Revue française d'allergologie xxx (xxxx) xxx–xxx

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue générale

Mise au point sur l'omalizumab dans l'allergie alimentaire

Focus on omalizumab in food allergy

M. Michelet[a,b], L.L. Reber[a,*], L. Guilleminault[a,*,c]

[a] *Institut Toulousain des maladies infectieuses et inflammatoires (Infinity), INSERM UMR1291, CNRS UMR5051, Université Toulouse III, 31059 Toulouse, France*
[b] *Service de pneumo-allergologie pédiatrique, Hôpital des enfants, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France*
[c] *Pôle des voiesrespiratoires, Centre hospitalier Universitaire de Toulouse, 24, chemin de Pouvourville, 31059 Toulouse, France*

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Reçu le 29 octobre 2020
Accepté le 30 décembre 2020
Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :
IgE
Omalizumab
Allergie alimentaire
Mastocytes
Basophiles

RÉSUMÉ

L'allergie alimentaire est une pathologie fréquente qui touche particulièrement l'enfant. La morbi-mortalité est élevée mais peu de traitements sont disponibles. L'éviction de l'allergène est recommandée mais cette option pleine de bon sens a de nombreuses limites dont l'exposition à des allergènes cachés. L'immunothérapie par voie orale (ITO), qui consiste à administrer de petites doses d'allergène avec augmentation croissante, est une stratégie efficace mais présente certaines limites. Les protocoles validés ne sont pas disponibles pour tous les allergènes et certains patients ne sont pas éligibles car le seuil de tolérance est trop bas. Les anticorps monoclonaux dirigés contre les immunoglobulines E (IgE) sont une option thérapeutique intéressante. L'omalizumab, un anticorps anti-IgE pour qui les données dans l'allergie alimentaire sont les plus abondantes, n'est pas validé dans l'allergie alimentaire. Son utilisation en monothérapie n'a fait l'objet que de peu d'études cliniques. En revanche, plusieurs études démontrent que son utilisation en association avec l'ITO donne des résultats prometteurs. L'avantage de l'ajout de l'omalizumab à l'ITO semble surtout lié à une augmentation des doses d'ITO plus rapides et moins d'effets secondaires. Des biomarqueurs sont nécessaires pour sélectionner les patients candidats à la stratégie omalizumab/ITO mais aucun n'est aujourd'hui validé.

© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Keywords:
IgE
Omalizumab
Food allergy
Mast cells
Basophils

ABSTRACT

Food allergy is a common disease that particularly affects children, and is associated with high morbidity and mortality. To date, there is no therapeutic option approved for food allergy. Allergen avoidance is recommended, but this strategy has many limitations including exposure to hidden allergens. Oral immunotherapy (OIT) consists of daily administration of small, gradually increasing amounts of allergen. It is an effective strategy for food allergy but with some limitations. Validated protocols are not available for all allergens. Moreover, some patients are not eligible because the threshold of reactivity is too low. Monoclonal antibodies directed against immunoglobulins E (IgE) are an interesting therapeutic option. The therapeutic anti-IgE antibody omalizumab is not validated (yet) for food allergy, but has been tested in several clinical trials. Very few studies have assessed the effect of omalizumab alone in food allergies. However, several studies have now concluded that a combination of omalizumab and OIT appears to be promising for the treatment of food allergy. The combination of omalizumab and OIT leads to an increase in the amount of allergens more rapidly than OIT alone. Fewer side effects have also been described when combining omalizumab to with OIT. Biomarkers are needed for the selection of patients who may be treated with the combination of omalizumab/OIT.

© 2021 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteurs correspondants.
Adresses e-mail : laurent.reber@inserm.fr (L.L. Reber), guilleminault.l@chu-toulouse.fr (L. Guilleminault).

https://doi.org/10.1016/j.reval.2020.12.006
1877-0320/© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Pour citer cet article : Michelet M, et al, Mise au point sur l'omalizumab dans l'allergie alimentaire, Rev Fr Allergol, https://doi.org/10.1016/j.reval.2020.12.006

1. Introduction

L'allergie alimentaire médiée par les immunoglobulines E (AA-IgE) est définie par une réaction indésirable lors de l'ingestion d'un aliment avec un mécanisme immunologique impliquant des IgE spécifiques [1]. Cette pathologie est un réel problème de santé publique en France et dans le monde. La prévalence des AA-IgE a augmenté au cours des 20 dernières années. Elle touche des personnes de tout âge mais est plus fréquente chez les enfants. Selon les études, la prévalence de l'allergie alimentaire est de 6 à 8 % chez les enfants et 2 à 3 % chez les adultes [2–4]. Certains aliments sont bien connus pour déclencher les AA-IgE : œuf, lait, arachide, noix, poisson, crustacés, blé, soja et céréales [5,6]. L'AA-IgE est à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité élevées et nécessite une prise en charge souvent complexe [7,8]. Peu de traitements sont disponibles en dehors de l'immunothérapie par voie orale (ITO). L'ITO est une technique qui consiste en l'administration quotidienne de petites quantités d'allergène progressivement croissantes pour induire une tolérance immunologique et ainsi diminuer les symptômes graves liés à l'ingestion des aliments allergisants [9]. Bien que cette technique soit efficace, il existe certaine limite à l'utilisation de l'ITO en pratique clinique notamment la prévalence élevée d'effets secondaires oraux et gastro-intestinaux avec l'ITO et certains sujets préfèrent interrompre ce traitement [10,11]. Il existe un besoin thérapeutique majeur dans l'allergie alimentaire. Le but de cette revue est de faire une mise au point sur la littérature concernant les anticorps anti-IgE comme traitement de l'allergie alimentaire.

2. Les limites des thérapies actuelles dans l'allergie alimentaire

2.1. Éviction alimentaire

Il est recommandé d'éviter la consommation d'allergènes alimentaires chez les patients allergiques à des aliments. Cette stratégie pleine de bon sens présente plusieurs limites [5,12–14]. Les régimes d'éviction nuisent à la qualité de vie et entraînent des difficultés sociales, psychologiques et économiques pour les patients et leurs familles [15]. La réintroduction accidentelle ou intentionnelle, en particulier chez les adolescents/jeunes adultes, est à l'origine de réaction sévères, potentiellement mortelles [15]. Ces réactions accidentelles potentielles nécessitent la prescription d'une trousse d'urgence contenant de l'adrénaline. Cette trousse d'urgence, bien que salvatrice, peut être anxiogène pour les familles et ne protège pas le patient contre les réactions graves.

