

Revue critique

## Traitement des allergies alimentaires par protocoles d'induction de tolérance orale. Sont-ils applicables au cas de l'allergie à l'arachide ?

### Is it possible to treat peanut allergy by oral tolerance induction protocols?

D.-A. Moneret-Vautrin <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> *Service de médecine interne, immunologie clinique et allergologie, hôpital Central, 29, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 54035 Nancy, cedex, France*

<sup>b</sup> *EA 3999 « maladies allergiques : diagnostic et thérapeutique », 15, rue du Bois-de-la-Champelle, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France*

Reçu le 15 octobre 2007 ; accepté le 23 octobre 2007

Disponible sur Internet le 9 janvier 2008

#### Résumé

L'allergie alimentaire à l'arachide est l'une des trois plus fréquentes allergies alimentaires de l'enfant. Elle connaît un taux faible de guérison naturelle. Elle est sévère, à la base de la majorité des anaphylaxies mortelles. La conduite actuelle est limitée à une éviction stricte. Celle-ci permet d'éviter les accidents, mais ne fait pas disparaître la sensibilisation et le risque de récurrence en cas d'ingestion ultérieure. On peut également craindre que l'éviction stricte contribue à augmenter l'intensité de la sensibilisation, comme il a été montré dans le cas des allergies au lait et à l'œuf dans une étude randomisée comparant l'éviction à un protocole de tolérance par voie orale. Des essais d'immunothérapie injectable doivent attendre la mise à disposition d'allergènes recombinants mutés au niveau des épitopes B et ne sont pas un recours actuel. L'induction d'une tolérance par voie orale est possible dans des modèles expérimentaux. Les études chez les enfants allergiques dont l'allergie guérit naturellement montrent des modifications immunologiques portant sur la balance Th1–Th2 et indiquant le rôle de lymphocytes T régulateurs. Toutefois, la lenteur de l'évolution naturelle d'une allergie alimentaire de l'enfant fait envisager une attitude interventionnelle consistant en l'administration quotidienne de doses croissantes de l'aliment, jusqu'à une quantité usuellement consommée. Celle-ci vise à créer ou à accélérer une tolérance immunologique en voie de constitution. Des études dans le cas du lait, de l'œuf et de la farine de blé, ont donné des résultats positifs faisant considérer une application possible à l'allergie alimentaire à l'arachide. Cette revue rappelle les points dominants des mécanismes de la tolérance orale naturelle, ceux de l'installation de l'allergie alimentaire et ceux de sa guérison naturelle, avant d'approfondir une réflexion sur les manipulations thérapeutiques que sont les protocoles d'induction de tolérance orale aux allergènes alimentaires. Les indications de ce type de protocole font discuter les critères de sélection des sujets. Les modalités de mise en œuvre sont détaillées : elles concernent la progression des doses, la durée du traitement, les éléments de surveillance, et les prescriptions ultérieures concernant le maintien de l'ingestion.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### Abstract

Peanut allergy is one of the commonest food allergies in children and has a low natural recovery rate. It is severe and possibly causes fatal anaphylaxis. Current treatment is limited to strict eviction which, although it prevents accidents, does not abate sensitization and the risk of recurrence remains. A risk of increased sensitization has been demonstrated for milk and egg allergy in a randomized study comparing eviction with an oral tolerance induction protocol. Trials evaluating injectable immunotherapy could only be conducted when recombinant allergens, mutated to remove decisive B cell epitopes, would become available. Induction of specific oral tolerance is possible in experimental models. Studies in allergic children whose allergy resolved spontaneously have showed immunological modifications involving Th1–Th2 balance and indicating the role of regulatory T-lymphocytes. However, the slow natural evolution of food allergy in children justifies a therapeutical intervention consisting in daily administration of increasing doses of the food to reach the amount normally eaten. This aims to trigger, or accelerate, immunological tolerance. Studies on egg, milk and wheat flour allergies have produced satisfactory results, indicating a possible application to peanut allergy. This paper summarizes the main facts concerning natural oral tolerance mechanisms, the development of food allergy and spontaneous recovery, before considering specific oral tolerance induction protocols. Criteria of selection of patients are discussed. Protocol

Adresse e-mail : [a.moneret-vautrin@chu-nancy.fr](mailto:a.moneret-vautrin@chu-nancy.fr).

implementation modalities are presented, including the increment of doses, the duration of the treatment, parameters for the specific monitoring and later prescription concerning maintenance doses.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Allergie alimentaire ; Allergènes alimentaires ; Arachide ; Tolérance orale ; Protocoles d'induction de tolérance

*Keywords* : Food allergy; Food allergens; Peanut; Oral tolerance; Oral tolerance induction protocols

