

Dosage des IgG4 spécifiques aux allergènes alimentaires par immunoessai

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation des médicaments et
des technologies à des fins de remboursement

Dosage des IgG4 spécifiques aux allergènes alimentaires par immunoessai

Rédaction

Marie Pineault
Rania Saidi

Collaboration

Emilie Boutet
Nathalie Jobin

Coordination scientifique

Éric Potvin

Coordination économique

Loïg Gaugain

Direction

Mélanie Caron
Mélanie Martin

Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité délibératif permanent - Approches diagnostiques et dépistage de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 30 janvier 2025.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteures principales

Marie Pineault, Ph. D.

Rania Saidi, M. Sc.

Collaboratrices internes

Emilie Boutet, Ph. D.

Nathalie Jobin, Ph. D.

Coordonnateur scientifique

Éric Potvin, Ph. D.

Coordonnateur économique

Loïg Gaugain, M. Sc.

Directrice adjointe, volet innovation et biologie médicale et génomique

Mélanie Martin, Ph. D.

Directrice

Mélanie Caron, Pharm. D., ICD.D

Repérage de l'information scientifique

Lysane St-Amour, M.B.S.I.

Soutien documentaire

Bin Chen, techn. docum.

Bureau – Méthodologies et éthique

Karine Sénécal, LL.B., LL.M.

Hervé Zomahoun, Ph. D.

Soutien administratif

Lourdes Michaela Gazemar

Équipe de l'édition

Jean Talbot

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de

Jonathan Aubin, révision linguistique

Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2025

ISBN : 978-2-555-00734-5 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2025

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Dosage des IgG4 spécifiques aux allergènes alimentaires par immunoessai rédigé par Marie Pineault et Rania Saidi. Québec, Qc : INESSS; 2025. 29 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Pour ce rapport les membres du comité consultatif sont :

D^{re} Anne-Sophie Bélanger, biochimiste clinique, Optilab Montréal-CHU Sainte-Justine

D^{re} Danielle Ménard, médecin de famille, GMF-U Les Eskers d'Amos/Groupe Médical Soleil

D^{re} Émilie Proulx, allergologue, Centre Hospitalier régional de Lanaudière

D^r François Graham, allergologue, CHUM et CHU Sainte-Justine

D^r Guy Parizeault, pédiatre, Clinique Pédiatrique du Saguenay

D^{re} Isabelle Diamond-Richard, médecin de famille, clinique AllergiMED

D^r Jacques Bouchard, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage (ADD)

Présidente

D^{re} Ewa Sidorowicz, médecin interniste et gestionnaire DSP retraitée, Centre universitaire de santé McGill (CUSM), Hôpital général de Montréal

Vice-Présidente

D^{re} Madeleine Durand, médecin spécialiste, M. Sc, service de médecine interne du CHUM, chercheuse au Centre de recherche du CHUM, professeure agrégée de clinique, Faculté de médecine de l'Université de Montréal

Membres

D^{re} Stella Brunet, médecin spécialiste en médecine interne générale, professeure d'enseignement clinique au CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

D^{re} Natalie Cormier, médecin de famille, GMF Harricana Amos, chargée d'enseignement clinique à l'Université de Montréal, GMF-U Les Eskers

D^r Benoit Corriveau, médecin spécialiste en santé publique et médecine préventive, Direction régionale de santé publique de Montréal, CHUM

M. Jean-Simon Fortin, conseiller en éthique, Centre d'éthique du CISSS de Laval

M^{me} Steffany Grondin, conseillère en génétique, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital général de Montréal

M. Jason Robert Guertin, professeur agrégé, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université Laval

M. Philippe Latouche, membre citoyen

D^r Christian Lavallée, médecin spécialiste en maladies infectieuses et microbiologie médicale, directeur médical grappe Optilab Montréal-CHUM

M. Nicolas Martelin, économiste, chargé de cours et président, Prostperia

M^{me} Kristen Moulton, professionnelle en évaluation et en gestion des technologies de la santé

D^r Robert Robitaille, biochimiste clinique, Grappe Optilab Bas-St-Laurent-Gaspésie, Hôpital régional de Rimouski

Déclaration d'intérêts

L'INESSS a apporté son aide méthodologique relativement à l'utilisation de l'approche multidimensionnelle pour le développement des lignes directrices de la Société canadienne d'allergie et d'immunologie clinique (SCAIC) en collaboration avec le laboratoire demandeur [Begin *et al.*, 2020]. Les membres de la permanence de l'INESSS impliqués dans cette collaboration ont été exclus des travaux d'évaluation en lien avec cet avis.

Pour l'ensemble des cliniciens consultés, les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS.