2.2. Induction de tolérance

L'ITO est proposée pour diminuer la gravité de la réaction chez les patients allergiques. Malheureusement, il n'y a pas de protocole validé pour tous les allergènes alimentaires et bon nombre de patients ne peuvent pas prétendre à une ITO. Chez certains patients, la dose réactogène est trop basse pour pouvoir mettre en route une ITO. D'autres, notamment les adultes jeunes, refusent l'ITO compte-tenu du dégoût de l'ingestion d'un aliment qui a été à l'origine de réactions parfois graves. Tout ceci aboutit au fait qu'un nombre non-négligeable de patients, qui ont pourtant une pathologie potentiellement mortelle, restent sans traitement.

2.3. Anticorps anti-IgE

Plusieurs anticorps monoclonaux (Acm) dirigés contre les IgE ont été développés et sont à divers stades de développement clinique. Trois anticorps monoclonaux neutralisant les IgE ont été ou sont testés pour l'allergie alimentaire chez l'homme : le talizumab, l'omalizumab et le ligelizumab. L'omalizumab est l'anticorps pour lequel la littérature est de loin la plus abondante.

2.4. Omalizumab

L'omalizumab (Xolair®) est un Acm de type IgG1 humanisé anti-IgE recombinant [115], qui est commercialisé pour le traitement de l'asthme allergique sévère et de l'urticaire chronique spontanée (UCS ; une maladie auto-immune qui repose largement sur la production d'autoanticorps dirigés contre les IgE ou contre leur récepteur FcεRI) [16,17]. Bien que ce médicament ne soit pas (encore) validé pour le traitement de l'allergie alimentaire, un total de 19 études cliniques sur l'utilisation de l'omalizumab dans l'allergie alimentaire sont répertoriées sur le site internet ClinicalTrials.gov. Certains de ces essais sont décrits en détail dans l'article. Les mécanismes par lesquels l'omalizumab neutralise les IgE ont été étudiés en détails [18–21]. L'omalizumab se lie au domaine Cε3 de l'IgE libre, et par conséquent gène la liaison de l'IgE à la fois au récepteur de haute affinité FcεRI (présent à la surface des mastocytes et des basophiles) et au récepteur de faible affinité CD23 (également appelé FcεRII et exprimé entre autres par les lymphocytes B) [18–21]. L'omalizumab ne reconnaît pas les IgE déjà liées au FcεRI ou au CD23, ce qui permet d'éviter que cet anticorps n'active directement les cellules qui expriment ces récepteurs, et notamment les mastocytes [19,21].

Après 25 ans de recherche clinique, plus de 150 essais cliniques ont été achevés avec l'omalizumab. Bien que ce médicament soit généralement bien toléré, l'administration d'omalizumab peut induire des effets secondaires allant d'une réaction bénigne ou point d'injection à de rarissimes anaphylaxies (chez 0,1-0,2 % des patients) [22].

2.5. Talizumab

Le talizumab (TNX-901) est un Acm IgG1 humanisé dirigé contre les IgE. De même que l'omalizumab, cet Acm reconnaît les épitopes dans le domaine Cε3 de l'IgE [23,24]. Cet Acm a été développé avant l'omalizumab, mais en 1996 il a été décidé par les firmes qui développaient également l'omalizumab d'abandonner les études portant sur le talizumab.

2.6. Ligelizumab

Le ligelizumab (QGE031) est un anticorps monoclonal anti-IgE humanisé à haute affinité de nouvelle génération [25]. Le ligelizumab reconnaît également les épitopes dans le domaine Cε3 de l'IgE libre, et inhibe ainsi l'interaction des IgE avec le FcεRI et le CD23 [25]. Récemment, Gasser et al. ont démontré que la liaison à l'IgE était ~ 88 fois plus forte avec le ligelizumab comparativement à l'omalizumab [26]. Récemment, la structure cristalline du ligelizumab lié à l'IgE a été résolue, montrant des différences épitopiques entre le ligelizumab et l'omalizumab qui contribuent à des profils d'inhibition distincts [26]. Les auteurs ont démontré que le ligelizumab est plus puissant que l'omalizumab pour inhiber la liaison des IgE au FcεRI, l'activation des basophiles et la production d'IgE par les lymphocytes B [26]. Cependant, le ligelizumab est moins puissant que l'omalizumab pour inhiber les interactions entre les IgE et le CD23 [127]. Le ligelizumab est actuellement répertorié dans 16 essais cliniques sur le site ClinicalTrial.gov dont la plupart sont destinés à son utilisation dans l'UCS. Les travaux dans l'allergie alimentaire ne sont qu'à leur début et les données ne sont pas suffisantes pour apporter des détails dans la suite de cette revue.

2.7. Anti-IgE en traitement exclusif de l'allergie alimentaire

L'omalizumab est le premier anticorps monoclonal commercialisé dans l'asthme allergique et a ouvert la voie à une nouvelle ère en médecine respiratoire et allergologique [27]. Aujourd'hui, l'utilisation des biothérapies joue un rôle crucial dans le traitement de l'asthme mais il y a environ 20 ans, la démonstration d'une réduction de l'exacerbation de l'asthme avec un anticorps anti-IgE chez les patients souffrant d'asthme allergique sévère a été une révolution [28]. Compte tenu du rôle central des IgE dans la pathogenèse de l'allergie alimentaire et de l'effet bénéfique de l'omalizumab dans l'asthme allergique, au cours des deux dernières décennies, les anticorps anti-IgE ont été considérés comme une stratégie sérieuse chez les patients présentant une allergique alimentaire [29,30]. Comme pour d'autres maladies, les biothérapies peuvent être une solution sûre chez les patients allergiques aux aliments. Différentes stratégies utilisant des anticorps anti-IgE ont été étudiées pour améliorer la qualité de vie, les symptômes et la survie des patients allergiques.

