



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

Traitement des allergies alimentaires graves : place des anti-IgE

Serious food allergies and anti-IgE therapy

A. Deschildre*, S. Lejeune, M. Cap, L. Darmaun, C. Meurisse, C. Mordacq, C. Thumerelle

Pneumologie et allergologie pédiatriques, pôle de pédiatrie, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU de Lille, 59037 Lille cedex, France

Reçu le 5 février 2017 ; accepté le 7 février 2017

Mots clés : Allergie alimentaire ; Immunothérapie orale ; Lait ; Arachide

Keywords: Food allergy; Oral immunotherapy; Milk; Groundnut

Voilà maintenant plus de 10 ans que les biothérapies ont émergé dans le traitement des malades allergiques, et d'abord l'omalizumab. Chez l'enfant et l'adulte, les preuves se sont accumulées quant à l'efficacité de ce traitement anti-IgE dans les asthmes allergiques sévères, résistant aux traitements conventionnels du palier IV du GINA [1,2]. L'omalizumab a fait l'objet de travaux dans d'autres situations comme l'urticaire chronique mais aussi l'allergie alimentaire (AA). Globalement bien toléré, c'est toutefois un traitement coûteux, qui n'a, à ce jour, pas d'indication officielle dans l'AA. Les données que nous présentons doivent être considérées en tenant compte de ce point important.

1. Anti-IgE : de quoi s'agit-il ?

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se fixe aux IgE circulantes, réduisant donc le taux d'IgE libres susceptibles de se fixer aux récepteurs FcεRI des cellules cibles, notamment les mastocytes. La réaction allergique est donc empêchée. D'autres mécanismes d'action ont été décrits notamment une « downregulation » des récepteurs FcεRI sur les basophiles, les mastocytes et les cellules dendritiques [3]. Les conséquences sont une diminution de la présentation des allergènes aux cellules T, une augmentation du seuil de réactivité des mastocytes, et finalement une inhibition de la réponse Th2.

En regard, on observe une augmentation des cellules T régulatrices. Enfin, il y a un impact sur la production des IgE par les lymphocytes B, diminuée.

2. Allergie alimentaire et anti-IgE

Sampson et al. ont montré dans une population majoritairement adulte qu'un traitement par talizumab (TNX901), précurseur de l'omalizumab, versus placebo permettait d'augmenter la dose réactogène de 178 mg à 2805 mg d'arachide, après 15 semaines de traitement [4]. Plus tard, Rafi et al. ont rapporté que les adultes sous omalizumab depuis au moins un an voyaient leurs manifestations d'AA diminuer ou disparaître quels que soient l'aliment ou la gravité des manifestations antérieures [5]. Ceci est observé chez les enfants traités pour un asthme sévère par omalizumab et présentant une AA, avec la possibilité de réintroduire l'aliment incriminé pendant le traitement.

3. Immunothérapie alimentaire et anti-IgE

C'est dans le domaine de l'immunothérapie orale (ITO) que les données sur l'omalizumab sont les plus nombreuses. Si l'ITO s'avère efficace dans de nombreux essais cliniques pour l'arachide, l'œuf, ou le lait, il persiste des patients réfractaires, des difficultés dans la réalisation de l'escalade des doses, et souvent une impossibilité d'atteindre la dose cible de maintenance compatible avec une consommation de la vie courante. Les échecs sont notamment observés chez les patients présentant

* Auteur correspondant. Pédiatrie, hôpital Jeanne-de-Flandre, avenue Avinée, CHRU de Lille, 59037 Lille cedex, France.

Adresse e-mail : antoine.deschildre@chru-lille.fr (A. Deschildre).

des taux élevés d'IgE spécifiques vis-à-vis de l'aliment proposé pour l'ITO.