Les conflits suivants ont été déclarés :

- D^{re} Anne-Sophie Bélanger a déclaré participer au développement de méthodes de laboratoire liées aux réactions allergiques croisées. Elle a déclaré avoir participé à un groupe de discussion sur l'utilisation de tests sanguins d'allergies, organisé et payé par une compagnie.
- D^r François Graham a publié plusieurs articles scientifiques révisés par les pairs dans le domaine de l'allergie alimentaire. Il a également déclaré avoir présenté sur la prise en charge et le traitement des allergies alimentaires lors de congrès scientifiques.
- D^r Guy Parizeault a déclaré avoir animé une présentation concernant les allergies alimentaires à des médecins de famille et des infirmières praticiennes spécialisées lors d'une conférence payée par une compagnie. Il déclare des publications à venir en lien avec des projets de recherche concernant les allergies alimentaires.

Les autres cliniciens consultés n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts.

Les auteures de ce rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de cet avis.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Les conclusions et les recommandations ne reflètent pas nécessairement les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ACRONYMES	VII
INTRODUCTION.....	1
1 DIMENSION POPULATIONNELLE.....	2
1.1 Les allergies alimentaires	2
1.2 L'immunothérapie orale	2
1.2.1 Suivi actuel des patients sous immunothérapie orale.....	3
1.2.2 Les immunoglobulines spécifiques aux allergènes.....	3
1.3 Population ciblée	3
1.4 Besoin de santé.....	4
1.5 Constats.....	4
2 DIMENSION CLINIQUE.....	5
2.1 Validité clinique.....	5
2.1.1 Qualité méthodologique et limites des publications	5
2.1.2 Niveaux des IgG4 spécifiques	6
2.2 Utilité clinique	12
2.2.1 Qualité méthodologique et limites des publications	12
2.2.2 Utilité clinique des niveaux des IgG4 spécifiques.....	12
2.3 Algorithme clinique du dosage des IgG4 spécifiques.....	14
2.4 Constats.....	14
3 DIMENSION ORGANISATIONNELLE	15
3.1 Barrières et facilitateurs à l'implantation du test.....	15
3.1.1 Temps de réponse cliniquement pertinent	15
3.1.2 Administration et interprétation du dosage des IgG4 spécifiques.....	15
3.2 Constats	16
4 DIMENSION SOCIOCULTURELLE	17
4.1 Recommandations des organisations d'intérêt	17
4.2 Contexte social.....	17
4.3 Constats	18
5 DIMENSION ÉCONOMIQUE	19
5.1 Données issues de la documentation scientifique	19
5.2 Analyse d'efficience.....	19
5.2.1 Efficience du dosage des IgG4 spécifiques par immunoessai selon l'INESSS.....	19
5.3 Analyse d'impact budgétaire	19
5.4 Constats.....	22

CONSTATS ET INCERTITUDES	23
RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATION DE L'INESSS.....	26
RÉFÉRENCES.....	27

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Description de la demande.....	1
Tableau 2	Niveaux des IgG4 spécifiques ou du ratio IgG4/IgE spécifiques selon la réussite ou l'échec d'un test de provocation orale.....	9
Tableau 3	Capacité des niveaux des IgG4 spécifiques ou du ratio IgG4/IgE spécifiques à prédire l'issue d'un test de provocation orale selon une analyse de courbe ROC.....	11
Tableau 4	Utilité clinique du dosage des IgG4 spécifiques	13
Tableau 5	Intrants cliniques et économiques pour l'analyse d'impact budgétaire de l'introduction au <i>Répertoire</i> du dosage des IgG4 spécifiques par immunoessai	20
Tableau 6	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'introduction au <i>Répertoire</i> du dosage des IgG4 spécifiques par immunoessai	21

RÉSUMÉ

Introduction

Une demande d'introduction d'une nouvelle analyse au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale (ci-après nommé *Répertoire*) a été déposée au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) par la grappe Montréal – CHUM (ci-après nommée « laboratoire demandeur »). Le MSSS a confié à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) le mandat d'évaluer la pertinence d'introduire au *Répertoire* le dosage des IgG4 spécifiques par immunoessai.

Méthodologie

Pour répondre aux questions d'évaluation, une revue rapide de la littérature scientifique a été réalisée à partir de publications répertoriées dans les bases de données bibliographiques et dans d'autres sources d'information. De plus, des consultations ont été menées auprès de cliniciens et d'autres parties prenantes. La méthodologie a été déployée autour des cinq dimensions du cadre d'appréciation de la valeur des interventions de l'INESSS. Une analyse d'impact budgétaire qui a tenu compte des coûts liés à l'introduction du dosage des IgG4 spécifiques au *Répertoire* a été réalisée. Les coûts ont été projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins de santé. L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété et synthétisé sous la forme de constats afin de guider le processus de délibération des membres du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage (CDP-ADD) en vue de l'élaboration de la recommandation.