Le premier essai clinique avec un anticorps anti-IgE dans l'allergie alimentaire a été mené par Leung et al. en 2003 chez des patients allergiques à l'arachide [31] (Tableau 1). Dans cet essai contrôlé randomisé, trois doses (150 mg, 300 mg et 450 mg toutes les 4 semaines) de talizumab et un placebo ont été testés chez 84 patients. La différence avec le placebo en ce qui concerne l'augmentation du seuil réactogène au test de provocation orale (TPO) n'était statistiquement significative qu'avec la dose la plus élevée de talizumab (450 mg). Une étude prospective réalisée en ouvert a suggéré une efficacité de l'omalizumab pour prévenir les réactions sévères chez des patients avec allergies alimentaires et exposés à une consommation involontaire et/ou non autorisée d'allergènes alimentaires [32]. Cependant, un essai contrôlé randomisé en double aveugle (ECRDA) a été arrêté prématurément en raison de 2 chocs anaphylactiques lors du TPO avant même l'administration de l'omalizumab [33]. Parmi les 14 patients qui ont terminé l'étude, 4 (44,4 %) sujets traités par omalizumab versus 1 (20 %) sujet traité par placebo pouvaient tolérer plus de 1000 mg de farine d'arachide lors d'un TPO après 24 semaines ($p = 0{,}324$). D'après les résultats du TPO en fin d'étude, la tolérance à l'arachide était plus élevée avec l'omalizumab qu'avec le placebo ($p = 0{,}054$). Étant donné que l'étude était initialement conçue pour recruter 150 personnes, il n'est pas surprenant que les données n'aient pas atteint une significativité statistique. Ces études, bien que parcellaires, ont fait suggérer que l'omalizumab en monothérapie pouvait être insuffisant chez des patients avec allergies alimentaires sévères. Compte-tenu du fait que l'ITO s'est imposée ces dernières années comme un traitement de choix dans l'allergie alimentaire, une association entre l'omalizumab et l'ITO a été étudiée par la suite.

2.8. Anticorps anti-IgE + ITO dans l'allergie alimentaire

Dans les études, il est habituel de réaliser avant l'ITO et à la fin de l'ITO un TPO contrôlé par placebo en double aveugle (TPOCPDA) pour mesurer l'amélioration de la quantité d'allergène alimentaire tolérée. Compte tenu des résultats prometteurs des essais cliniques sur l'ITO en termes de tolérance sur le long terme et de la capacité potentielle de l'omalizumab à diminuer les symptômes en cas d'exposition accidentelle, une stratégie associant l'ITO à un prétraitement par l'omalizumab a été considérée comme une option plus sûre chez les patients présentant une allergie alimentaire sévère [34]. En 2011, Nadeau et al. ont réalisé une étude sur 11 enfants allergiques au lait et traités par omalizumab pendant 9 semaines avant de débuter l'ITO [35]. Neuf patients atteignaient en toute sécurité 2000 mg de protéine de lait de vache après 7 à 11 semaines d'ITO au lait. En plus d'une administration plus sûre de l'ITO avec l'omalizumab, la dose d'entretien de l'ITO était plus rapidement atteinte avec l'omalizumab [36]. Dans une étude menée chez 13 enfants allergiques à l'arachide, après 12 semaines d'omalizumab, une ITO rapide à l'arachide a été réalisée sur 6 heures avec une dose cumulée de 992 mg et l'ITO était poursuivie pendant 20 semaines. L'omalizumab a été arrêté 12 semaines avant la fin de l'ITO. Les 13 sujets (100 %) ont atteint la dose cumulative de 992 mg de farine d'arachide, 12 des 13 enfants (92 %) ont atteint la dose de 4000 mg à la semaine 20 et 12 des 13 sujets (92 %) ont toléré 8000 mg de farine d'arachide.

Chez les patients souffrant d'allergies alimentaires multiples et présentant un risque élevé de réaction sévère, l'association omalizumab et ITO semble être une option intéressante. Un protocole d'ITO rapide qui comprenait jusqu'à 5 aliments ingérés simultanément après un prétraitement par omalizumab a été testé chez 25 enfants allergiques au lait de vache et/ou aux œufs et/ou à l'arachides et/ou aux fruits à coque et/ou aux noix et/ou aux céréales et/ou aux graines de sésame [37]. Bien que 13 participants (52 %) aient présenté certains symptômes le premier jour qui comporte une augmentation rapide des doses, 19 (76 %) ont pu atteindre la totalité des 1250 mg de protéines alimentaires au total. La plupart (94 %) des réactions allergiques étaient bénignes et incluaient principalement des douleurs abdominales, un prurit et des symptômes ORL locaux. Un suivi à long terme de cette étude sur 34 patients a été réalisé en poursuivant l'ITO jusqu'à 62 mois [38]. Fait intéressant, l'étude a révélé que l'œuf et le lait étaient les deux allergènes le plus consommés à une dose d'entretien élevée à long terme. L'amélioration de la qualité de vie était plus importante pour l'association ITO + omalizumab comparativement à l'ITO seule à 6 mois (91 % vs 66 %) mais pas à 18 mois (91 % vs 84 %) [39]. Ces différences sont probablement expliquées par une amélioration plus rapide de la qualité de vie observée avec l'association ITO et omalizumab. Il est peu probable que ceci soit lié à un effet protecteur de l'omalizumab car les taux de réaction et leur sévérité étaient similaires dans les deux groupes.

La principale question soulevée par ces études est l'avantage d'ajouter l'omalizumab à l'ITO. Aucun bras témoin n'a été inclus dans les études précédentes. Une étude comparant omalizumab + ITO versus aucun traitement a été arrêtée prématurément car aucun patient du groupe non traité n'a passé le TPOCPDA [40]. Cependant, tous les patients traités par omalizumab ont toléré 200 ml de lait à la semaine 32. Une ECRDA réalisée sur 57 patients allergiques au lait de vache a confirmé l'intérêt de l'omalizumab en raccourcissant la phase d'escalade et en diminuant les réactions légères [41]. Dans cette étude, l'ITO au lait a été initiée après 4 mois de traitement par omalizumab/placebo avec une escalade vers l'entretien suivi d'une dose d'entretien quotidienne jusqu'au mois 28. La phase d'escalade a été plus courte dans le bras omalizumab par rapport au placebo (médiane : 25,9 vs 30,0 semaines ; $p < 0{,}01$). Au 32^{e} mois, un nouveau TPO montre que le maintien prolongé de la tolérance (MPT) était similaire entre les groupes avec 13 (48,1 %) patients dans le groupe omalizumab versus 10 (35,7 %) dans le groupe placebo ($p = 0{,}42$). Le pourcentage global de prises d'ITO sans symptôme pendant l'escalade était de 91,5 % chez les sujets traités par omalizumab et de 73,9 % chez les sujets traités par placebo ($p < 0{,}0001$). Les réactions nécessitant le recours à l'adrénaline avaient tendance à être plus fréquentes dans le groupe sous placebo ($p = 0{,}052$). L'utilité de l'omalizumab pour obtenir un protocole d'ITO plus rapide a également été confirmée dans un ECRDA réalisé sur 37 patients allergiques à l'arachide [42].

