



Immunothérapie par voie orale : modalités suivant le phénotype d'allergie alimentaire

Oral immunotherapy: Procedures according to the food allergy phenotype

S. Jarlot-Chevaux^{a,*,b}

^a Centre d'allergologie de Gentilly, 2, rue Marie Marvingt, 54000 Nancy, France

^b Service d'allergologie pédiatrique, CHU de Nancy, 54500 Vandoeuvre Les Nancy, France

Reçu le 11 février 2019 ; accepté le 15 février 2019

Disponible sur Internet le 12 mars 2019

Résumé

Les allergies alimentaires correspondent à un groupe de maladies hétérogènes, au sein duquel on peut isoler différents phénotypes pour proposer une immunothérapie ciblée. La taille du prick test, les IgE spécifiques classiques ou dirigées contre des épitopes particuliers, le seuil réactogène à la phase d'induction permet de prédire le succès de l'immunothérapie, d'identifier des groupes à risque d'échec ou de réaction accidentelle. Les asthmatiques et les adolescents sont des phénotypes nécessitant une vigilance accrue. L'étude du phénotype pourra également permettre de déterminer la dose de maintenance et la durée de l'immunothérapie en prédisant un état de tolérance pérenne.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Phénotype transitoire/persistant ; Désensibilisation ; Tolérance pérenne ; Effets secondaires

Abstract

Food allergies are a heterogeneous group of diseases for which the allergist can identify different phenotypes and offer personalised treatment. The skin prick test wheal diameter, analysis of specific IgE against classic proteins and newly identified epitopes and the eliciting dose during the induction phase enable prediction of the success of immunotherapy, but it also allowing identification of patients at higher risk of treatment failure or adverse events. Asthmatic patients and teenagers are phenotypes requiring close supervision. Phenotype studies can also help to establish the maintenance dose and the length of immunotherapy by predicting a state of sustained unresponsiveness.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Transient/persistent phenotype; Desensitization; Sustained unresponsiveness; Side effects

Le phénotype est l'ensemble des caractéristiques observables en lien avec l'environnement : morphologiques, comportementales, biochimiques. . .

L'endotype est une sous-catégorie de phénotype, définie par différents biomarqueurs (tests cutanés, IgE. . .).

Les allergies alimentaires correspondent à un groupe de maladies hétérogènes, au sein duquel on peut isoler différents phénotypes selon le mécanisme cellulaire de l'allergie, l'aliment

en cause et ses épitopes (biologie moléculaire), la sévérité de l'allergie, les comorbidités, les co-facteurs aggravants. . .

L'éviction, avec le port d'une trousse d'urgence, est actuellement le seul traitement recommandé de l'allergie alimentaire IgE médiée.

Mais cette prise en charge altère la qualité de vie, et n'évite pas les anaphylaxies accidentelles.

L'immunothérapie orale est une alternative séduisante mais elle comporte elle aussi des risques d'anaphylaxie.

L'immunothérapie consiste à administrer une dose croissante d'allergènes alimentaires à des patients étroitement surveillés

* Correspondance.

Adresse e-mail : s.jarlot-chevaux@allergologiegentilly.fr

pendant la phase de progression de dose. Le but est d'atteindre une phase de maintenance, et parfois d'obtenir un état de tolérance pérenne (*sustained unresponsiveness*) : possibilité de consommer des aliments sans symptômes en dépit d'un entretien irrégulier ou absent.

Les patients ne répondent pas de façon identique au traitement : l'intérêt est donc d'identifier différents phénotypes et de proposer une immunothérapie ciblée.

En absence de contre-indication absolue ou relative, la première question à se poser est.

1. Y-a-t-il une indication d'immunothérapie ?

La protection offerte par l'ITO contre balance souvent ses inconvénients, mais pour certains patients, l'ITO altère la qualité de vie et l'éviction reste la meilleure solution.

Il faut évaluer la probabilité de guérison spontanée (phénotype transitoire ou persistant).

2. Peut-on identifier les bons réponders à l'immunothérapie à l'aide de leur phénotype ?

3.1. Pour le lait

Levy et al. ont montré que les facteurs prédictifs de succès d'une ITO au lait étaient : atteinte d'une dose d'au moins 1 mL lors de l'induction, pas d'adrénaline pendant l'induction ou à domicile [1].

Un sous-groupe à risque de réactions adverses répétées et imprévisibles lors de l'ITO a été identifié par Vazquez Ortiz [2] : IgE lait > 50kU/L, PT > 9 mm, réaction de grade 2,3 ou 4 pendant le TPO initial.

Chez ces patients, une progression plus lente ou un traitement adjuvant par Xolair permettrait d'améliorer la sûreté de l'ITO.

Martinez-Botas et al. ont eu pour objectif de prédire l'efficacité d'une immunothérapie orale (ITO) au lait par le profil de réponse épitopique IgE et IgG4 induit par l'ITO.

Les analyses bioinformatiques ont permis de sélectionner 2 séries de 16 IgE dirigées contre des peptides de la caséine et de la bêtalactoglobuline qui prédisent la tolérance (moins de réactions adverses) et l'efficacité (ITO plus courte) [3].

2.2. Pour l'arachide

Les meilleurs taux de tolérance induite sont observés dans les ITO initiés chez de jeunes enfants (avant 3 ans) et après une durée longue d'escalade (42 semaines) puis de maintenance (durée médiane de traitement : 29 mois).

Dans cette étude, le taux médian d'IgE à l'arachide avant ITO était significativement plus faible dans le groupe de 29 ITO menées à terme avec succès : (IgE médianes 9,3kU/L) comparé au groupe échec d'ITO (90,1kU/L d'IgE médianes) [4].

