vis-à-vis d'un aliment. Elle s'acquiert au cours des premiers mois de vie, sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux [1]. Dans la population générale, environ 5 % des enfants d'âge scolaire souffrent d'une allergie alimentaire [2]. Les adultes sont moins concernés. Une récente méta-analyse estime que 2 % d'entre eux sont allergiques aux aliments [3].

En l'absence d'alternatives thérapeutiques, autres que les régimes d'éviction, contraignants et pouvant être la source de difficultés psychologiques, Finkelman envisage d'autres appro-

ches thérapeutiques, encore futuristes [4]. Il s'agit des injections d'anti-IgE, du développement d'antagonistes du récepteur à l'*IL-4* ou encore du *PAF*, voire, dans les modèles animaux, de la mise à contribution d'agents croissants entre les récepteurs *FcεRI* ou *FcγRIII* et un immunorécepteur intracellulaire à la tyrosine basé sur des motifs d'inhibition [4].

En attendant un effet de ces thérapeutiques futuristes, un espoir de guérison des allergies alimentaires pourrait provenir de l'immunothérapie, comme cela a été démontré dans les allergies respiratoires, en particulier polliniques.

2. Historique de la désensibilisation aux aliments

Les essais de désensibilisation aux aliments sont lointains avec Schloss, en 1912, qui a mené avec succès une désensibilisation orale à l'œuf [5]. Il faut ensuite attendre

Adresse e-mail : rance.f@chu-toulouse.fr.

1956 pour qu'un adulte soit guéri d'une allergie persistante aux protéines du lait de vache par une désensibilisation par voie orale [6]. Ce n'est qu'en 1984 qu'apparaissent les premières standardisations de la désensibilisation par voie orale [7].

Les indications varient selon les auteurs. Néanmoins, les allergies alimentaires IgE-dépendantes et persistantes sont le plus souvent retenues pour discuter une immunothérapie par voie orale. Un autre critère important pour l'indication d'une immunothérapie est la persistance de l'allergie alimentaire au-delà de l'âge habituel de guérison, l'âge allant de quelques mois ou années (nourrisson) à plus de 50 ans [8,9]. D'autres auteurs retiennent comme critère principal la dose qui déclenche la réaction d'allergie et commencent une immunothérapie pour des doses déclenchantes minimales [10,11]. Pour d'autres encore, c'est une dose réactogène élevée qui fait discuter l'indication d'une immunothérapie par voie orale [8].

3. Protocoles d'immunothérapie

Les études récentes sur l'utilisation de l'immunothérapie aux aliments comportent une confirmation du diagnostic d'allergie alimentaire par test de provocation par voie orale. Néanmoins, peu d'études reposent sur un protocole en double insu, rendant les conclusions incertaines.

3.1. Différences des protocoles

Les protocoles publiés sont variés : pour les plus rapides, ils comportent des ingestions répétées dans la journée de doses croissantes d'aliment initialement dilué, dose habituellement consommée obtenue en quelques jours [9]. D'autres, plus lents, débutent par un aliment dilué ou non et aboutissent à une dose complète en quelques mois [10,11].

3.2. Efficacité des protocoles

Des résultats favorables ont été rapportés pour différents aliments comme le lait de vache, l'œuf de poule, les poissons et aussi, l'orange, la pomme, les haricots, la pêche, la farine de blé [8,10,11]. Les résultats sont souvent très positifs avec, pour certains, quasiment 100 % de guérisons [10]. Néanmoins, les protocoles utilisant une méthodologie en double insu font apparaître des résultats beaucoup plus mitigés avec seulement 36 % de résultats favorable [12]. De plus, si la tolérance est acquise, l'ingestion régulière de l'aliment est nécessaire pour maintenir la tolérance [12,13].

