



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

Je prescris (toujours) une analyse du profil moléculaire de sensibilisation avant de décider d'une immunothérapie alimentaire. Contre[☆]

I (routinely) prescribe allergic component analysis before selecting food immunotherapy. No

T. Bourrier

Consultation d'allergologie pédiatrique, consultations de médecine, hôpitaux pédiatriques de Nice, CHU Lenval, 57, avenue de la Californie, 06200 Nice, France

Reçu le 10 février 2017 ; accepté le 11 février 2017

Résumé

L'immunothérapie alimentaire est une thérapeutique actuellement à la frontière entre l'évaluation de son efficacité et de ses risques par des protocoles de recherche en double insu contre placebo, et son utilisation en pratique clinique courante. Nous allons démontrer que pour la pratique clinique le dosage préalable des composants allergéniques n'est pas indispensable pour poser son indication.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Immunothérapie ; Allergie alimentaire ; Composant allergénique

Abstract

Food immunotherapy is our form of treatment currently at the frontier between assessment of its efficacy and risks through double-blind, placebo-controlled trials and use and standard clinical practice. Herein, we will show that for clinical practice, prior assay of allergenic components is not essential for diagnosis of the condition.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Immunotherapy; Food allergy; Allergic component

L'analyse des composants allergéniques a pris ces dernières années une place de plus en plus importante, à présent tout à fait reconnue et documentée, dans le diagnostic des phénomènes d'allergie alimentaire IgE-dépendante. Avec le développement depuis une décennie des traitements spécifiques d'immunothérapie pour les aliments, par voie orale, sub-linguale et plus récemment épicutanée, peut-on leur reconnaître le même intérêt en thérapeutique, et faut-il demander (toujours) une analyse du profil moléculaire de sensibilisation avant de décider d'une immunothérapie alimentaire ?

1. Les pionniers ne s'en sont pas servi

Si Poisson en 1985 a dosé les IgE spécifiques contre le lait et des composants allergéniques (alors seulement extractifs et non recombinants), il ne s'est pas basé sur leurs valeurs pour entreprendre (avec succès) une « accoutumance par voie orale » chez une petite fille [1]. Schofield en 1908 pour son immunothérapie à l'œuf et Freeman en 1930 pour le poisson n'avaient aucun dosage biologique à leur disposition tout comme Pasteur Vallery Radot à la fin des années 1960.

2. Dose-t-on les IgE contre les composants allergéniques dans les publications modernes ?

On peut entendre par modernes celles des dix dernières années. Dans deux des premières publications sur

[☆] Compte rendu de conférence effectuée lors du 12^e Congrès francophone d'allergologie (Palais des Congrès, Paris, le 28 avril 2017).

Adresse e-mail : bourrier.t@pediatrie-chulenval-nice.fr

l'immunothérapie orale s'intéressant au lait de vache, l'intérêt de ces composants allergéniques n'était pas démontré. Dans le travail de Méglion en 2004, il n'y a pas de différence significative pour la caséine, et la β -lactoglobuline avant le début du traitement et après 6 mois. Pour Longo en 2008, il n'y a pas de valeur prédictive significative de la caséine, l' α -lactalbumine et la β -lactoglobuline quant au résultat de l'immunothérapie. Le travail de Burks proposant pour la première fois en 2012 le terme de « *sustained unresponsiveness* » ne dosait pas les IgE contre les composants allergéniques de l'œuf [2].

Certes dans la majeure partie des travaux consacrés à l'immunothérapie alimentaire, que ce soit donc pour le lait, pour l'œuf, mais aussi l'arachide et d'autres allergènes plus rarement étudiés tels la noisette, la pêche, le poisson... les dosages d'IgE spécifiques sont toujours cités dans les méthodes, avec l'utilisation des composants allergéniques de plus en plus souvent sous forme de recombinants, mais l'étude de leur valeur initiale et de leur cinétique reste un objectif secondaire. Les auteurs ne signalent pas s'en être servi pour poser l'indication de l'immunothérapie alimentaire. Ils sont analysés pendant le traitement au même titre que l'évolution des tests cutanés, des IgG4, ou plus récemment du test d'activation des basophiles.

Même dans des travaux récents, ils peuvent ne pas être systématiquement demandés. Dans l'étude princeps s'intéressant à l'immunothérapie épicutanée à l'arachide (protocole ARACHILD® à promotion AP-HP) seul le dosage global f13 Thermo-Fisher® a été effectué.

3. Il n'est pas fait mention des composants allergéniques dans les méta-analyses

La dernière en date, sous l'égide de l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology s'intéresse à l'efficacité de l'immunothérapie alimentaire, et à ses effets secondaires ainsi que à l'amélioration de la qualité de vie des patients, mais le dosage d'IgE spécifiques sans plus de précision est juste cité comme un des critères du diagnostic de l'allergie alimentaire dans les études analysées [3].

4. Leur analyse a-t-elle un intérêt pour poser l'indication d'une immunothérapie ?

L'objectif médical de toute immunothérapie alimentaire est d'augmenter la tolérance à l'aliment. Cela est apprécié d'abord et avant tout par la valeur de la dose cumulée réactive calculée lors du test de provocation initial, idéalement en double aveugle contre placebo et son augmentation lors du ou des tests de provocation de suivi, ce qui atteste de l'efficacité de la thérapeutique. Le principal critère d'inclusion du patient qui fait poser l'indication du traitement, c'est la positivité de ce test de provocation. On ne se sert donc pas de ces dosages pour décider une immunothérapie alimentaire, mais du résultat du test de provocation.

