



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

Peut-on remplacer un test de provocation orale par un test biologique ?

Can oral food challenge be replaced by a laboratory test?

B. Michaud^a, F. Amat^{a,b}, M. Bourgoïn-Heck^a, N. Lambert^a, P. Talon^a, J. Just^{a,*,b}

^a Allergology department, centre de l'asthme et des allergies, hôpital d'enfants Armand-Trousseau, AP-HP, 26, avenue du Dr.-Arnold-Netter, 75571 Paris cedex 12, France

^b Équipe EPAR, institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique, Sorbonne universités, UPMC université Paris 06, UMR_S 1136, 75006 Paris, France

Reçu le 15 février 2017 ; accepté le 15 février 2017

Mots clés : Allergie alimentaire ; Test de provocation orale (TPO) ; Test biologique

Keywords: Food allergy; Oral Food Challenge (OFC); Laboratory test

1. Introduction

La découverte des allergènes recombinants a permis au cours de ces dernières années le développement d'un diagnostic allergologique de plus en plus précis notamment en ce qui concerne l'allergologie alimentaire IgE-médiée, dont nous traiterons exclusivement ici. Les explorations cellulaires ex vivo, mises au point plus récemment, comme le test d'activation des basophiles (TAB) et l'exploration des cellules T et B spécifiques d'allergènes (encore au stade de recherche actuellement) viennent compléter l'éventail de ces tests biologiques. De ce fait, la place du test de provocation orale (TPO) pourrait être modifiée et adaptée au profil des patients ainsi établi.

2. Profil clinique des patients allergiques

L'évolution du profil des patients atteints d'allergie alimentaire ainsi que leur fine caractérisation devrait mener le clinicien à modifier sa prise en charge tant sur le plan diagnostique que thérapeutique.

La prévalence de l'allergie alimentaire augmente avec une prédominance chez l'enfant et une guérison plus tardive. De récentes études ont montré que l'allergie alimentaire ne devaient plus être considérée comme une maladie homogène [1]. Elles suggèrent l'existence de plusieurs phénotypes de patients. Ainsi, les sensibilisés s'opposent aux allergiques vraies. Les

mono-allergiques diffèrent des poly-allergiques. Certaines allergies guérissent précocement et spontanément dans les premières années de vie alors que d'autres allergies persistent. L'allergie alimentaire peut également être isolée, associée à une dermatite atopique sévère voire à un syndrome dermorespiratoire. Dans ce nouveau paysage, l'ensemble des outils biologiques doivent permettre de préciser le diagnostic, d'affiner ce phénotypage et d'adapter la prise en charge thérapeutique.

3. Outils diagnostiques disponibles et en cours de développement

3.1. Dosage des IgE et des IgG4, test d'activation des basophiles

L'examen biologique le plus utilisé en allergologie reste le dosage des IgE spécifiques d'antigène par Elisa, réalisé quotidiennement. Reflet de la sensibilisation vis-à-vis de l'allergène plus que d'une allergie, il surestime largement le nombre de patients allergiques amenant certains auteurs à pointer du doigt le surcoût induit [2]. L'interprétation du dosage des IgE spécifiques est dépendante du type d'allergène étudié et des valeurs seuils ont été évoquées pour chaque allergène dans l'espoir de départager l'allergie de la sensibilisation. Le rapport IgE spécifiques sur IgE totales semble plus pertinent dans certains cas. Le dosage des IgG4 permettant de calculer le rapport entre IgE spécifiques et IgG4 pourrait contribuer à établir un profil de tolérance chez les patients en cours d'ITO. Récemment, l'étude du profil de réponse épitopique des IgE et des IgG4 au cours d'une

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jocelyne.just@trs.aphp.fr (J. Just).

ITO au lait a permis de dégager certains clusters d'IgE dirigées contre certains peptides de la caséine pouvant prédire la tolérance et l'efficacité de l'ITO, avant même de l'avoir débutée [3].

L'explosion du diagnostic moléculaire grâce au développement du dosage des IgE spécifiques d'allergènes recombinants a révolutionné la vision de l'allergologie. La multiplicité des données qui en découlent pour un patient donné implique cependant une analyse fine par un clinicien entraîné [4]. La nature des allergènes recombinants peuvent orienter vers une allergie sévère (LTP, protéines de stockage) alors que d'autres orientent plutôt vers une allergie croisée (PR-10). Là encore, l'interprétation doit être précautionneuse et diffère selon les allergènes. En fonction des zones géographiques, certains doivent être recherchés en priorité (r ara h 6 dans le pourtour méditerranéen par exemple). La présence d'IgE spécifiques de multiples allergènes moléculaires chez un même patient est un marqueur de persistance de l'allergie.

