



**HAL**  
open science

## Can oral food challenge be replaced by a laboratory test?

B. Michaud, Flore Amat, M. Bourgoïn-Heck, N. Lambert, P. Talon, Jocelyne

Just

### ► To cite this version:

B. Michaud, Flore Amat, M. Bourgoïn-Heck, N. Lambert, P. Talon, et al.. Can oral food challenge be replaced by a laboratory test?. *Revue Française d'Allergologie*, 2017, 57 (3), pp.114 - 115. 10.1016/j.reval.2017.02.232 . hal-01510655

**HAL Id: hal-01510655**

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-01510655v1>

Submitted on 20 Apr 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

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

2                    *Can oral food challenge be replaced with a biological test ?*

B. Michaud, F. Amat, M. Bourgoïn-Heck, N. Lambert, P. Talon, J. Just

3

#### 4            1. Introduction

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

#### 13           2. Profil clinique des patient allergiques

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

17           La prévalence de l'allergie alimentaire augmente avec une prédominance chez l'enfant  
18           et une guérison plus tardive. De récentes études ont montré que l'allergie alimentaire ne  
19           devaient plus être considérée comme une maladie homogène (1). Elles suggèrent  
20           l'existence de plusieurs phénotypes de patients. Ainsi, les sensibilisés s'opposent aux  
21           allergiques vraies. Les mono-allergiques diffèrent des poly-allergiques. Certaines  
22           allergies guérissent précocement et spontanément dans les premières années de vie alors

23 que d'autres allergies persistent. L'allergie alimentaire peut également être isolée,  
24 associée à une dermatite atopique sévère voire à un syndrome dermorespiratoire. Dans  
25 ce nouveau paysage, l'ensemble des outils biologiques doivent permettre de préciser le  
26 diagnostic, d'affiner ce phénotypage et d'adapter la prise en charge thérapeutique.

### 27 3. Outils diagnostics disponibles et en cours de développement

#### 28 1) Dosage des Ig E et des Ig G4, Test d'activation des basophiles

29 L'examen biologique le plus utilisé en allergologie reste le dosage des IgE spécifiques  
30 d'antigène par ELISA, réalisé quotidiennement. Reflet de la sensibilisation vis à vis  
31 de l'allergène plus que d'une allergie, il surestime largement le nombre de patients  
32 allergiques amenant certains auteurs à pointer du doigt le surcoût induit (2).  
33 L'interprétation du dosage des IgE spécifiques est dépendant du type d'allergène étudié  
34 et des valeurs seuils ont été évoquées pour chaque allergène dans l'espoir de départager  
35 l'allergie de la sensibilisation. Le rapport IgE spécifiques sur IgE totales semble plus  
36 pertinent dans certains cas. Le dosage des IgG4 permettant de calculer le rapport entre  
37 IgE spécifiques et IgG4, pourrait contribuer à établir un profil de tolérance chez les  
38 patients en cours d'ITO. Récemment, l'étude du profil de réponse épitopique des IgE et  
39 des IgG4 au cours d'une ITO au lait a permis de dégager certains clusters d'IgE dirigées  
40 contre certains peptides de la caséine pouvant prédire la tolérance et l'efficacité de  
41 l'ITO, avant même de l'avoir débutée (3).

42 L'explosion du diagnostic moléculaire grâce au développement du dosage des IgE  
43 spécifiques d'allergènes recombinants a révolutionné la vision de l'allergologie. La  
44 multiplicité des données qui en découlent pour un patient donné implique cependant une  
45 analyse fine par un clinicien entraîné (4). La nature des allergènes recombinants peuvent

46 orienter vers une allergie sévère (LTP, protéines de stockage) alors que d'autres  
47 orientent plutôt vers une allergie croisée (PR-10). Là encore, l'interprétation doit être  
48 précautionneuse et diffère selon les allergènes. En fonction des zones géographiques,  
49 certains doivent être recherchés en priorité (arachide dans le pourtour méditerranéen par  
50 exemple). La présence d'Ig E spécifiques de multiples allergènes moléculaires chez un  
51 même patient est un marqueur de persistance de l'allergie.