Le MPT est le principal objectif pour les patients ayant des allergies alimentaires. Ceci signifie que la tolérance à l'aliment s'installe sur le long terme. Dans l'étude réalisée par Wood et al, aucune différence entre le groupe traité par omalizumab et celui sous placebo n'a été observée pour le MPT mais l'étude était probablement insuffisante pour démontrer ce critère [41]. Dans un ECRDA comparant

Tableau 1
Essais cliniques concernant l'omalizumab dans le traitement de l'allergie alimentaire.

Étude	*n*=	Age (ans)	Anticorps et schéma d'administration	Allergène(s)	Design	Résultats
Leung et al., 2003[31]	84	12-60	Talizumab (TNX-901) seul	Ar	Phase II ECR vs placebo	Augmentation moyenne de 450 mg/toutes les 4 semaines au TPO
Rafi et al., 2010[32]	22	14-66	OMA seul	P, So, P, Nx, OdP, Sé, B	Phase I	100 % présentaient une diminution ou une absence de symptômes lors d'une réexposition accidentelle ou intentionnelle
Sampson et al., 2011[33]	26	6-75	OMA seul	Ar	Phase II ECR vs placebo	Amélioration de la tolérance à l'arachide chez les sujets traités par OMA pendant 24 semaines par rapport au placebo
Nadeau et al., 2011[35]	11	7-17	OMA 9 s puis 7-11 s ITO	LdV	Phase I	9 patients ont atteint 2000 mgde protéine de LdV
Schneider et al., 2013[36]	13	8-16	OMA 12 s puis rapide ITO sur 6 heures	A	Phase I	12 des 13 sujets (92 %) ont toléré une dose de 8000 mg de farine d'arachide à la fin de l'étude
Bégin et al., 2014[37]	25	4-18	OMA 9 s, ITO jusqu'à 5 allergènes. Après 16 s, OMA est arrêté et ITO continue jusqu'à ce que 4000 mg de protéines soit atteint pour chaque allergène	LdV, OdP, Ar, Nx, Cé, Sé	Phase I	13 participants (52 %) ont présenté des symptômes le jour de leur augmentation de dose initiale, 19 (76 %) ont finalement atteint la dose max de 1250 mg de protéines. Survenue de réaction à domicile chez 5,3 % des patients dont 94 % de réactions allergiques légères. Un patient a reçu une injection d'adrénaline.
Otani et al., 2014 [39]	29	4-18	OMA 9 s, ITO jusqu'à 5 allergènes. Après 16 s, OMA est arrêté et ITO continue jusqu'à ce que 4000 mg de protéines soit atteint pour chaque allergène	LdV, OdP, Ar, Nx, Cé, Sé	Phase I	Amélioration significative de la qualité de vie. L'amélioration était plus importante pour le groupe ITO + OMA à 6 mois mais pas à 18 mois par rapport à l'ITO.
Wood et al., 2016 [41]	57	7-32	Après 4 m OMA/placebo, ITO jusqu'à 28 m. A 28 m, TPOCDA et OMA est arrêté. À 30 m, ITO interrompue. TPOCDA à 32 m	LdV	Phase II ECR OMA + ITO vs placebo + ITO	Durée de la phase d'escalade était plus courte dans le bras OMA. Aucune différence statistique n'a été observée en termes de dose consommée, de succès TPO ou de tolérance prolongée. Le pourcentage global de doses sans symptôme était plus élevé avec l'OMA
Martorell-Calatayud et al., 2016 [46]	14	3-11	Après 9 s d'OMA, ITO début. 2 m après avoir atteint 17 ml, OMA est arrêté	OdP, LdV	Phase I	Après l'arrêt de l'OMA, il n'y a eu aucune réaction chez 6 patients, 2 patients ont présenté une réaction légère et 6 patients ont développé des symptômes anaphylactiques de grade 3-4. Trois d'entre eux ont dû reprendre l'OMA.
MacGinnitie AJ et al., 2017 [42]	37	6-19	Après 12 s d'OMA, ITO rapide et poursuite à la maison	Ar	Phase II ECR OMA + ITO vs placebo + ITO	23/27 dans le bras OMA vs 1/8 ont toléré la dose finale d'ITO À la semaine 20, 23/29 dans le bras OMA tolèrent 2000 mg de protéines d'arachide vsd 1/8 dans le bras placebo
Takahashi et al., 2017 [40]	16	6-14	Après 8 s d'OMA, ITO jusqu'à la dose de 200 ml. At 24 s, OMA ou placebo est arrêté. À 32 s, TPOCDA	LdV	Phase II ECR OMA + ITO vs placebo	100 % des patients du groupe OMA ont toléré 200 mL de lait sans effets indésirables graves durant la phase d'escalade. À 32 s, tous les patients traités par OMA et aucun des patients non traités n'ont réussi le TPOCDA
Andorf et al., 2018 [43]	48	4-15	Après 8 s d'OMA, ITO débute. OMA est arrêté à 16 s et ITO à 20 s. TPOCDA à 36 s	Nc, Nx, Nt, Am, Sé, LdV, OdP, Ar, So, B	Phase II ECR OMA + ITO vs placebo + ITO	30 sur 36 (83 %) dans le groupe OMA contre quatre sur 12 (33 %) dans le groupe placebo ont réussi le TPOCDA à la semaine 36 à 2 g de chacun des deux aliments (ou plus)
Andford et al., 2019 [44]	70	5-22	Après 8 s d'OMA, ITO débute. OMA est arrêté à 16 s. À 29 s, ITO continue à 1 g, 300 mg ou 0 mg. TPOCDA à 36 s	Nc, Nx, Nt, Am, Sé, LdV, OdP, Ar, So, B	Phase II ECR OMA + ITO vs OMA + placebo	Pas de différence entre la dose de 300 mg et 1 g de protéines mais dans l'ensemble plus efficace sur la dose tolérée que l'arrêt de l'ITO (dose de 0 mg) (85 % vs 55 %, $p = 0{,}03$)