Contexte de l'évaluation

Les allergies alimentaires médiées par les IgE spécifiques résultent d'une réponse exagérée du système immunitaire et peuvent mener à des réactions allergiques parfois mortelles. L'immunothérapie orale constitue un traitement offert aux personnes avec des allergies alimentaires, qui consiste à les exposer graduellement à des petites doses de leur allergène afin d'augmenter leur seuil de réactivité. Le dosage des IgG4 spécifiques serait utilisé dans les suivis des personnes traitées par immunothérapie orale pour une allergie alimentaire médiée par les IgE.

Dimension populationnelle

- Jusqu'à environ 3 000 personnes, principalement des enfants, sont suivies dans les cliniques d'immunothérapie orale au Québec.
- Les objectifs poursuivis par l'immunothérapie orale sont d'abord déterminés avec chaque personne traitée. Pour certains, l'objectif est d'acquiescer une protection contre les traces de l'allergène, alors que d'autres souhaiteront pouvoir intégrer l'aliment à leur diète. Les suivis cliniques sont donc différents pour chaque personne.

- Le suivi des personnes sous immunothérapie orale inclut l'histoire clinique, les tests cutanés et le dosage des IgE spécifiques. Un test de provocation orale est parfois utilisé.
- Selon les cliniciens consultés, le dosage des IgG4 spécifiques s'ajouterait au suivi actuel des personnes sous immunothérapie orale. Il permettrait de renseigner sur l'acquisition d'une protection immunologique contre l'allergène, notamment lorsque les résultats des tests de suivi demeurent ambigus.
- Le dosage des IgG4 spécifiques pourrait être utilisé pour guider le choix de réaliser un test de provocation orale selon les cliniciens consultés.

Dimension clinique

- Les études repérées montrent que la concentration des IgG4 spécifiques augmente suivant une immunothérapie orale pour les allergies aux œufs, au lait et aux arachides, et ce, comparativement aux valeurs initiales.
- Dans la littérature, le lien entre les niveaux des IgG4 spécifiques et la réussite d'un test de provocation orale à la suite d'une immunothérapie orale demeure incertain.
- En contexte d'immunothérapie orale, aucun seuil d'IgG4 spécifiques corrélant avec un état de désensibilisation ou de tolérance n'a été repéré dans la littérature. Les cliniciens consultés soulignent que c'est l'augmentation des IgG4 spécifiques par rapport à la valeur initiale qui est d'intérêt, et non un seuil précis.
- Selon les cliniciens consultés, le dosage des IgG4 spécifiques serait complémentaire à celui des IgE spécifiques afin de mieux documenter les changements immunologiques induits par ce traitement, ce qui pourrait améliorer les prises de décisions cliniques. Dans la littérature, l'effet de l'ajout du dosage des IgG4 spécifiques dans la prise en charge des personnes sous immunothérapie orale demeure incertain.

Dimension organisationnelle

- Le dosage des IgG4 spécifiques serait effectué sur le même appareil, à partir du même échantillon sanguin et avec des réactifs communs au dosage des IgE spécifiques.
- Les dosages des IgG4 spécifiques devraient être réalisés dans les mêmes centres que ceux désignés pour les IgE spécifiques.
- Le délai estimé avant l'obtention des résultats du dosage des IgG4 spécifiques serait d'un mois, ce qui est jugé adéquat selon les cliniciens consultés.

Dimension socioculturelle

- Aucune recommandation explicite n'a été émise sur l'utilisation des IgG4 spécifiques dans le suivi d'une immunothérapie orale pour traiter une allergie alimentaire. Une ligne directrice mentionne que le dosage des IgG4 spécifiques est indiqué si l'analyse est disponible. Certaines autres lignes directrices repérées évoquent brièvement les niveaux des IgG4 spécifiques sans émettre de recommandation.
- L'immunothérapie orale est offerte dans certaines cliniques et dans certains centres hospitaliers. Il y a un enjeu d'accès à ce traitement.

Dimension économique

- Bien que l'efficacité du dosage des IgG4 spécifiques ne puisse pas être estimée en raison de l'absence de données permettant de quantifier les bénéfices de santé découlant de son utilisation, le coût associé à l'analyse proposée par le demandeur est plus élevé que l'absence d'analyse (valeur pondérée de 19,79).
- Dans le scénario considérant l'utilisation du dosage des IgG4 spécifiques chez les personnes suivies en immunothérapie orale, l'introduction de l'analyse au *Répertoire* entraînerait des coûts d'environ 320 000 \$ au cours des trois premières années suivant l'introduction de l'analyse au *Répertoire*.

