

Analyse bibliographique

Immunothérapie épicutanée chez les nourrissons allergiques à la cacahuète

GREENHAWT M, SINDHER SB, WANG J *et al.* Phase 3 trial of epicutaneous immunotherapy in toddlers with peanut allergy. *N Engl J Med*, 2023;388:1755-1766.

L'allergie à la cacahuète affecte environ 2 % des enfants dans les pays industrialisés et sa prévalence a augmenté ces 20 dernières années. Elle persiste souvent à l'âge adulte et les réactions anaphylactiques sont fréquentes, rendant la qualité de vie des patients altérée. Il existe des traitements d'immunothérapie orale chez l'enfant de plus de 4 ans mais avant cet âge, ils sont potentiellement associés à des réactions anaphylactiques et des troubles digestifs. À l'inverse, les traitements d'immunothérapie épicutanée (ITE), efficaces chez les enfants de 4 à 11 ans avec une allergie à la cacahuète, en utilisant des doses d'allergènes plus faibles, pourraient être une alternative intéressante chez le nourrisson.

Le but de cet essai de phase III était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'une ITE à la cacahuète chez l'enfant de 1 à 3 ans.

Il s'agissait d'un essai en double aveugle, randomisé, placebo-contrôle, réalisé dans 51 sites à travers le monde.

Les patients avec des IgE cacahuètes > 0,7 KUA/L, un prick-test d'au moins 6 mm et une réaction allergique à la dose de 300 mg de cacahuète ou moins lors d'un test de provocation orale (TPO) en double aveugle, étaient inclus. Les enfants étaient randomisés pour recevoir un patch contenant 250 µg de protéines de cacahuètes ou un placebo dans un ratio 2:1. La durée d'application du patch était ajustée au cours des 4 premières semaines. L'objectif principal était d'évaluer le pourcentage d'enfants ayant atteint une réponse après 12 mois de traitement. La réponse au traitement était la tolérance de 1 000 mg de protéines de cacahuètes (soit 3-4 cacahuètes) si l'enfant avait réagi au TPO initial, à une dose de plus de 10 mg, et la tolérance de 300 mg de protéines de cacahuètes si l'enfant avait réagi au TPO initial à une dose inférieure à 10 mg. Les effets secondaires étaient répertoriés dans les deux groupes.

Entre juillet 2017 et avril 2022, 362 enfants (68,8 % de garçons) avec un âge médian de 2,5 ans (1,7-3,2) ont été randomisés, 244 dans le groupe 1 (cacahuète) et 118 dans le groupe 2 (placebo). 67 toléraient initialement une dose de moins de 10 mg et 295 toléraient une dose de 10 mg ou plus. La durée médiane du port du patch était de 376 jours (368-419) avec une application quotidienne médiane de 22,2 heures dans le groupe 1 et 23,7 heures dans le groupe 2. L'adhérence au traitement était similaire dans les deux groupes.

Au 12^e mois, 67 % des enfants du groupe 1 vs 33,5 % de ceux du groupe 2 atteignaient la réponse souhaitée, soit une dif-

férence de 33,4 points de pourcentage (IC95 % : 22,4 à 44,5 ; p < 0,001). Les patients du groupe 1 avaient une différence médiane de dose cumulative réactionnelle de 1 300 mg entre le TPO initial et la fin de traitement de 12 mois, vs 0 mg dans le groupe 2.

64,2 % des patients du groupe 1 avaient une dose responsable d'une réaction au-delà de 1 000 mg de protéines de cacahuète, comparés à 29,6 % dans le groupe 2 (différence de 34,7 % ; IC95 % : 23,6 à 45,7). Une dose cumulative réactionnelle d'au moins 3 444 mg à 12 mois était observée chez 37 % des patients du groupe 1 vs 10 % dans le groupe 2. Le taux d'IgE spécifiques diminuait en 12 mois dans le groupe 1, alors qu'il augmentait dans l'autre groupe.

Des effets secondaires étaient observés dans 100 % des cas dans le groupe 1 et 99,2 % dans le groupe 2. Le plus fréquent était une réaction locale érythémateuse à l'endroit de l'application du patch.

Les effets secondaires sévères, indépendamment de ceux survenant lors des TPO, étaient observés dans 8,6 % et 2,5 % respectivement dans le groupe 1 et 2. Une anaphylaxie était rapportée dans 7,8 % dans le groupe 1 et 3,4 % dans le groupe 2. Une réaction allergique et anaphylactique, due à la consommation accidentelle de cacahuètes, était moins fréquente dans le groupe 1 (5,3 et 1,2 %) que dans le groupe 2 (10,2 et 2,5 %).