Am: amande, Ar : arachide, B : blé, Cr : crustacés, Cé : céréales, ECR : essai contrôlé randomisé, FaC : fruits à coque, ITO : immunothérapie orale, LdV : lait de vache, m : mois, MPT : maintien prolongé de la tolérance, Nc : noix de cajou, Nt : noisette, Nx : noix, OdP : œuf de poule, OMA : omalziumab, P : poisson, s : semaine, Sé : sésame, So : soja, TPOCDA : test de provocation orale contrôlé en double aveugle.

l'omalizumab à un placebo en tant que prétraitement de l'ITO chez 48 enfants souffrant d'allergies alimentaires multiples, la tolérance prolongée a été obtenue plus fréquemment chez les patients traités par omalizumab (83 % vs 33 % ont passé le TPO de la semaine 36 à 2 g de protéines de chacun des deux aliments (ou plus)) [43]. Dans le groupe omalizumab, 81 % des patients sous ITO avec trois aliments ou plus, ont toléré 2 g d'au moins trois aliments à la semaine 36, contre seulement 29 % dans le groupe placebo. L'odd ratio (OR) pour la réussite du TPO à au moins trois aliments dans le groupe omalizumab par rapport au groupe placebo était de 10,5 (IC à 95 % 1,2-128,6 ; $p = 0{,}032$). L'omalizumab semble donc jouer un rôle dans l'obtention de la tolérance prolongée, mais la poursuite de l'ITO est également cruciale. Andford et al. ont comparé l'ITO continue et non poursuivie à la semaine 29 après un prétraitement par omalizumab [44]. Aucune différence n'a été retrouvée entre la dose de 300 mg et 1 g d'allergènes pour le maintien de la tolérance, mais la poursuite de l'ITO sous omalizumab était plus efficace comparativement à l'arrêt de l'ITO (85 % vs 55 %, $p = 0{,}03$). Ceci souligne la nécessité de poursuivre l'ITO pendant plus de 29 semaines. Une étude de phase 3 évaluant l'omalizumab en monothérapie ou en prétraitement d'ITO multi-allergéniques chez des participants avec allergies alimentaires (OUtMATCH) avec suivi à long terme est en cours (NCT03881696). Un traitement séquentiel par omalizumab et dupilumab sera également étudié pour diminuer les réactions (NCT03679676).

La durée avant arrêt de l'omalizumab semble être important. Afin d'obtenir une procédure coût/efficace, l'omalizumab ne peut pas être maintenu sur le long terme compte-tenu du coût de l'omalizumab. Il semble qu'un arrêt de l'omalizumab avant 4 mois pourrait être préjudiciable pour les patients à haut risque de symptômes [45]. Un prétraitement par omalizumab avant l'ITO a été administré à 14 enfants allergiques à l'œuf ou au lait de vache symptomatiques à l'ITO. L'omalizumab a été interrompu 2 mois après avoir atteint la dose requise [46]. Trois à 4 mois après l'interruption de l'omalizumab, 6 patients ont développé une anaphylaxie de grade 3-4. Trois d'entre eux ont dû reprendre l'omalizumab.

2.9. Biomarqueurs de l'omalizumab dans les allergies alimentaires

Un prétraitement par omalizumab avant de débuter l'ITO semble être une stratégie intéressante dans l'allergie alimentaire. Cependant, l'ajout de l'omalizumab à l'ITO entraîne une augmentation du coût de traitement. Afin de proposer une stratégie rentable, il est nécessaire de développer des biomarqueurs pour sélectionner les patients qui recevront la stratégie combinant omalizumab et ITO.

2.9.1. Marqueurs cliniques

Parmi les essais cliniques détaillés ci-dessus, certains ont suggéré des marqueurs cliniques d'une meilleure réponse à l'omalizumab + ITO par rapport à l'ITO en monothérapie (Tableau 2). Ainsi l'âge pourrait être un marqueur intéressant. Dans l'étude mené par Andford et al., aucune différence entre omalizumab + ITO vs ITO seule n'a été observée chez les patients de moins de 8 ans en termes de tolérance alors que chez les patients de plus de 8 ans, l'association omalizumab et ITO était plus efficace que l'ITO seule [43]. Cela reflète probablement la prise en charge plus complexe des patients présentant une allergie alimentaire persistante (maladie plus sévère, non-observance) en particulier chez les adolescents [47]. Par ailleurs, un phénotype « basophile altéré » avec une bonne réponse à l'omalizumab a également été décrit chez les patients les plus âgés souffrant d'allergies alimentaires [48]. Une réduction de la taille de la papule lors des tests cutanés sous traitement a été décrite sous omalizumab + ITO et pourrait être associée à une meilleure réponse au traitement. Cependant, concernant ce marqueur, aucune donnée n'est disponible sur la prédiction d'une différence d'efficacité entre l'omalizumab + ITO et l'ITO seule [40,42]. Un test cutané négatif a été suggéré comme utile pour guider l'arrêt de l'omalizumab dans un cas d'allergie alimentaire, mais chez de nombreux patients ayant une bonne réponse à l'omalizumab, la négativation du test cutané n'est pas observée [49].

Tableau 2
Potentiels (bio)marqueurs prédictifs de réponse à l'omalizumab comme traitement de l'allergie alimentaire combinée à l'ITA.

Biomarqueurs potentiels
Marqueurs cliniques
≥ 8 ans avant traitement
Diminution de la taille de la papule aux prick tests sous traitement
Biomarqueurs IgE ou IgG
IgE spécifiques ≥ 15 kUI/l avant traitement
Augmentation des IgE spécifiques sous traitement
Ratio IgE/spécifiques/IgE totales abaissé
Diminution des IgE arachide, Ara h1,2,3 sous traitement
Augmentation IgG4 arachide, Ara h2-and 6 sous traitement
Répertoire épitopique IgE et IgG4
Biomarqueurs basophiles
Diminution de l'expression de CD203c ou CD63
> 40 % CD63 positif
Réduction de l'histamino-libération des basophiles exposés à l'arachide
CD-sens
Biomarqueurs lymphocytes T
Diminution des lymphocytes Th2 incubés en présence de l'allergène

2.9.2. Marqueurs biologiques

Différents biomarqueurs ont été étudiés. Chez les patients dont les IgE spécifiques de l'allergène étaient de 15 kU/L ou plus à l'inclusion, l'omalizumab + ITO était plus efficace que l'ITO seule [43]. Une augmentation des concentrations sériques d'IgE spécifiques a également été observée avec l'association omalizumab et ITO mais des études sont nécessaires pour connaître son utilité comme biomarqueur prédictif d'une meilleure efficacité de la stratégie combinée par rapport à l'ITO seule [42,43].