RECOMMANDATION DE L'INESSS

À la lumière des constats formulés ci-dessus, l'INESSS recommande au ministre de ne pas introduire le dosage des IgG4 spécifiques aux allergènes alimentaires par immunoessai au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale.

SUMMARY

Food allergen-specific IgG4 (immunoglobulin G4) measurement by immunoassay

Introduction

A request to include a new test in the *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (hereinafter the “*Répertoire*”) was submitted to the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) by the Montréal-CHUM cluster (hereinafter the “requesting laboratory”). The MSSS asked the Institut national d’excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to assess the advisability of including specific IgG4 (immunoglobulin G4) measurement by immunoassay in the *Répertoire*.

Methodology

To answer the evaluation questions, a rapid scientific literature review was conducted of publications identified in bibliographic databases and other information sources. In addition, consultations were held with clinicians and other stakeholders. The methodology was applied to the five dimensions of INESSS’s framework for assessing the value of interventions. A budget impact analysis that took into account the costs associated with including specific IgG4 measurement in the *Répertoire* was performed. The costs were projected over a 3-year time horizon from a healthcare system perspective. All of the scientific, contextual and experiential data were interpreted and were synthesized into findings for guiding the members of the Permanent Deliberative Committee - Diagnostic Approaches and Screening in their deliberative process aimed at making the recommendation.

Assessment context

Specific IgE-mediated allergies result from an exaggerated immune system response and can sometimes lead to fatal allergic reactions. Oral immunotherapy is a treatment available to those with food allergies. It consists in gradually exposing them to small doses of their allergen in order to increase their reactivity threshold. Specific IgG4 measurement would be used to monitor individuals who receive oral immunotherapy for an IgE-mediated food allergy.

Populational dimension

- As many as about 3000 persons, mainly children, are being followed at Québec’s oral immunotherapy clinics.
- The objectives of oral immunotherapy are first determined with the person who is being treated. For some, the objective is to acquire protection against traces of the allergen, while others will want to incorporate the food into their diet. The clinical follow-up is therefore different for each person.

- The follow-up for persons on oral immunotherapy includes the clinical history, skin testing and specific IgE measurement. An oral food challenge is sometimes used.
- According to the clinicians consulted, specific IgG4 measurement would be included in the current follow-up of persons on oral immunotherapy. It would provide information about the acquisition of immunological protection against the allergen, notably, when the results of the follow-up tests are ambiguous.
- Specific IgG4 measurement could, according to the clinicians consulted, be used to guide the choice of performing an oral food challenge.

Clinical dimension

- The studies identified show that the specific IgG4 level increases over the baseline values after oral immunotherapy for egg, milk and peanut allergies.
- In the literature, the link between specific IgG4 levels and a successful oral food challenge following oral immunotherapy is uncertain.
- In the context of oral immunotherapy, no specific IgG4 cutoff level correlating with a desensitization or tolerance status was found in the literature. The clinicians consulted point out that it is the increase in the specific IgG4 level over the baseline value that is of interest, not a specific threshold.
- According to the clinicians consulted, a specific IgG4 measurement would supplement a specific IgE measurement in order to better document the immunological changes induced by this treatment, which could improve clinical decision making. In the literature, the impact of including specific IgG4 measurement in the management of persons receiving oral immunotherapy is uncertain.

Organizational dimension

- Specific IgG4 measurements would be performed on the same instrument using the same blood sample and reagents used for specific IgE measurements as well.
- Specific IgG4 measurements should be performed at the same centres as those designated for specific IgE measurements.
- The estimated turnaround time for specific IgG4 measurement results would be one month, which is considered acceptable, in the opinion of the clinicians consulted.

Sociocultural dimension

- No explicit recommendation was made regarding the use of specific IgG4 measurement in the follow-up of oral immunotherapy for treating a food allergy. One guideline states that IgG4 measurement is indicated if this test is available. Certain other guidelines identified briefly mention specific IgG4 levels but do not make any recommendations.
- Oral immunotherapy is available at certain clinics and hospitals. There is an issue regarding access to this treatment.

Economic dimension

- Although the cost-effectiveness of specific IgG4 measurement cannot be estimated because of the lack of data for quantifying the health benefits resulting from its use, the cost associated with the test proposed by the requester is higher than no test (weighted value 19.79).
- In the scenario involving the use of specific IgG4 measurement in persons receiving oral immunotherapy, including this test in the *Répertoire* would result in costs of approximately \$320,000 over the first 3 years.

INESSS's RECOMMENDATION

In light of the findings presented above, INESSS recommends to the Minister that food allergen-specific IgG4 measurement by immunoassay not be included in the *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*.