Cet essai randomisé réalisé chez des jeunes enfants montre une désensibilisation à la cacahuète supérieure après ITE par rapport au placebo, après 12 mois d'intervention. Une augmentation des doses de cacahuètes tolérées était observée avec une diminution des réactions allergiques et d'anaphylaxie en cas d'ingestion accidentelle de cet aliment.

Association entre les infections virales et la survenue d'une entérocolite ulcéronécrosante en période néonatale.

MANI S, HAZRA S, HAGAN J *et al.* Viral infections and neonatal necrotizing enterocolitis: a meta-analysis. *Pediatrics*, 2023;152:e2022060876.

Les entérocolites ulcéronécrosantes (ECUN) néonatales ont une physiopathologie qui reste mal comprise. Plusieurs facteurs seraient en cause: la prématurité, l'alimentation entérale avec une formule infantile, une réponse immunitaire altérée ou encore une dysbiose intestinale. Les infections pourraient avoir une contribution dans cette pathologie. Le microbiome intestinal a été très étudié par rapport au

■ Analyse bibliographique

virome, dont le rôle pourrait être non négligeable. Certaines études, de type cas clinique ou petites séries de patients, ont rapporté une association entre infections virales (rotavirus, norovirus, CMV, virus coxsackie, HIV, astrovirus, parecho virus) et ECUN. Les résultats de quelques travaux observationnels sont discordants.

L'objectif principal de l'étude était de déterminer si une infection virale pathogène était associée à la survenue d'une ECUN chez l'enfant prématuré ou l'enfant né à terme par rapport à un groupe contrôle sans infection. L'objectif secondaire était de déterminer si le poids de naissance et un virus spécifique étaient associés à une ECUN dans cette même population.

Le travail comprenait une revue systématique et une méta-analyse avec inclusion des études de cohorte et cas-contrôle ayant analysé l'association entre ECUN et infection virale. Les revues de mise au point, les cas cliniques, les lettres à l'éditeur étaient exclus. Les nouveau-nés et nourrissons de moins de 6 mois étaient inclus. L'infection était définie au moment de l'ECUN par l'isolement ou la détection moléculaire de l'ADN ou ARN viral pathologique. Deux *reviewers* indépendants analysaient les données.

Sur les 1 102 abstracts sélectionnés, 29 études ont été incluse pour la revue systématique, parmi celles-ci, 21 étaient publiées après 2000 et 41 % au cours des 12 dernières années. Les travaux étaient réalisés dans 14 pays différents, 48 % étaient des études de cohorte et 52 % des études cas-contrôle. Au total, 4 787 nouveau-nés étaient étudiés ainsi qu'une association entre 11 virus différents et ECUN. Les virus les plus étudiés étaient le rotavirus et le CMV dans 62 % des cas. Sur l'ensemble de ces 29 études, 26 retrouvaient une association entre ECUN et infection virale.

En raison de l'absence de groupe de comparaison, 24 études sur les 29 ont été incluse pour la méta-analyse. Une infection virale augmentait significativement l'OR de survenue d'ECUN (OR 3,81 ; IC95 % : 1,99-7,30). L'association restait significative après deux analyses de sensibilité, la première excluant les deux études avec un OR > 100, la deuxième retirant les deux études avec les biais les plus importants.

En analyse de sous-groupes, une association significative entre infection virale et ECUN était retrouvée chez les nouveau-nés avec un poids de naissance < 1 500 g (OR = 3,19 ; IC95 % : 1,63-8,03) et chez ceux ayant un poids de naissance > 1 500 g (OR = 5,28 ; IC95 % : 1,69-16,54). Une association significative était mise en évidence avec certains virus, rotavirus (OR = 3,96 ; IC95 % : 1,12-13,95), CMV (OR = 3,50 ; IC95 % : 1,60-7,65), norovirus (OR = 11,95 ; IC95 % : 2,05-69,84), astrovirus (OR = 6,32 ; IC95 % : 2,49-16,02).

Cette méta-analyse, même si les études sont hétérogènes, met en évidence une association significative entre infection virale pathogène et survenue d'une ECUN chez le prématuré et le nouveau-né à terme. Des études prospectives et d'analyse du virome du nouveau-né sont nécessaires pour pouvoir trouver des moyens de prévention et de traitement des virus, avant l'apparition de l'ECUN.



J. LEMALE

Service de Gastroentérologie
et Nutrition pédiatriques,
Hôpital Trousseau, PARIS.