3.3. Effets secondaires

Les accidents rapportés au cours des protocoles d'immunothérapie sont variés : poussée d'eczéma, urticaire, œdème, douleurs abdominales, rhinoconjonctivite ou asthme. Certains effets secondaires ont conduit à un palier dans la progression, à un retour en arrière avant de reprendre la progression et, parfois, à un arrêt du protocole [9-12].

4. Différentes techniques d'immunothérapie

Différentes techniques ont été utilisées, injectable, orale, sublinguale. Les anti-IgE sont exclues de cette analyse.

4.1. Voie injectable

La première étude d'immunothérapie spécifique par voie sous-cutanée à l'arachide a été rapportée en 1992 par Oppenheimer et al. [14] chez des patients qui avaient présenté une anaphylaxie sévère à l'arachide. L'efficacité était jugée sur le score des symptômes développés au cours d'un test de provocation en double insu (TPODA) effectué avant et après quatre semaines ITS à l'arachide comparée au placebo. Chez les trois patients traités par ITS à l'arachide, les symptômes diminuaient de 67 à 100 % ainsi que la dose réactogène d'arachide. En revanche, chez les témoins allergiques à l'arachide qui avait reçu le placebo, aucune modification du score clinique ne fut observée au cours du TPODA (un cas) et, chez les deux autres patients, on observa une augmentation de la réactivité cutanée à l'arachide. L'étude était poursuivie sur un effectif de 18 patients à différents stades du protocole (huit avaient atteint la dose d'entretien) lorsque, à la suite d'une erreur accidentelle de formulation pharmaceutique, un patient devait décéder d'anaphylaxie, ce qui fit arrêter l'étude [14].

En 1997, Nelson et al. [15] ont publié une seconde étude chez 12 patients atteints d'anaphylaxie à l'arachide, six recevant un extrait aqueux et six le placebo, selon un protocole accéléré qui durait six semaines. Par la suite, les injections d'entretien étaient effectuées toutes les semaines pendant un an. Les six patients sous ITS à l'arachide devaient voir augmenter significativement la dose réactogène d'arachide au bout d'un mois ($p = 0,002$) et de 12 mois ($p = 0,007$) : en moyenne, elle passe de 2092 mg à 6810 mg dans le groupe traité [15]. À titre d'exemple, chez le patient le plus « sensible » (il avait eu 33 admissions en urgence jusqu'au début du traitement), la dose réactogène qui était initialement de 16 mg devait passer à 7888 mg, soit 18,3 cacahuètes. Dans le même temps, la réactivité cutanée diminuait à un mois ($p = 0,0009$) pour revenir sensiblement au niveau initial à 12 mois [15]. Toutefois, les réactions systémiques furent constantes, principalement aussi bien pendant les périodes de « rush » que de maintenance. Les réactions pendant la phase d'entretien sont nombreuses avec un nombre par patient moyen d'incidents cutanés isolés (trois épisodes), de réactions à la fois cutanées et pulmonaires (14 épisodes), d'injections d'adrénaline (12 fois) et d'inhalations de bronchodilatateurs (cinq fois).

L'immunothérapie spécifique par voie sous-cutanée avec les extraits actuels n'est donc pas éthiquement recommandée.

L'immunothérapie aux pneumallergènes a été utilisée dans l'objectif d'améliorer l'allergie alimentaire associée. Dans une première étude, Asero [15] a montré que 84 % des patients atteints du syndrome bouleau-pomme et bénéficiant d'une immunothérapie injectable aux pollens de bouleau amélioreraient, voire guériraient les symptômes de leur allergie à la pomme. Dans une seconde étude, les mêmes auteurs ont montré que cet effet protecteur était durable [16]. Trente patients

allergiques au bouleau et ayant également un syndrome d'allergie orale à la pêche ont été désensibilisés au bouleau pendant 39 mois en moyenne, puis suivis périodiquement tous les six mois pendant 30 à 42 mois après l'arrêt de l'immunothérapie. Le pourcentage des patients qui pouvaient consommer de la pomme sans symptômes d'allergie orale était de 27 sur 30 (90 %) au bout de six mois, de 23 sur 27 (85 %) au bout de 18 mois, de 11 sur 14 (78 %) au bout de 30 mois. Chez les trois patients dont le suivi fut de 42 mois, deux toléraient parfaitement la pomme [16].