SIGLES ET ACRONYMES

ASC-ROC	Aire sous la courbe – <i>receiver operating characteristic</i>
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
ITO	Immunothérapie orale
IgG4	Immunoglobulines G4
IgE	Immunoglobulines E
VP	Valeur pondérée

INTRODUCTION

Une demande d'introduction d'une nouvelle analyse au [Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale](#) (ci-après nommé *Répertoire*) a été déposée au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) par la grappe Montréal – CHUM (ci-après nommée « laboratoire demandeur »). Le MSSS a confié à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) le mandat d'évaluer la pertinence d'introduire le dosage des immunoglobulines G4 (IgG4) spécifiques aux allergènes alimentaires par immunoessai au *Répertoire* dans un contexte d'immunothérapie orale. Il s'agit d'une première évaluation de l'INESSS pour cette analyse ([Tableau 1](#)).

La démarche d'évaluation comprend une revue rapide de la documentation scientifique et de la littérature grise, une consultation des parties prenantes ainsi qu'une analyse de l'impact budgétaire. La méthodologie déployée pour réaliser cette évaluation est décrite aux annexes A à D du document *Annexes complémentaires*.

Tableau 1 Description de la demande

Demandeur	Grappe Montréal – CHUM
Nom de l'analyse	Dosage des IgG4 spécifiques aux allergènes alimentaires par immunoessai
Objectif	Aider à la prise de décisions cliniques en lien avec : <ul style="list-style-type: none"> ▪ la nécessité d'effectuer un test de provocation orale; ▪ la modulation du suivi clinique de l'immunothérapie orale.
Population cible	Personnes avec une allergie alimentaire médiée par les IgE traitées par immunothérapie orale
Intervention proposée	Ajouter le dosage des IgG4 spécifiques à un allergène alimentaire aux suivis cliniques des personnes sous immunothérapie orale
Principe analytique	Dosage par immunoessai en fluorescence avec l'appareil Phadia ^{MC} 250 et la trousse ImmunoCAP ^{MC} *
Comparateur	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Suivi d'une immunothérapie orale sans le dosage sérique des IgG4 spécifiques. ▪ Suivi actuel réalisé à l'aide de l'histoire clinique, des résultats des tests cutanés et du dosage des IgE spécifiques.
Modalité, trajectoire de l'échantillon et temps de réponse	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Même prélèvement sanguin que celui réalisé pour doser les IgE spécifiques. ▪ Analyse réalisée aux centres désignés pour effectuer le dosage des IgE spécifiques. ▪ Temps de réponse proposé de 1 mois.
Valeur pondérée	19,79 par échantillon.
Analyse prévue annuellement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estimation de 2 800, 3 170 et 3 540 personnes traitées par immunothérapie orale annuellement lors des 3 premières années. ▪ Estimation de 4 760, 5 389 et 6 018 dosages d'IgG4 spécifiques sur 3 ans (considérant que 35 % des personnes traitées en immunothérapie orale ont des allergies multiples et auraient 3 dosages annuels).

* La trousse ImmunoCAP^{MC} proposée par le laboratoire demandeur est homologuée par Santé Canada (Gouvernement du Canada. Liste des instruments médicaux homologués en vigueur (MDALL). [Site Web]. Consultable à : <https://produits-sante.canada.ca/mdall-limh/?lang=fre> (Consulté le 17 décembre 2024).

1 DIMENSION POPULATIONNELLE

1.1 Les allergies alimentaires

Les allergies alimentaires médiées par les immunoglobulines E (IgE) sont définies comme une réponse indésirable du système immunitaire contre les protéines de certains aliments [Waserman *et al.*, 2018]. Le diagnostic se fait sur la base de l'histoire clinique, du résultat à un test cutané et du dosage des IgE spécifiques, et parfois avec un test de provocation orale [Sicherer et Sampson, 2018; Waserman *et al.*, 2018]. La prévalence des allergies alimentaires est d'environ 5 à 6 % chez les enfants et de 3 à 4 % chez les adultes dans les pays avec un mode de vie occidental¹.

Une allergie alimentaire peut être anxiogène et diminuer la qualité de vie des personnes atteintes et de leur proche [Muraro *et al.*, 2022; Begin *et al.*, 2020]. À partir des données de suivi d'une cohorte de près de 2 000 enfants canadiens médicalement confirmés allergiques aux arachides, l'incidence annuelle d'une exposition accidentelle à l'allergène a été estimée à 12,4 %² [Cherkaoui *et al.*, 2015]. Dans certains cas, l'ingestion d'un aliment peut mener à une réaction anaphylactique et mettre la vie de la personne en danger ou être fatale [Waserman *et al.*, 2018]. À titre d'exemple, 40 décès attribuables à une réaction anaphylactique causée par un aliment ont été recensés en Ontario de 1986 à 2011 [Xu *et al.*, 2014].