Les mastocytes et les basophiles sont les principales cellules exprimant le récepteur aux IgE FcεRI. L'activation de ces cellules induit la libération d'histamine et d'autres médiateurs jouant un rôle important dans l'allergie alimentaire [50]. Les mastocytes sont présents exclusivement dans les tissus et de ce fait peu accessibles. Les basophiles sont quant à eux présents dans le sang et l'utilisation de « tests d'activation des basophiles » pourrait permettre d'évaluer l'état de sensibilisation de patients souffrant d'allergie alimentaire, notamment pour le suivi de protocoles d'ITO et La réponse des basophiles au cours du traitement par omalizumab est bien connue [51,52]. Plusieurs biomarqueurs basés sur la réponse des basophiles ont été étudiés. Lorsque les basophiles sont activés, une augmentation de l'expression des protéines CD203c et CD63 est observée à la surface cellulaire [52]. Une réduction de l'expression de CD203c ou CD63 a été observée à la surface des basophiles chez des patients allergiques alimentaires et traités par omalizumab [48,53]. Cependant, cette réduction n'a pas été observée dans toutes les études, et certaines études ont même noté une augmentation de la réponse des basophiles à l'allergène chez les sujets traités par omalizumab [51]. Il a été proposé pour expliquer cela que cette réponse des basophiles est une conséquence de 2 facteurs concurrents : la suppression des IgE spécifiques de l'allergène sur la surface cellulaire et une sensibilité intrinsèque accrue à la stimulation par IgE en conséquence du traitement par omalizumab (le mécanisme responsable de cette augmentation de sensibilité est peu connu) [51]. Dans une autre étude, la libération d'histamine par les basophiles induite par l'arachide a été considérablement réduite après un traitement par omalizumab [51]. La surveillance du traitement par omalizumab par le seuil de sensibilité allergénique des basophiles (CD-sens)

pourrait conduire à éviter les réactions et à trouver la meilleure dose d'omalizumab [54,55]. Une étude menée par Frischmeyer-Guerrerio et al. s'est focalisée sur la recherche de biomarqueurs chez les enfants allergiques au lait et prétraités par omalizumab ou placebo avant de recevoir une ITO [56].

Les sujets dont les basophiles ont montré une plus grande réactivité (% CD63 positif) au lait avant traitement ont présenté des taux plus élevés d'effets indésirables, ce qui suggère que ces sujets pourraient être de meilleurs candidats à l'omalizumab. Un seuil de 40 % a été estimé comme un bon seuil de discrimination pour un plus grand bénéfice de l'omalizumab par rapport au placebo en matière de sécurité d'utilisation. Le ratio avant traitement des IgE du lait/IgE totales était fortement associé à une tolérance prolongée. Les sujets qui ont atteint une tolérance prolongée avaient des ratios IgE lait/IgE totales avant traitement significativement plus faibles que ceux qui n'ont pas atteint une tolérance prolongée. Ceci était particulièrement vrai dans le bras omalizumab. Les IgE du lait seules avant traitement étaient également plus faibles et le rapport IgG4 caséine/IgE caséine était plus élevé chez les sujets qui ont réussi le TPO à la semaine 32 dans le bras omalizumab uniquement. Dans une autre étude concernant des enfants ayant des allergies alimentaires multiples, les ratios IgG4/IgE spécifiques ont augmenté de manière significative entre l'inclusion et la semaine 36 pour la plupart des aliments dans le groupe des patients sous omalizumab + ITO [43]. Il semble refléter principalement des augmentations d'IgG4 plutôt que des modifications d'IgE. Dans une étude récente menée par Stranks et al., les patients allergiques à l'arachide recevant l'association omalizumab + ITO présentaient une réduction significative de leurs IgE spécifiques de l'arachide et d'Ara h2, alors qu'aucune réduction n'a été observée dans le groupe placebo + ITO [57]. Les IgG4 spécifiques à l'arachide et à Ara h2 augmentaient au cours de l'étude et le ratio IgG4 arachide/IgE arachide augmentait significativement plus dans le groupe omalizumab comparativement au groupe traité par placebo. Les mêmes marqueurs de succès après traitement paromalizumab + ITO ont été retrouvés dans une étude en ouvert chez les enfants allergiques à l'arachide [58]. Dans cette étude, les valeurs médianes à l'inclusion des IgE et la réponse des basophiles à une stimulation par les allergènes d'arachide Ara h1, h2 et h3 étaient significativement plus faibles chez les patients traités avec succès comparativement aux patients en échec de traitement. Afin de mieux prédire le MPT induit par l'ITO, la liaison des IgE et IgG4 aux épitopes allergéniques a été évaluée chez des patients bénéficiant d'une ITO au lait [59]. Au début de l'ITO au lait, les sujets ayant une tolérance prolongée présentaient une liaison d'anticorps significativement moins importante à 40 épitopes allergéniques comparativement aux autres sujets. Bien que devant être confirmé dans d'autres études, ceci pourrait suggérer que la quantification d'IgE dirigées contre certains épitopes clés d'allergènes alimentaires pourrait servir de biomarqueur prédictif de la réponse à omalizumab.

Une diminution des lymphocytes Th2 activés par l'allergène au profit d'une augmentation de l'activité des lymphocytes T régulateurs (Treg) a été observée chez des patients ayant une allergies alimentaire traitée par omalizumab + ITO, mais phénomène n'a pas été suffisamment étudié pour le considérer comme un biomarqueur prédictif d'un MPT [60,61].