4.2. Voie orale

Meglio et al. [11] ont rapporté les effets d'une induction de tolérance par voie orale chez 21 enfants âgés de plus de six ans, allergiques aux protéines du lait de vache avec une forme IgE dépendante. À l'aide d'un protocole très lent, le pourcentage de guérison de l'allergie aux protéines du lait de vache a été de 71,4 % à 6 mois avec une quantité de lait tolérée d'au moins 200 ml. De plus, 14,3 % des enfants ont toléré une quantité de 40 à 80 ml de lait de vache par jour. Il convient de signaler 14,3 % d'échecs avec des réactions pour certains enfants dès la dose de 18 gouttes de lait de vache dilué.

Récemment, Buchanan et al. [17] ont rapporté les effets d'une immunothérapie par voie orale réalisée chez des patients allergiques à l'œuf. Dans la publication initiale, les sept patients âgés de 14 mois à sept ans, allergiques à l'œuf de poule sur la preuve d'un test de provocation par voie orale en double insu, ont tous été améliorés après 24 mois d'immunothérapie par voie orale. Les symptômes initiaux de l'allergie à l'œuf correspondaient à une urticaire; aucune d'entre eux n'avaient d'antécédent de choc anaphylactique. Le suivi de l'immunothérapie est basé sur la pratique du test de provocation par voie orale en double insu [17]. Après immunothérapie orale, quatre patients sont considérés guéris et il s'agit d'une tolérance partielle pour les trois autres, la quantité d'œuf tolérée étant imitée entre 2 et 14,7 grammes. Néanmoins, les résultats de l'étude qui a maintenant inclus 21 patients sont moins favorables [18]. Des effets secondaires ont été décrits à type de prurit, d'urticaire et de douleurs abdominales [18]. L'immunothérapie a été considérée comme un échec dans deux cas.

De manière anecdotique, une immunothérapie par orale a été menée avec l'arachide [19]. Elle concernait une fillette âgée de six ans qui avait présenté deux réactions systémiques à l'ingestion d'arachide. L'un des épisodes avait été un collapsus par simple contact avec de l'arachide. Le test de provocation par voie orale en double insu à l'arachide a déclenché, à la dose de deux grammes (ce qui correspond à une graine de cacahuète entière), un syndrome oral d'allergie et une crise d'asthme. L'immunothérapie par voie orale a consisté à ingérer une demie graine de cacahuète trois fois par jour, suivi d'une augmentation des doses ingérées pour obtenir une consommation de deux graines d'arachide deux fois par jour pendant un an. Les doses initiales ont été administrées en milieu hospitalier. L'efficacité de l'immunothérapie a également été mesurée sur la diminution des IgE sériques spécifiques à l'arachide, passant de 100 kU/L à 42 kU/L au terme de 12 mois de traitement.

Le protocole d'immunothérapie à l'arachide proposé par Patriarca et al. [20] est beaucoup plus lent. Il débute par des dilutions des extraits pour obtenir des quantités de l'ordre de 0,5 mg de protéines d'arachide. L'expérience de Patriarca et al. [21] est élargie à d'autres aliments que l'arachide. L'étude la plus récente, compare l'immunothérapie effectuée chez 42 enfants allergiques, âgés entre trois et 16 ans, à dix enfants allergiques ne bénéficiant pas d'immunothérapie mais mis en éviction stricte sur une période de 18 mois. Les aliments sont variés : lait de vache ($n = 18$), œuf de poule ($n = 14$), poisson ($n = 9$), farine de blé ($n = 2$), pomme et haricot ($n = 1$). Les premières doses d'immunothérapie sont données par voie sublinguale, puis le relais est pris par voie orale. La première dose est diluée. Les résultats sont excellents avec 85,7 % de succès. Néanmoins, il convient de signaler six sorties d'étude pour mauvaise compliance, des effets secondaires sérieux ayant conduit à quatre arrêts du protocole et une tolérance partielle pour deux autres enfants. On peut regretter que l'allergie ne soit pas prouvée par des tests en insu, ainsi que le nombre restreint d'enfants du groupe témoin. Les effets secondaires signalés ont été à type d'urticaire, de poussée d'eczéma, de vomissements ou de crise d'asthme. Chez les enfants améliorés par l'immunothérapie, les auteurs ont démontré une diminution des IgE sériques spécifiques ainsi qu'une augmentation des IgG4 spécifiques.