À ce jour, l'évitement de l'allergène est préconisé pour la majorité des personnes avec une allergie alimentaire [Begin *et al.*, 2020; Pajno *et al.*, 2018; Martorell *et al.*, 2017a].

1.2 L'immunothérapie orale

L'immunothérapie orale consiste à exposer graduellement la personne à de petites concentrations de l'allergène pour augmenter son seuil de réactivité. Les objectifs de ce traitement sont établis au départ avec chaque personne. Pour certains, l'objectif est d'atteindre une protection contre les contacts accidentels avec l'allergène, alors que d'autres souhaitent intégrer cet aliment de façon régulière dans leur alimentation [Pepper *et al.*, 2020].

L'immunothérapie orale s'effectue habituellement en trois phases. La phase initiale permet de déterminer une dose fixe de l'allergène qui n'induit pas de réactions chez la personne. Ensuite, la phase d'augmentation consiste en une hausse de la concentration de l'allergène jusqu'à l'atteinte d'une dose de maintenance. Enfin, la phase de maintenance consiste en la consommation quotidienne de l'allergène pour conserver la désensibilisation [Waserman *et al.*, 2018].

¹ Gouvernement du Canada. Les allergies alimentaires et les intolérances alimentaires. [Site Web]. Disponible à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/aliments-nutrition/salubrite-aliments/allergies-alimentaires-intolerances-alimentaires.html> (Consulté le 11 décembre 2024).

² Les expositions accidentelles rapportées comprennent 148 réactions légères, 292 réactions modérées et 85 réactions sévères (sévérité non disponible pour 42 réactions).

Selon les consultations, l'immunothérapie orale au Québec est souvent effectuée avec les allergènes accessibles à la consommation, bien qu'elle puisse être réalisée pour presque tous les allergènes alimentaires.

1.2.1 Suivi actuel des patients sous immunothérapie orale

Après une certaine période sous immunothérapie orale, le médecin traitant doit établir la probabilité que la personne soit désensibilisée à l'allergène, selon les cliniciens consultés. Pour ce faire, l'histoire clinique, les réactions face aux expositions accidentelles à l'allergène, les résultats des tests cutanés et les dosages des IgE spécifiques sont utilisés. Lorsque les résultats de ces tests demeurent ambigus, un test de provocation orale peut être envisagé. Durant ce test, la personne est exposée, sous supervision médicale, à des doses plus élevées de son allergène afin d'établir son seuil de tolérance, ce qui comporte des risques de réaction allergique [de Weger *et al.*, 2022]. Les résultats obtenus pourraient permettre de moduler le suivi de l'immunothérapie orale.

Il est important, selon les membres du comité consultatif, de bien sélectionner les patients pour lesquels un test de provocation orale est nécessaire afin de ne pas les exposer inutilement à un risque de réaction allergique. L'utilisation de ces tests de provocation orale demande des ressources, du temps et du personnel [de Weger *et al.*, 2022].

1.2.2 Les immunoglobulines spécifiques aux allergènes

Les IgE se lient aux récepteurs à la surface des mastocytes, ce qui conduit à la production de médiateurs inflammatoires comme l'histamine [Sutton *et al.*, 2019]. Les IgG4 spécifiques ont une nature anti-inflammatoire et jouent un rôle dans l'induction de la tolérance du système immunitaire, notamment en empêchant les IgE de lier les cellules effectrices [Rispiens et Huijbers, 2023].

1.3 Population ciblée

Selon le demandeur, le dosage des IgG4 spécifiques serait réalisé chez les personnes avec une allergie alimentaire médiée par les IgE effectuant une immunothérapie orale.

Selon les estimations réalisées à partir des informations fournies par le laboratoire demandeur et les cliniciens consultés, jusqu'à environ 3 000 personnes sont suivies pour un traitement d'immunothérapie orale au Québec. Les personnes traitées par immunothérapie orale sont majoritairement des enfants, mais les adolescents et les adultes peuvent également être traités. Les membres du comité consultatif soulèvent toutefois qu'il y a des enjeux d'accès à l'immunothérapie orale au Québec.

1.4 Besoin de santé

Selon le demandeur et les cliniciens consultés, le dosage des IgG4 spécifiques serait un outil supplémentaire afin de mieux guider les décisions cliniques, notamment en lien avec l'évaluation du maintien de la désensibilisation acquise ainsi que la nécessité d'effectuer un test de provocation orale.

En effet, la probabilité d'être encore allergique demeure incertaine chez certaines personnes sous immunothérapie orale, en raison de l'ambiguïté des résultats au test cutané et du dosage des IgE spécifiques. Une décision doit être prise pour déterminer si un test de provocation orale sera réalisé, et ce, en considérant les risques de réaction allergique.