Le caractère prédictif des composants allergéniques (caséine pour le lait, ovomucoïde pour l'œuf, Ara h 2, Ara h 9, Ara h 6 pour l'arachide, Anao3 pour les anacardiées, Cor a 1, Cor a

9 et Cor a14 pour la noisette...) est parfaitement reconnu à présent quant à une réaction positive lors du test de provocation qui devrait en principe être une étape indispensable avant de débiter une immunothérapie, puisque si ce traitement est discuté, c'est parce que l'on pense que l'enfant est toujours allergique sans espoir de tolérance spontanée. Connaître la valeur des IgE contre ces composants, en plus de leur valeur pronostique quant au résultat du test de provocation va-t-elle influencer sur la décision d'immunothérapie ? En principe, et il y a des arguments bibliographiques pour l'argumenter, leur taux pourrait être un facteur prédictif de réussite ou d'échec de l'immunothérapie. C'est la principale justification à leur dosage initial en recherche pour tenter de définir des phénotypes de bon ou mauvais répondeurs au traitement, mais on ne contre-indique pas au niveau individuel une immunothérapie sur des valeurs biologiques.

Les composants allergéniques peuvent-ils prédire le risque d'événements indésirables graves et contre-indiquer l'immunothérapie ? On a pu argumenter que le risque de réactions adverses sévères justifiant l'adrénaline était plus important pour des taux initiaux élevés. Mais dans l'étude STOP 2 un seul patient a utilisé son injecteur d'adrénaline alors même que la sévérité de l'allergie alimentaire et les valeurs des taux d'IgE spécifiques n'étaient pas un critère d'exclusion [4]. Un taux d'ovomucoïde inférieur à 8,85 kU/L, c'est certes une probabilité de 77 % de devenir tolérant à l'œuf en voyant disparaître les réactions adverses persistantes, alors qu'au dessus de ce seuil, on est presque certain que le patient présentera des réactions adverses plus sévères et persistantes, à des quantités d'allergènes plus basses et/ou qu'il interrompra le traitement [5]. Mais prendra-t-on le risque, même avec des taux faibles de ne pas prescrire un auto-injecteur à des parents qui vont donner quotidiennement un aliment qui reste potentiellement réactogène surtout par les facteurs extrinsèques de rupture de tolérance toujours possibles ? À l'inverse privera-t-on un enfant allergique d'une éventuelle amélioration sur des examens biologiques ?

Au cours d'une immunothérapie, on a une baisse des IgE spécifiques globales pour l'aliment, en général corrélée à celle du ou des recombinants, mais cette cinétique décroissante ne peut pas constituer un critère d'arrêt de l'immunothérapie à l'arachide [6]. Alors pourquoi les demander avant de commencer le traitement, puisqu'il ne servira en pratique à rien de les surveiller ? L'espoir utopique de les voir totalement se négativer ? Leur augmentation initiale, fréquente au début du traitement peut même être un facteur d'inquiétude pour les parents. On a enfin avancé que le maintien d'une tolérance même sans l'entretenir par l'ingestion régulière de l'aliment, la « *sustained unresponsiveness* », une réelle désensibilisation, était plus fréquent quand les taux initiaux des IgE spécifiques contre l'arachide et ses recombinants était plus bas [7]. Peut-on au moment où on débute une immunothérapie savoir quand on va l'arrêter grâce à ces dosages... après combien de temps ? À l'heure actuelle si la tolérance est obtenue et maintenue, il ne paraît éthiquement pas justifié d'arrêter la prise régulière de l'aliment. Une fois de plus pourquoi alors demander initialement ces examens ?

Toutes ces interrogations quant au réel intérêt du dosage des composants allergéniques ne sont pas résolues. Comme

l'écrit Wood, la généralisation en pratique clinique de l'immunothérapie orale bénéficierait de l'identification de marqueurs biologiques prédictifs au niveau individuel à la fois de son efficacité et de son risque [8]. À l'heure actuelle ce que nous avons à notre disposition, les composants allergéniques y compris ne peut donner au mieux qu'une idée générale statistique sur ces deux paramètres. Alors à quoi bon les demander pour la prise en charge personnalisée d'un enfant allergique alimentaire, y compris par leur coût (non négligeable si on les répète tous les 6 mois ou même tous les ans pour un traitement qui va durer des années). Certes en recherche ils restent recommandés, mais si on envisage de désensibiliser un enfant en pratique clinique, ce qui rappelle le, est fait sous l'entière responsabilité du médecin prescripteur, et reste encore déconseillé hors protocoles de recherche dans les consensus, sauf pour le lait et l'œuf, ces dosages ne sont pas indispensables. Il ne faut donc pas (toujours) prescrire une analyse des composants allergéniques avant de décider d'une immunothérapie alimentaire.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Poisson A, Thomas G, Jean-Landais N, Giaufre 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.
- [2] Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleisher DM, Sicherer SH, Lindblad RW, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med* 2012;367:233–43.
- [3] Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;137, <http://dx.doi.org/10.1111/all.13124>.
- [4] Anagnostou K, Islam S, King Y, Foley L, Pasea L, Bond S, et al. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383:1297–304.
- [5] Vazquez-Ortiz M, Alvaro M, Piquer M, Dominguez O, Machinena A, Martin-Mateos MA, et al. Baseline specific IgE levels are useful to predict safety of oral immunotherapy in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2013;44:130–41.
- [6] Anagnostou K, Clark A, King Y, Islam S, Deighton J, Ewan PW. Efficacy and safety of high dose peanut oral immunotherapy with factors predicting outcome. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1273–81.
- [7] Vickery BP, Scurlock AM, Kulis M, Steele PH, Kamilaris J, Berglund JP, et al. Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:468–75.
- [8] Wood RA. Food allergen immunotherapy: current status and prospects for the future. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:973–82.