L'une des plus récentes études concernant l'immunothérapie orale comportant des tests en insu a été réalisée par Staden et al. [12]. Les enfants en immunothérapie spécifique par voie orale ont été comparés à d'autres enfants allergiques relevant d'une prise en charge classique, à savoir l'éviction stricte. L'immunothérapie spécifique est suivie d'une phase d'éviction pendant deux mois avant la réalisation d'un test de provocation par voie orale qui définit l'évolution. Le lait de vache et l'œuf de poule ont été les deux aliments testés. Les résultats ont été exprimés sous la forme de quatre profils de réponse clinique. Les répondeurs (36 % des cas) tolèrent totalement l'aliment ; ils sont considérés comme guéris. Les répondeurs avec prise régulière (12 %) tolèrent l'aliment uniquement s'il le consomme régulièrement et perde la tolérance en reprenant un régime d'éviction. Les répondeurs partiels (16 %) tolèrent des quantités limitées d'aliments et les non-répondeurs correspondent à 36 % des enfants. Les résultats sont comparables avec le groupe en éviction stricte puisque, dans ce dernier groupe, 35 % des enfants ont été considérés comme tolérants. Une diminution des IgE sériques spécifiques est relevée chez les enfants tolérants, que ce soit dans le groupe en immunothérapie ou en éviction, avec une différence significative ($p < 0,001$) entre les tolérants et les répondeurs partiels — non-tolérants. Parmi les effets secondaires observés, les poussées d'eczéma ont été plus fréquentes dans le groupe immunothérapie en comparaison avec le groupe en éviction ; les symptômes généraux cardiovasculaires ont été seulement relevés dans le groupe en éviction.

En définitive, si l'immunothérapie spécifique par voie orale ne semble pas plus efficace qu'un régime d'éviction classique, elle a au moins l'avantage de permettre une augmentation progressive des doses en réduisant les risques de réaction sévère.

4.3. Voie sublinguale

Un cas d'allergie grave IgE-dépendante au kiwi chez une jeune femme âgée de 29 ans avec de très faibles quantités de fruits a fait proposer une immunothérapie par voie sublinguale [22]. À partir de l'extrait d'allergène dosé à 1 mg de protéine par mL, la première dose sublinguale a été de 0,1 mL à la dilution de 10–4, puis les doses ont été progressivement augmentées, à raison de trois doses par jour, jusqu'à atteindre 1 mL de l'extrait non dilué. L'immunothérapie par voie sublinguale s'est accompagnée d'une modification des paramètres immunologiques avec diminution de la réactivité cutanée et apparition d'IgG4 sériques spécifiques. Les résultats à trois ans sont excellents comme l'atteste la négativité des tests cutanés, des IgE sériques spécifiques et du test de provocation par voie orale au kiwi pour cette jeune patiente [23].

Des essais ont été rapportés chez l'enfant avec le lait de vache [24]. Huit enfants âgés de plus de six ans, présentant une allergie IgE-dépendante aux protéines du lait de vache, ont bénéficié d'une immunothérapie sublinguale au lait de vache à raison d'une dose quotidienne de 0,1 ml pendant six mois. Les résultats à six mois au cours du test de provocation par voie orale ont montré quatre guérisons avec un apport lacté normal (50 %), deux tolérances partielles (quantité de lait tolérée limitée) et deux sorties d'étude pour mauvaise compliance.