1.5 Constats

- Jusqu'à environ 3 000 personnes, principalement des enfants, sont suivies dans les cliniques d'immunothérapie orale au Québec.
- Les objectifs poursuivis par l'immunothérapie orale sont d'abord déterminés avec chaque personne traitée. Pour certains, l'objectif est d'acquérir une protection contre les traces de l'allergène, alors que d'autres souhaiteront pouvoir intégrer l'aliment à leur diète. Les suivis cliniques sont donc différents pour chaque personne.
- Le suivi des personnes sous immunothérapie orale inclut l'histoire clinique, les tests cutanés et le dosage des IgE spécifiques. Un test de provocation orale est parfois utilisé.
- Selon les cliniciens consultés, le dosage des IgG4 spécifiques s'ajouterait au suivi actuel des personnes sous immunothérapie orale. Il permettrait de renseigner sur l'acquisition d'une protection immunologique contre l'allergène, notamment lorsque les résultats des tests de suivi demeurent ambigus.
- Le dosage des IgG4 spécifiques pourrait être utilisé pour guider le choix de réaliser un test de provocation orale selon les cliniciens consultés.

2 DIMENSION CLINIQUE

2.1 Validité clinique

Dans le contexte de cette évaluation, la validité clinique du dosage des IgG4 spécifiques est désignée par l'augmentation de sa concentration dans le temps et par la capacité du test à distinguer l'atteinte d'une désensibilisation ou d'une tolérance acquise à la suite d'une immunothérapie orale.

- La désensibilisation est définie comme la capacité à ingérer l'allergène sans symptôme, alors qu'une désensibilisation partielle représente la protection du patient contre les traces de l'allergène.
- La tolérance est, quant à elle, définie comme la capacité de consommer l'allergène sans réaction, même si l'aliment n'est pas ingéré régulièrement [Muraro *et al.*, 2022; Pajno *et al.*, 2018; Martorell *et al.*, 2017b].

D'entrée de jeu, il est important de spécifier qu'aucun seuil d'IgG4 spécifiques corrélant avec un état de désensibilisation ou de tolérance n'a été repéré dans la littérature. Toutefois, les membres du comité consultatif soulignent que la mesure individuelle d'une concentration d'IgG4 spécifiques ou la pertinence d'établir un seuil précis ne sont pas l'intérêt principal, puisque celles-ci varient d'une personne à l'autre. Ils soulignent que la cinétique est pertinente afin de renseigner sur les changements immunologiques en cours de traitement et que chaque personne devient son propre témoin.

La recherche de la littérature a permis de répertorier plusieurs études présentant la cinétique de la concentration des IgG4 spécifiques en cours d'immunothérapie orale. Parmi ces études, 20 ont été retenues en raison de leur taille, de la présence de valeurs prédictives d'effets indésirables ou de la présence de données relatives à l'issue de l'immunothérapie orale. La stratégie de recherche et les critères de sélection des études figurent dans les annexes B, C, D et E du document *Annexes complémentaires*.

La population ciblée par les études retenues est majoritairement des enfants d'âges variables avec allergies alimentaires. Aucune étude d'immunothérapie orale incluant uniquement des adultes n'a été repérée.

2.1.1 Qualité méthodologique et limites des publications

La qualité méthodologique des études contrôlées randomisées a été réalisée avec l'outil Rob2. Ces deux études présentaient une bonne qualité méthodologique.

La qualité méthodologique des articles a été évaluée par l'outil *Mixed Methods Appraisal Tool* (MMAT) pour les études repérées combinant des résultats de divers types. L'appréciation de la qualité méthodologique des études est présentée à l'annexe F du document *Annexes complémentaires*. Les études d'essai à répartition aléatoire et les études sans répartition aléatoire retenues comportent de faibles risques de biais selon les critères destinés à l'évaluation de leur qualité méthodologique. Les études quantitatives descriptives retenues présentaient les niveaux des IgG4 spécifiques selon

l'issue de l'immunothérapie orale. Celles-ci comportaient toutefois quelques risques de biais, notamment en raison d'une absence de contrôle de facteurs confondants. Dans plusieurs études repérées, les niveaux des IgG4 spécifiques étaient présentés selon l'issue clinique de l'immunothérapie orale, en ne prenant pas en considération la présence de possibles facteurs confondants, comme l'âge et la sévérité de l'allergie. Les moments dans les suivis où les dosages des IgG4 spécifiques étaient réalisés différaient entre les études, ce qui limite les comparaisons directes entre celles-ci. La méthode et la quantité d'allergène utilisées lors des tests de provocation orale pour évaluer l'atteinte de la désensibilisation et de la tolérance variaient entre les études. Il est également à noter que plusieurs études incluaient une faible taille d'échantillon, ce qui limite l'extrapolation des conclusions observées. L'interprétation de ces résultats doit être faite avec prudence en tenant compte des limites.