3. Conclusion

En conclusion, très peu de données sont disponibles à l'heure actuelle pour pouvoir conclure quant à l'utilité de l'administration de l'omalizumab (ou d'autres anticorps anti-IgE) en monothérapie dans l'allergie alimentaire. En revanche, un plus grand nombre d'études permet de démontrer que l'association de l'omalizumab et de l'ITO est une stratégie qui semble intéressante. Cette stratégie semble permettre une montée de dose plus rapide et plus sûre que l'ITO seule. Un maintien de l'ITO sur le long terme semble également nécessaire pour obtenir une tolérance prolongée. Les travaux sur les biomarqueurs sont prometteurs mais à l'heure actuelle aucun biomarqueur ne permet de sélectionner efficacement les patients pour qui l'omalizumab en plus de l'ITO serait une option intéressante. Les études en cours avec l'omalziumab ou le ligelizumab apporteront très probablement des réponses afin que les patients puissent profiter de cette thérapeutique.

Déclaration de liens d'intérêts

Marine Michelet et Laurent Reber déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts et Laurent Guilleminault rapporte des liens d'intérêts avec Astrazeneca, GSK, Novartis et Sanofi-Regeneron (financements pour participation à des congrès, honoraires pour activités de formation ou participation à des groupes d'experts) et des liens d'intérêts avec Bayer, Chiesi et MSD, en dehors du travail soumis.

Références

[1] Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. Allergy 2018;73:799–815.
[2] Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. J Am Acad Dermatol 2011;64:175–92.
[3] Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttorp MJ, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. JAMA 2010;303:1848–56.
[4] Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. World Allergy Organ J 2020;13:100080.
[5] Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. Anaphylaxis Guidelines G. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy 2014;69:1008–25.
[6] Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2014;69:992–1007.
[7] Pouessel G, Beaudouin E, Tanno LK, Drouet M, Deschildre A, Labreuche J, et al. Food-related anaphylaxis fatalities: Analysis of the Allergy Vigilance Network((R)) database. Allergy 2019;74:1193–6.
[8] Grabenhenrich LB, Dolle S, Moneret-Vautrin A, Kohli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. J Allergy Clin Immunol 2016;137:1128–37 [e1].
[9] Scurlock AM, Vickery BP, Hourihane JO, Burks AW. Pediatric food allergy and mucosal tolerance. Mucosal Immunol 2010;3:345–54.
[10] Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, Perry TT, Kemper A, Steele P, et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. J Allergy Clin Immunol 2011;127:654–60.
[11] Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad RW, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. N Engl J Med 2012;367:233–43.
[12] Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, Brockow K, Fernandez Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy 2014;69:1026–45.
[13] Muraro A, Agache I, Clark A, Sheikh A, Roberts G, Akdis CA, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: managing patients with food allergy in the community. Allergy 2014;69:1046–57.
[14] Muraro A, Hoffmann-Sommergruber K, Holzhauser T, Poulsen LK, Gowland MH, Akdis CA, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Protecting consumers with food allergies: understanding food consumption, meeting regulations and identifying unmet needs. Allergy 2014;69:1464–72.
[15] Costa C, Coimbra A, Vitor A, Aguiar R, Ferreira AL, Todo-Bom A. Food allergy-From food avoidance to active treatment. Scand J Immunol 2020;91:e12824.
[16] Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. N Engl J Med 2011;364:1005–15.
[17] Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. J Allergy Clin Immunol 2018;141:638–49.
[18] Wright JD, Chu HM, Huang CH, Ma C, Chang TW, Lim C. Structural and Physical Basis for Anti-IgE Therapy. Sci Rep 2015;5:11581.
[19] Davies AM, Allan EG, Keeble AH, Delgado J, Cossins BP, Mitropoulou AN, et al. Allosteric mechanism of action of the therapeutic anti-IgE antibody omalizumab. J Biol Chem 2017;292:9975–87.