2.3. Pour l'œuf

Il y a plus de risque de réaction adverse si le seuil réactogène est faible lors de la phase d'induction, plus de risque

d'interrompre l'IOT si les IgE (ovalbumine, ovomucoïde, œuf) sont élevées, plus de chance de tolérance pérenne lorsque les IgE prétraitement sont basses pour œuf et ovomucoïde.

3. Quels phénotypes peuvent être aidés par des allergènes sous forme cuisinée ?

Un moyen d'augmenter les chances de succès de l'ITO est d'introduire l'allergène sous forme cuisinée, en supposant que certains épitopes conformationnels changent de structure tertiaire lors de la cuisson.

Anna Nowak-Wegrzyn a montré qu'après réintroduction des préparations à base de lait cuit, la moitié des enfants sont devenus tolérants au lait non cuit en 36 mois, et que des IgE caséine < 4,95 et IgE ovomucoïde < 4,40 aidaient à identifier les enfants pouvant tolérer le lait et l'œuf cuits [5].

4. Dose de maintenance selon le phénotype

Une fois la phase d'escalade achevée, un paramètre essentiel est la dose de maintenance : plusieurs modalités d'ITO sont décrites pour l'arachide :

- la plus classique : l'ITO à « haute dose » (maintenance avec 300 mg à 4 g de protéines) ;
- l'immunothérapie à faible dose, limitant les risques d'effets secondaires, (maintenance avec moins de 300 mg de protéines). Le but est d'augmenter le seuil réactogène et de protéger des accidents mais n'aboutit pas souvent à une dose de consommation courante ;
- l'immunothérapie sublinguale (maintenance avec 1 à 5 mg de protéines), destinée aux patients les plus sévères, mais qui risquent d'être insuffisamment protégés en cas d'accident.

Les patients les plus à risque (faible seuil réactogène, IgE élevées, PT importants, comorbidités. . .) sont ceux qui bénéficieront le plus d'immunothérapie sublinguale, voire épicutanée.

5. Durée de l'immunothérapie selon le phénotype

Quand peut-on prédire une tolérance pérenne et tenter de stopper la prise régulière d'allergène ?

Le succès de l'immunothérapie à l'arachide est observé chez les patients avec les IgE les plus basses avant ITO, et les prick tests les plus faibles à la fin de l'ITO.

Syed et al. ont montré que l'état de déméthylation des îlots CpG de Fox p3 permet de prédire quel patient restera tolérant après l'ITO à l'arachide [6].

Pour le lait, on peut prédire une tolérance pérenne en observant le répertoire des épitopes reconnus : Suarez-Farinas et al. ont construit un algorithme qui étudie la liaison des IgE avec 36 épitopes séquentiels des protéines majeures du lait, permettant de prédire l'issue de l'ITO avec une précision de 92 % : les sujets avec tolérance pérenne ont à la base des taux plus faibles et une diversité moindre d'IgE se liant aux épitopes [7].

Certains phénotypes particuliers nécessitent un prise en charge spécifique.

L'immunothérapie chez le polyallergique a intéressé Begin et al., qui ont publié une ITO simultanée à 5 allergènes. L'adjonction d'omalizumab a permis d'améliorer la sûreté du protocole, sans influencer l'efficacité, même si le problème de réactions adverses après arrêt de l'omalizumab reste à résoudre.

6. Les poids des comorbidités

La présence d'une rhinite allergique est un facteur prédictif d'effets secondaires systémiques, la présence d'un asthme est, elle, liée à des effets secondaires gastro-intestinaux lors de l'ITO, sachant que 58 % des allergiques à l'arachide sont asthmatiques [8].

L'asthme doit être parfaitement contrôlé avant de débiter et tout au long de l'ITO.

Les adolescents doivent être considérés comme un groupe à haut risque pour l'ITO :

Vasquez Ortiz et al. ont publié 3 cas de réactions adverses menaçantes évitables en cours d'ITO à l'arachide chez 3 adolescents.

La mauvaise compliance, le non-respect des consignes, l'asthme non contrôlé et la présence de co-facteurs aggravants ont été pointés.

Afin de repérer les signes d'alerte qui devraient conduire à un arrêt de l'ITO, il a été proposé un système d'observation quotidienne via un site internet pour superviser l'ITO à domicile [2].

7. Conclusion

Des études cellulaires et moléculaires spécifiques permettront d'approfondir les mécanismes des endotypes d'allergie

alimentaire. Ces bio-marqueurs permettront d'affiner le diagnostic, de prédire la réponse à l'ITO et les chances de guérison pérenne, qui pourront être utilisés pour une médecine future personnalisée.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Levy MB, et al. Clinical predictors for favorable outcomes in an oral immunotherapy program for IgE-mediated cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112(1) [58–63.e1].
- [2] Vazquez-Ortiz M, et al. Life-threatening anaphylaxis to egg and milk oral immunotherapy in asthmatic teenagers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113 [482e495].
- [3] Martinez-Botas J, 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] Vickery BP, et al. Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(1) [173–181.e8].
- [5] Nowak-Wegrzyn A, et al. Increased tolerance to less extensively heat-denatured milk products in milk-allergic children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;6(2) [486–495.e5].
- [6] Syed A, et al. Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced regulatory T-cell function and hypomethylation of FOXP3. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):500–10.
- [7] Suárez-Fariñas M, et al. Predicting development of sustained unresponsiveness to milk oral immunotherapy using epitope-specific antibody binding profiles. *J Allergy Clin Immunol* 2018 [S0091-6749(18)31567-7].
- [8] Deschildre A, et al. Peanut-allergic patients in the MIRABEL survey: characteristics, allergists' dietary advice and lessons from real life. *Clin Exp Allergy* 2016;46(4):610–20.