52 Le TAB permet l'étude *ex vivo* de l'activation spécifique des basophiles objectivée par  
53 cytométrie de flux. Elle se traduit par l'expression des marqueurs de surface CD63 et  
54 CD203 en présence d'allergène. Elle a pu être corrélée au risque de réaction clinique  
55 pour plusieurs allergènes comme le lait, l'œuf, l'arachide. Il a aussi été décrit une  
56 corrélation entre le taux d'activation des basophiles et la dose réactogène de l'aliment  
57 au cours d'un TPO. L'activation des basophiles diminue également de façon  
58 significative chez les patients traités par ITO. Les résultats et leur interprétation doivent  
59 être standardisés afin que ce dosage puisse être utilisé plus fréquemment en routine  
60 (5).

## 61 2) Etude *ex vivo* des cellules T et des cellules B : nouvelles perspectives

62 Dernièrement, l'analyse et la numération *ex vivo* des cellules T spécifiques d'antigène  
63 par la technique des tétramères de classe II a permis d'observer une différence  
64 significative entre les individus allergiques et non allergiques à l'arachide. De la même  
65 façon, en utilisant la technique de l'ELISPOT, notre équipe a montré qu'il y avait une  
66 différence significative entre le nombre de cellules T CD4+ spécifiques de la caséine et  
67 sécrétrices d'Interleukine (IL)-4 ou d'IL-13 chez les enfants allergiques au lait de vache  
68 et les enfants non allergiques (6). Ce nombre était également inversement proportionnel  
69 à la dose cumulée réactogène lors du TPO. Plus récemment encore, l'isolement de

70 cellules T spécifiques d'allergènes par la technique des tétramères à été associé à l'étude  
71 de l'expression des gènes par single cell PCR et à une analyse en cluster au cours d'un  
72 protocole d'induction de tolérance à l'arachide. Il a été mis en évidence l'évolution  
73 d'une population de cellules Th2 spécifiques d'allergène vers une population de cellules  
74 Th2 anergiques qui était absente avant l'OIT ainsi que chez les patients sains. Ce  
75 changement était associé à l'acquisition d'une tolérance clinique. En outre ces  
76 modifications étaient observable dès le troisième mois de l'ITO et pouvaient prédire le  
77 succès de l'induction de tolérance à long terme (7).

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

#### 83 4. Conclusion

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

94 Bibliographie

95

96 1 Just J, Elegbede CF, Deschildre A, Bousquet J, Moneret-Vautrin DA, Crepet A; Mirabel  
97 study group. Three peanut-allergic/sensitized phenotypes with gender difference. *Clin Exp*  
98 *Allergy* 2016 Dec;46(12):1596-1604.

99

100 2 J.A. Bird, M. Crain, P. Varshney. Food allergy panel testing often results in  
101 misdiagnosis of food allergy *J Pediatr*, 166 (2015), pp. 97-100

102

103 3 Martínez-Botas J, Rodríguez-Álvarez M, Cerecedo I, Vlaicu C, Diéguez MC, Gómez-  
104 Coronado D et al. Identification of novel peptide biomarkers to predict safety and efficacy of  
105 cow's milk oral immunotherapy by peptide microarray. *Clin Exp Allergy*. 2015 Jun;45(6):1071-  
106 84.

107

108 4 Matricardi PM1, Kleine-Tebbe J2, Hoffmann HJ3, Valenta R4, Hilger C5, Hofmaier  
109 Set al. EAACI Molecular Allergology User's Guide *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 May;27  
110 Suppl 23:1-250.

111

112 5 Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M, et al. The clinical  
113 utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy*  
114 2015 Nov;70(11):1393-405. Review

115

116 6 Michaud B, Aroulandom J, Baiz N, Amat F, Gouvis-Echraghi R, Candon S, et al.  
117 Casein-specific IL-4- and IL-13-secreting T cells: a tool to implement diagnosis of cow's milk  
118 allergy. *Allergy* 2014 Nov;69(11):1473-80

119

120 7 Ryan JF, Hovde R, Glanville J, Lyu SC, Ji X, Gupta S, et al. Successful immunotherapy  
121 induces previously unidentified allergen-specific CD4+ T-cell subsets.  
122 *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Mar 1;113(9):E1286-95.

123

124 8 Hoh RA, Joshi SA, Liu Y, Wang C, Roskin KM, Lee JY, et al. Single B-cell  
125 deconvolution of peanut-specific antibody responses in allergic patients. *J Allergy Clin*  
126 *Immunol* 2016 Jan;137(1):157-67.

127

128

129

130

131

132

133

134

135

136

137

138

139