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-01510655>

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 ?*

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

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

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 diagnostics disponibles et en cours de développement

1) Dosage des Ig E et des Ig G4, 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 dépendant 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 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'Ig E 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).

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 à 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.

- 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