3.1. Omalizumab et allergie persistante au lait de vache

En 2011, Nadeau et al. ont montré l'efficacité d'une ITO au lait de vache chez 9 des 11 enfants (7–17 ans) ayant une allergie persistante au lait de vache traités par omalizumab pendant 16 semaines (pas de TPO initial ; dose finale tolérée : 250 mL/jour) [6]. Toutefois, dans cette étude il n'y avait pas de bras placebo. Wood et al. ont rapporté les résultats d'un essai en double insu, placebo versus omalizumab [7]. L'ITO était initiée après 4 mois d'omalizumab ou placebo, avec une augmentation des doses jusqu'à 22 à 40 semaines, puis une maintenance jusqu'au 28^e mois. L'omalizumab était alors interrompu et un TPO réalisé. En cas de TPO négatif, l'ITO était poursuivie pour 8 semaines puis stoppée. Un nouveau TPO était réalisé au 32^e mois. Cinquante-sept sujets (7–32 ans) ont été randomisés. Au 28^e mois, 24 (88,9 %) des sujets traités par omalizumab et 20 (71,4 %) traités par placebo ont un TPO négatif (290 mL), et sont considérés comme « désensibilisés » ($p=0,18$). Au 32^e mois, le bénéfice était maintenu chez 48,1 % des patients du groupe omalizumab et 35,7 % du groupe placebo ($p=0,42$). Les effets indésirables ont été significativement réduits chez les sujets traités par omalizumab. Par conséquent, ce traitement paraît protéger des effets secondaires mais ne renforce pas le bénéfice de l'ITO.

3.2. Omalizumab et allergie à l'arachide

En 2013, Schneider et al. ont rapporté le bénéfice de l'omalizumab chez 12 de 13 patients bénéficiant d'une ITO arachide [8]. Plus tard, MacGinnitie et al. ont prescrit dans un groupe de 37 patients ayant une allergie à l'arachide de l'omalizumab ($n=29$) ou un placebo ($n=8$) [9]. Après 12 semaines de traitement, les sujets ont commencé une ITO jusqu'à 250 mg de protéine d'arachide le premier jour, suivie par des augmentations hebdomadaires jusqu'à 2000 mg. Le traitement a ensuite été interrompu et les sujets ont poursuivi la prise quotidienne de 2000 mg de protéine d'arachide. Un test de provocation (4000 mg de protéine d'arachide) était réalisé 12 semaines après l'arrêt. Si cette dose était tolérée, la prise quotidienne de 4000 mg de protéine d'arachide était poursuivie. Au total, la dose médiane d'arachide tolérée au premier jour de l'ITO était de 250 mg pour les sujets traités par omalizumab contre 22,5 mg pour le sujet traité par placebo. Puis, 23 (79 %) des 29 sujets randomisés à l'omalizumab ont toléré 2000 mg de protéine d'arachide 6 semaines après l'arrêt de l'omalizumab contre 1 (12 %) des 8 recevant le placebo ($p<0,01$). Vingt-deux sujets recevant l'omalizumab versus 1 sujet recevant un placebo ont eu un TPO de 4000 mg de protéine d'arachide négatif à 12 semaines de l'arrêt. Si les effets secondaires n'étaient pas significativement moindres chez les sujets traités par omalizumab par rapport à ceux traités par placebo (*odds ratio* : 0,57 ; $p=0,15$), ils étaient exposés à des doses beaucoup plus élevées d'arachide.

3.3. Omalizumab et AA multiples

Les patients avec AA multiples restent un grand défi pour le clinicien. Bégin et al. ont observé dans une étude observationnelle réalisée chez 22 patients polyallergiques (œuf, lait, arachide, fruits à coque, graines, sésame) la possibilité d'introduire 2 à 5 aliments sous omalizumab et de maintenir au décours de l'arrêt leur tolérance pour des doses de l'ordre de 4 grammes par jour [10]. Dans cette étude le traitement était initié 9 semaines avant le début de l'ITO et maintenu pour 16 semaines au total. Les patients aux antécédents d'anaphylaxie (choc) et/ou d'asthme sévère ou non contrôlé étaient exclus. Après 4 mois, 100 % des patients avaient multiplié par au moins 10 la dose réactogène aux aliments ré-introduits.

Au total, le traitement par omalizumab paraît donc permettre l'obtention d'une dose de maintenance plus élevée et plus proche d'une dose correspondant à celle de la consommation de la vie courante et limiter les effets secondaires et notamment les réactions les plus sévères déclenchés par l'ITO.