## 1. Introduction

Les allergies alimentaires IgE-dépendantes sont fréquentes dans la population pédiatrique et leur prise en charge ne repose actuellement que sur l'éviction [1,2]. Celle-ci permet d'éviter les accidents, mais ne fait pas disparaître la sensibilisation et le risque de récurrence en cas d'ingestion ultérieure. En outre il est à craindre que l'éviction stricte contribue à augmenter l'intensité de la sensibilisation, comme il a été montré dans le cas des allergies au lait et à l'œuf dans une étude randomisée comparant l'éviction à un protocole de tolérance par voie orale [3]. La guérison naturelle s'étage sur plusieurs années. Elle repose sur un *shifting* de réponse de diverses populations lymphocytaires CD4+. La lenteur de cette évolution naturelle, le fait qu'il est possible expérimentalement d'induire une tolérance orale, font envisager une attitude interventionnelle visant à créer rapidement une tolérance immunologique et donc à accélérer la guérison. Des études dans le cas du lait, de l'œuf et de la farine de blé sont très encourageantes [4–6]. Elles suscitent l'idée d'une application à l'allergie à l'arachide, en raison de sa persistance quasi constante et de sa sévérité [7,8]. Cette revue rappelle les bases de la tolérance orale aux antigènes, les anomalies immunologiques identifiées dans les AA persistantes et naturellement guéries, les données sur la prévalence de la guérison naturelle de l'AA à l'arachide, avant de proposer une réflexion fondée sur les expériences de protocoles de tolérance orale au lait et à l'œuf, ayant trait aux conditions d'un protocole adapté à l'allergie alimentaire à l'arachide.

## 2. Mécanismes de la tolérance orale

La tolérance physiologique aux antigènes alimentaires peut être définie comme une absence de réponse systémique spécifique de l'antigène alimentaire considéré, induite par l'exposition par voie orale [2,9,10]. Elle est la résultante de mécanismes immunologiques particuliers situés dans la muqueuse intestinale, dont les principaux sont la délétion des lymphocytes T spécifiques, l'anergie ou le contrôle inhibiteur exercé par des lymphocytes T régulateurs. Ceux-ci sont en majorité des CD4+, qui comportent des sous-populations variées: lymphocytes CD4 + CD25 + Foxp 3+, soit d'origine thymique, soit générés en périphérie, Th3 produisant TGF-beta dont le rôle dans l'induction périphérique des CD4 + CD25 + Foxp3+ est essentiel, Tr1 produisant de l'IL-10 [10,11]. Ces sous-populations sont générées par l'administration orale des antigènes. Elles assurent la prévention de la constitution de Th2 mémoire et inhibent l'activation des T effecteurs, la création d'IgE-spécifiques et l'inflammation

allergique IgE-dépendante [11]. On ne peut induire de tolérance aux protéines d'arachide chez des Souris dépourvues de T régulateurs CD4 + CD25+ [12].

Les conditions de développement et de maturation de lymphocytes T régulateurs, en particulier des Th3 présents dans la muqueuse digestive, pourraient être des stimulations antigéniques suffisantes par certaines bactéries, flore intestinale physiologique en particulier. On fait remarquer que la densité des cellules produisant TGF-beta dans la muqueuse duodénale est dix fois supérieure chez les enfants de Gambie, soumis à des agressions pathogènes récidivantes, que chez les enfants du Royaume Uni [13]. Il est vrai que chez la souris *germ free*, il n'y a pas de possibilité d'induire une tolérance, et que le rétablissement d'une tolérance orale dépend de certaines espèces bactériennes (probiotiques) [14].

Outre TGF beta, IL-10 est une cytokine immunorégulatrice importante. Certains probiotiques stimulent les cellules dendritiques dans le sens du développement de T régulateurs sécrétant IL-10. Expérimentalement, dans un modèle de sensibilisation alimentaire chez la souris, IL-10, administré par voie orale sous forme de bactéries lactiques produisant de l'IL-10 murine, inhibe le développement de la sensibilisation IgE-dépendante et augmente significativement au niveau intestinal les IgA spécifiques protectrices [15].

L'établissement de la tolérance alimentaire est probablement plus difficile dans les premiers mois de la vie dominés par une prédominance physiologique de l'activité Th2 [16]. La balance Th1–Th2 définitive est acquise à six mois chez le nourrisson normal, mais non chez le nourrisson de terrain génétique atopique. De multiples facteurs jouent un rôle dans la nature de la réponse lymphocytaire, comme la dose d'antigène : de fortes doses pourraient entraîner la délétion des lymphocytes T, de faibles doses suscitent l'activation de T régulateurs anergiques et suppressifs des cellules effectrices. Toutefois, il existe des différences selon l'antigène considéré. Il est aisé d'induire une tolérance à l'ovalbumine à faibles doses, alors que les mêmes quantités de protéines d'arachide non seulement sont inefficaces, mais sont au contraire sensibilisantes comme le montre l'étude des anticorps après le challenge ultérieur. Seule une forte quantité d'arachide obtient la tolérance, avec un sécrétion augmentée de TGF beta (IL-10, IL-4, INF gamma sont réduits significativement) [17].

## 3. Mécanismes des allergies alimentaires

Les allergies alimentaires du jeune enfant pourraient résulter d'une double anomalie : d'une part une plus grande propension à l'activation Th2 liée non seulement au terrain atopique génétique, mais aussi à des facteurs environnementaux, comme

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2770212>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2770212>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)