Le TAB permet l'étude ex vivo de l'activation spécifique des basophiles objectivée par cytométrie de flux. Elle se traduit par l'expression des marqueurs de surface CD63 et CD203 en présence d'allergène. Elle a pu être corrélée au risque de réaction clinique pour plusieurs allergènes comme le lait, l'œuf, l'arachide. Il a aussi été décrit une corrélation entre le taux d'activation des basophiles et la dose réactogène de l'aliment au cours d'un TPO. L'activation des basophiles diminue également de façon significative chez les patients traités par ITO. Les résultats et leur interprétation doivent être standardisés afin que ce dosage puisse être utilisé plus fréquemment en routine [5].

3.2. Etude ex vivo des cellules T et des cellules B : nouvelles perspectives

Dernièrement, l'analyse et la numération ex vivo des cellules T spécifiques d'antigène par la technique des tétramères de classe II a permis d'observer une différence significative entre les individus allergiques et non allergiques à l'arachide. De la même façon, en utilisant la technique de l'ELISPOT, notre équipe a montré qu'il y avait une différence significative entre le nombre de cellules T CD4⁺ spécifiques de la caséine et sécrétrices d'Interleukine (IL)-4 ou d'IL-13 chez les enfants allergiques au lait de vache et les enfants non allergiques [6]. Ce nombre était également inversement proportionnel à la dose cumulée réactogène lors du TPO. Plus récemment encore, l'isolement de cellules T spécifiques d'allergènes par la technique des tétramères a été associé à l'étude de l'expression des gènes par single cell PCR et à une analyse en cluster au cours d'un protocole d'induction de tolérance à l'arachide. Il a été mis en évidence l'évolution d'une population de cellules Th2 spécifiques d'allergène vers une population de cellules Th2 anergiques qui était absente avant l'OIT ainsi que chez les patients sains. Ce changement était associé à l'acquisition d'une tolérance clinique. En outre, ces modifications étaient

observable dès le troisième mois de l'ITO et pouvaient prédire le succès de l'induction de tolérance à long terme [7].

Enfin, l'isolement de cellules B spécifiques d'Ara h 1 et Ara h 2 au cours d'une ITO à l'arachide a montré une augmentation de la fréquence de ces cellules au cours du traitement. Elles exprimaient des anticorps hautement mutés comparé au début du traitement avec un switch isotypique. Des mutations somatiques ont également été observées au sein des IgG4 spécifiques d'antigène [8].

4. Conclusion

Les outils de diagnostic biologique se multiplieront probablement dans les années à venir mais le TPO reste aujourd'hui et plus que jamais indispensable dans la prise en charge du patient allergique. La caractérisation précise de l'allergie alimentaire sur le plan clinique et biologique, autrement dit l'établissement d'un phénotype d'allergie, doit nous orienter de plus en plus précisément sur le type de TPO à réaliser chez les patients : un TPO à progression très lente et à de faibles doses chez les patients à haut risque ou à l'inverse un TPO réduit à une ou deux doses élevées chez les patients à faible risque. Le résultat de celui-ci associé à un monitoring immunologique devrait pouvoir à son tour nous orienter vers une prise en charge thérapeutique adaptée à type d'induction de tolérance orale en service hospitalier spécialisé.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Just J, Elegbede CF, Deschildre A, Bousquet J, Moneret-Vautrin DA, Crepet A, et al. Three peanut-allergic/sensitized phenotypes with gender difference. *Clin Exp Allergy* 2016;46(12):1596–604.
- [2] Bird JA, Crain M, Varshney P. Food allergy panel testing often results in misdiagnosis of food allergy. *J Pediatr* 2015;166:97–100.
- [3] Martínez-Botas J, Rodríguez-Álvarez M, Cerecedo I, Vlaicu C, Diéguez MC, Gómez-Coronado D, et al. Identification of novel peptide biomarkers to predict safety and efficacy of cow's milk oral immunotherapy by peptide microarray. *Clin Exp Allergy* 2015;45(6):1071–84.
- [4] Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(Suppl. 23):1–250.
- [5] Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy* 2015;70(11):1393–405 [Review].
- [6] Michaud B, Aroulandom J, Baiz N, Amat F, Gouvis-Echraghi R, Candon S, et al. Casein-specific IL-4- and IL-13-secreting T cells: a tool to implement diagnosis of cow's milk allergy. *Allergy* 2014;69(11):1473–80.
- [7] Ryan JF, Hovde R, Glanville J, Lyu SC, Ji X, Gupta S, et al. Successful immunotherapy induces previously unidentified allergen-specific CD4⁺ T-cell subsets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(9):E1286–95.
- [8] Hoh RA, Joshi SA, Liu Y, Wang C, Roskin KM, Lee JY, et al. Single B-cell deconvolution of peanut-specific antibody responses in allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(1):157–67.