La seule étude en double insu a été rapportée par Enrique et al. [25]. Vingt-trois adultes allergiques à la noisette ont reçu une immunothérapie sublinguale dans le cadre d'une étude randomisée, en double insu, et contrôlée. L'immunothérapie fut bien tolérée avec 0,2 % de réaction systémiques. L'immunothérapie a augmenté la dose tolérée de 2,29 à 11,56 g dans le groupe traité versus 3,49 à 4,14 g groupe placebo ($p = 0,02$). De plus, les paramètres immunologiques ont été modifiés seulement dans le groupe traité, avec élévation des IgG4 spécifiques et de l'IL-10.

5. Conclusion

L'immunothérapie pourrait représenter un nouvel aspect du traitement des allergies alimentaires. Les indications prennent en considération l'histoire naturelle de l'allergie alimentaire. Aujourd'hui, les modalités restent incertaines, et nous manquons d'études standardisées. Il n'est pas encore possible d'établir si les effets de l'immunothérapie correspondent à une guérison définitive ou à une seule augmentation des doses tolérées.

Références

- [1] Rowe J, Kusel M, Holt BJ, Suriyaarachchi D, Serralha M, Hollams E, et al. Prenatal versus postnatal sensitization to environmental allergens in a high-risk birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119: 97–1164–73.
- [2] Rancé F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed food allergies in France. *Clin Exp Allergy* 2005;35:167–72.
- [3] Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:638–46.

- [4] Finkelman FD. Anaphylaxis: lessons from mouse models. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:506–15.
- [5] Schloss OM. A case of allergy to common food. *Am J Dis Child* 1912;3:341–3.
- [6] Pasteur Vallery Radot, Blamoutier P. Un cas d'allergie au lait avec phénomènes de grand choc chez un adulte. *Sem Hop Paris*, 1956; 32: 2841–3.
- [7] Patriarca C, et al. Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to food. *Allergol Immunopathol* 1984;12:275–81.
- [8] Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Guenard L, Cuny JM, Frentz P, et al. Efficacité des protocoles de tolérance orale dans l'acquisition de la guérison des allergies alimentaires au lait et à l'œuf. *Aliment Int* 2003;8(5):79–90.
- [9] Poisson A, Thomas G, Jean-Landais N, Giafre E. Accoutumance rapide par voie orale au lait de vache dans un cas d'allergie alimentaire sévère chez l'enfant. *Rev fr Allergol* 1987;27:31–2.
- [10] 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.
- [11] Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004;59:980–7.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F, Leung DY. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:256–62.
- [15] Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:744–51;
- [16] Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1998;28: 1368–73.
- [17] Asero R. How long does the effect of birch pollen injection SIT on apple allergy last? *Allergy* 2003;58:435–8.
- [18] 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;119:199–207.
- [19] Burks AW, Jones SM. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy: follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(1):270–1.
- [20] Mansfield L. Successful oral desensitization for systemic peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:266–7.
- [21] Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, De Pasquale T, Lombardo C, Buonomo A, et al. Oral rush desensitization in peanut allergy: a case report. *Dig Dis Sci* 2006;51:471–3.
- [22] Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, Roncallo C, De Pasquale T, Lombardo C, et al. Oral specific desensitization in food-allergic children. *Dig Dis Sci* 2007;52:1662–72.
- [23] Mempel M, Rakoski J, Ring J, Ollert M. Severe anaphylaxis to kiwi fruit: immunologic changes related to successful sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1406–9.
- [24] Kerzl R, Simonowa A, Ring J, Ollert M, Mempel M. Life-threatening anaphylaxis to kiwi fruit: protective sublingual allergen immunotherapy effect persists even after discontinuation. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:507–8.
- [25] De Boissieu D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy* 2006;61:1238–9.
- [26] Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagaña M, Tella R, 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;116:1073–9.