[20] Pennington LF, Tarchevskaya S, Brigger D, Sathiyamoorthy K, Graham MT, Nadeau KC, et al. Structural basis of omalizumab therapy and omalizumab-mediated IgE exchange. Nat Commun 2016;7:11610.
[21] Chang TW, Davis FM, Sun NC, Sun CR, MacGlashan Jr DW, Hamilton RG. Monoclonal antibodies specific for human IgE-producing B cells: a potential therapeutic for IgE-mediated allergic diseases. Biotechnology (N Y) 1990;8:122–6.
[22] Lieberman PL, Umetsu DT, Carrigan GJ, Rahmaoui A. Anaphylactic reactions associated with omalizumab administration: Analysis of a case-control study. J Allergy Clin Immunol 2016;138:913–5 [e2].
[23] Kolbinger F, Saldanha J, Hardman N, Bendig MM. Humanization of a mouse anti-human IgE antibody: a potential therapeutic for IgE-mediated allergies. Protein Eng 1993;6:971–80.
[24] Chang TW. The pharmacological basis of anti-IgE therapy. Nat Biotechnol 2000;18:157–62.
[25] Arm JP, Bottoli I, Skerjanec A, Floch D, Groenewegen A, Maahs S, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of QGE031 (ligelizumab), a novel high-affinity anti-IgE antibody, in atopic subjects. Clin Exp Allergy 2014;44:1371–85.
[26] Gasser P, Tarchevskaya SS, Guntern P, Brigger D, Ruppli R, Zbaren N, et al. The mechanistic and functional profile of the therapeutic anti-IgE antibody ligelizumab differs from omalizumab. Nat Commun 2020;11:165.
[27] First biologic for allergy-related, asthma. FDA Consum 2003;37:5.
[28] Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy 2005;60:309–16.
[29] Vickery BP, Chin S, Burks AW. Pathophysiology of food allergy. Pediatr Clin North Am 2011;58:363–76 [ix-x].
[30] Mankad VS, Burks AW. Omalizumab: other indications and unanswered questions. Clin Rev Allergy Immunol 2005;29:17–30.
[31] Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, Burks Jr AW, Schneider LC, Wortel CH, et al. Avon Longitudinal Study of P, Children Study T. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. N Engl J Med 2003;348:986–93.
[32] Rafi A, Do LT, Katz R, Sheinkopf LE, Simons CW, Klaustermeyer W. Effects of omalizumab in patients with food allergy. Allergy and asthma proceedings 2010;31:76–83.
[33] Sampson HA, Leung DY, Burks AW, Lack G, Bahna SL, Jones SM, et al. A phase II, randomized, doubleblind, parallelgroup, placebocontrolled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 2011;127:1309–10 [e1].
[34] Nadeau KC, Kohli A, Iyengar S, DeKruyff RH, Umetsu DT. Oral immunotherapy and anti-IgE antibody-adjunctive treatment for food allergy. Immunol Allergy Clin North Am 2012;32:111–33.
[35] Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borras 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.
[36] 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.
[37] Begin P, Dominguez T, Wilson SP, Bacal L, Mehrotra A, Kausch B, et al. Phase 1 results of safety and tolerability in a rush oral immunotherapy protocol to multiple foods using Omalizumab. Allergy, asthma, and clinical immunology: official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology 2014;10:7.
[38] Andorf S, Manohar M, Dominguez T, Block W, Tupa D, Kshirsagar RA, et al. Observational long-term follow-up study of rapid food oral immunotherapy with omalizumab. Allergy, asthma, and clinical immunology: official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology 2017;13:51.
[39] Otani IM, Begin P, Kearney C, Dominguez TL, Mehrotra A, Bacal LR, et al. Multiple-allergen oral immunotherapy improves quality of life in caregivers of food-allergic pediatric subjects. Allergy, asthma, and clinical immunology 2014;10:25.
[40] Takahashi M, Soejima K, Taniuchi S, Hatano Y, Yamanouchi S, Ishikawa H, et al. Oral immunotherapy combined with omalizumab for high-risk cow's milk allergy: a randomized controlled trial. Sci Rep 2017;7:17453.
[41] 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 [e11].
[42] 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 2017;139:873–81 [e8].
[43] Andorf S, Purington N, Block WM, Long AJ, Tupa D, Brittain E, et al. Anti-IgE treatment with oral immunotherapy in multifood allergic participants: a double-blind, randomised, controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018;3:85–94.
[44] Andorf S, Purington N, Kumar D, Long A, O'Laughlin KL, Sicherer S, et al. A Phase 2 Randomized Controlled Multisite Study Using Omalizumab-facilitated Rapid Desensitization to Test Continued vs Discontinued Dosing in Multifood Allergic Individuals. EClinicalMedicine 2019;7:27–38.
[45] Lafuente I, Mazon A, Nieto M, Uixera S, Pina R, Nieto A. Possible recurrence of symptoms after discontinuation of omalizumab in anti-IgE-assisted desensitization to egg. Pediatr Allergy Immunol 2014;25:717–9.
[46] Martorell-Calatayud C, Michavila-Gomez A, Martorell-Aragones A, Molini-Menchon N, Cerda-Mir JC, Felix-Toledo R, et al. Anti-IgE-assisted desensitization to egg and cow's milk in patients refractory to conventional oral immunotherapy. Pediatr Allergy Immunol 2016;27:544–6.
[47] Yun J, Katelaris CH. Food allergy in adolescents and adults. Intern Med J 2009;39:475–8.
[48] McGowan EC, Savage JH, Courneya JP, Sterba PM, Parihar S, Lin J, et al. Relationship of IgE to basophil phenotypes in peanut-sensitized adults. J Allergy Clin Immunol 2014;134:746–9 [e6].
[49] Takahashi M, Taniuchi S, Soejima K, Hatano Y, Yamanouchi S, Kaneko K. Successful desensitization in a boy with severe cow's milk allergy by a combination therapy using omalizumab and rush oral immunotherapy. Allergy, asthma, and clinical immunology: official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology 2015;11:18.
[50] Reber LL, Sibilano R, Mukai K, Galli SJ. Potential effector and immunoregulatory functions of mast cells in mucosal immunity. Mucosal Immunol 2015;8:444–63.
[51] Savage JH, Courneya JP, Sterba PM, Macglashan DW, Saini SS, Wood RA. Kinetics of mast cell, basophil, and oral food challenge responses in omalizumab-treated adults with peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 2012;130:1123–9 [e2].
[52] Hemmings O, Kwok M, McKendry R, Santos AF. Basophil Activation Test: Old and New Applications in Allergy. Curr Allergy Asthma Rep 2018;18:77.
[53] Gernez Y, Tirouvanziam R, Yu G, Ghosn EE, Reshamwala N, Nguyen T, et al. Basophil CD203c levels are increased at baseline and can be used to monitor omalizumab treatment in subjects with nut allergy. Int Arch Allergy Immunol 2011;154:318–27.
[54] Nilsson C, Nordvall L, Johansson SG, Nopp A. Successful management of severe cow's milk allergy with omalizumab treatment and CD-sens monitoring. Asia Pac Allergy 2014;4:257–60.
[55] Brandstrom 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 2017;47:540–50.
[56] Frischmeyer-Guerrerio PA, Masilamani M, Gu W, Brittain E, Wood R, Kim J, et al. Mechanistic correlates of clinical responses to omalizumab in the setting of oral immunotherapy for milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2017;140:1043–53 [e8].
[57] Stranks AJ, Minnicozzi SC, Miller SJ, Burton OT, Logsdon SL, Spergel JM, et al. Immunoglobulin E blockade during food allergen ingestion enhances the induction of inhibitory immunoglobulin G antibodies. Ann Allergy Asthma Immunol 2019;122:213–5.
[58] Brandstrom J, Vetander M, Sundqvist AC, Lilja G, Johansson SGO, Melen E, et al. Individually dosed omalizumab facilitates peanut oral immunotherapy in peanut allergic adolescents. Clin Exp Allergy 2019;49:1328–41.
[59] Suarez-Farinas M, Suprun M, Chang HL, Gimenez G, Grishina G, Getts R, et al. Predicting development of sustained unresponsiveness to milk oral immunotherapy using epitope-specific antibody binding profiles. J Allergy Clin Immunol 2019;143:1038–46.
[60] Bedoret D, Singh AK, Shaw V, Hoyte EG, Hamilton R, DeKruyff RH, et al. Changes in antigen-specific T-cell number and function during oral desensitization in cow's milk allergy enabled with omalizumab. Mucosal Immunol 2012;5:267–76.
[61] Abdel-Gadir A, Schneider L, Casini A, Charbonnier LM, Little SV, Harrington T, et al. Oral immunotherapy with omalizumab reverses the Th2 cell-like programme of regulatory T cells and restores their function. Clin Exp Allergy 2018;48:825–36.