4. Prédire le bénéfice de l'omalizumab ?

Le traitement par omalizumab pourrait donc faciliter le succès d'une ITO. Les doses prescrites sont généralement celles de la table utilisée dans l'asthme. Brandström et al. ont étudié si la sensibilité des basophiles (CD-sens) pouvait être utilisée pour mesurer objectivement l'efficacité du traitement par l'omalizumab et prédire le succès [11]. Vingt-trois adolescents ayant une allergie sévère à l'arachide ont été traités par omalizumab pendant 8 semaines, et le CD-sens a été analysé à l'initiation puis à 8 semaines [9]. En cas de CD-sens restant positif à 8 semaines, une dose accrue d'omalizumab était délivrée pendant 8 autres semaines. Un TPO était réalisé à 8 ou 16 semaines selon le groupe. Les auteurs ont montré que tous les patients ont passé le TPO sans symptômes allergiques objectifs ($n=18$) ou légers ($n=5$). Les patients ($n=15$) qui avaient besoin d'une dose élevée d'omalizumab pour supprimer le CD-sens présentaient des valeurs de CD-sens à l'initiation significativement plus élevées ($p<0,01$). Les ratios médians d'IgE-Ara h2/IgE étaient aussi significativement plus élevés dans le groupe dose élevée que dans le groupe dose standard. Le test d'activation des basophiles, associé au dosage des IgE spécifiques permettraient donc de prédire la dose utile pour obtenir le succès de l'ITO sous couverture de l'omalizumab.

5. Conclusion

Le traitement de l'AA par ITO reste un défi pour l'allergologue. Avancer dans la reconnaissance des phénotypes de l'AA afin d'améliorer sa prise en charge dans le cadre d'une médecine personnalisée est l'enjeu des prochaines années. L'omalizumab pourrait rejoindre l'arsenal des possibilités thérapeutiques dans ce domaine. À ce jour, ce traitement fait l'objet de travaux de recherche et l'AA ne constitue pas une indication reconnue. Traiter l'AA par ITO et – a fortiori – par biothérapie ne se conçoit que dans le cadre de centres experts dédiés à l'AA.

Déclaration de liens d'intérêts

Au cours des cinq dernières années : Antoine Deschildre a perçu des honoraires ou financements pour participation à des communications, à des groupes d'experts de la part des laboratoires Novartis.

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

Références

- [1] <http://www.ginasthma.org/>.
- [2] Deschildre A, Marguet C, Salleron J, Pin I, Rittié JL, Derelle J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J* 2013;42:1224–33.
- [3] Holgate ST. New strategies with anti-IgE in allergic diseases. *World Allergy Organ J* 2014;7:17.
- [4] Sampson HA, Leung DY, Burks AW, Lack G, Bahna SL, Jones SM, et al. A phase II, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1309–10.
- [5] Rafi A, Do LT, Katz R, Sheinkopf LE, Simons CW, Klaustermeyer W. Effects of omalizumab in patients with food allergy. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:76–83.
- [6] Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1622–4.
- [7] Wood RA, Kim JS, Lindblad R, Nadeau K, Henning AK, Dawson P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1103–10.
- [8] Schneider LC, Rachid R, LeBovidge J, Blood E, Mittal M, Umetsu DT. A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanut-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1368–74.
- [9] MacGinnitie AJ, Rachid R, Gragg H, Little SV, Lakin P, Cianferoni A, et al. Omalizumab facilitates rapid oral desensitization for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2016 [pii: S0091-6749(16)30898-3].
- [10] Bégin P, Winterroth LC, Dominguez T, Wilson SP, Bacal L, Mehrotra A, et al. Safety and feasibility of oral immunotherapy to multiple allergens for food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:1.
- [11] Brandström J, Vetander M, Lilja G, Johansson SG, Sundqvist AC, Kalm F, et al. Individually dosed omalizumab: an effective treatment for severe peanut allergy. *Clin Exp Allergy* 2016, <http://dx.doi.org/10.1111/cea.12862>.