2.1.2 Niveaux des IgG4 spécifiques

2.1.2.1 Cinétique de la concentration des IgG4 spécifiques seuls et en ratio avec les IgE spécifiques

La revue de la littérature a permis de repérer des articles présentant la cinétique des niveaux des IgG4 spécifiques ou des ratios IgE/IgG4 spécifiques en cours d'une immunothérapie orale traitant une allergie aux arachides [Nilsson *et al.*, 2024; Jones *et al.*, 2022; O'B Hourihane *et al.*, 2020; Tsai *et al.*, 2020; Nagakura *et al.*, 2018; Vickery *et al.*, 2018], aux œufs [Martin-Munoz *et al.*, 2019; Perez-Rangel *et al.*, 2017; Caminiti *et al.*, 2015; Escudero *et al.*, 2015; Burks *et al.*, 2012] et au lait [Savilahti *et al.*, 2014].

Les études repérées montrent une augmentation de la concentration des IgG4 spécifiques ou une diminution du ratio IgE/IgG4 spécifiques par rapport à leurs valeurs initiales après une immunothérapie orale pour le traitement des allergies aux arachides, aux œufs et au lait (Tableaux G-1 et G-2, *Annexes complémentaires*).

L'étude clinique randomisée contrôlée PALISADE, qui avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'immunothérapie orale³ auprès de 555 personnes avec une allergie aux arachides, rapporte une augmentation des niveaux des IgG4 spécifiques seuls et une diminution du ratio IgE/IgG4 spécifiques comparativement au groupe placebo [Vickery *et al.*, 2018]. Une analyse exploratoire *post hoc* réalisée à partir des données de PALISADE (n = 269) décrit une augmentation des IgG4 spécifiques aux arachides ou à la plupart des sous-composantes des arachides dans le temps et comparativement au groupe placebo [Nilsson *et al.*, 2024]. Enfin, l'étude clinique randomisée ARTEMIS (n = 175) a également rapporté une augmentation des IgG4 spécifiques et une diminution du ratio IgE/IgG4 par rapport à la valeur initiale chez les personnes sous immunothérapie orale comparée au groupe placebo (6,09 [IC 95 % 3,82 à 9,71], $p < 0,0001$; 0,15 [IC 95 % 0,09 à 0,26], $p < 0,0001$, respectivement) [O'B Hourihane *et al.*, 2020]. D'autres études évaluant l'efficacité de l'immunothérapie orale comparativement à un groupe témoin ont rapporté une augmentation des IgG4

³ L'étude a évalué l'efficacité et la sécurité du AR101, une capsule comprenant de la poudre d'arachides.

spécifiques pour les allergies aux arachides [Jones *et al.*, 2022; Tsai *et al.*, 2020] et pour les œufs [Caminiti *et al.*, 2015; Escudero *et al.*, 2015; Burks *et al.*, 2012]. L'étude de Tsai et ses collaborateurs observaient également une augmentation du ratio IgG4/IgE spécifiques à la suite d'une immunothérapie orale aux arachides [Tsai *et al.*, 2020] (Tableaux G-1 et G-2 du document *Annexes complémentaires*).

Selon la littérature et les cliniciens consultés, l'augmentation des IgG4 spécifiques au cours de l'immunothérapie orale informe sur l'acquisition d'une désensibilisation à l'allergène alors que la réduction des IgE spécifiques renseigne sur l'ampleur de la réaction allergique.

2.1.2.2 Concentration des IgG4 spécifiques selon l'issue de l'immunothérapie orale

La réussite de l'immunothérapie orale est définie comme un succès à un test de provocation orale par certaines études, alors que d'autres la caractérisent par la capacité à consommer une certaine quantité d'allergène ou par la complétion du traitement, ce qui limite les comparaisons possibles entre les études.

Six études pour une allergie aux œufs et huit pour une allergie aux arachides ont rapporté les niveaux des IgG4 spécifiques selon la réussite d'un test de provocation orale, définie selon la présence et la sévérité des symptômes ([Tableau 2](#)). Ces études ont pu considérer que les personnes désensibilisées partiellement échouaient au test de provocation orale. Or, les cliniciens consultés rapportent que, en pratique, l'atteinte d'une désensibilisation partielle est souvent souhaitable puisqu'elle confère une protection contre les expositions accidentelles et les traces de l'allergène. Le [tableau 2](#) présente les résultats de ces études. En somme, pour une allergie aux œufs, les niveaux des IgG4 spécifiques et le ratio IgG4/IgE spécifiques sont généralement plus élevés chez les personnes réussissant un test de provocation comparativement aux personnes l'échouant. Pour les personnes sous immunothérapie orale pour une allergie aux arachides, la majorité des études ne montre pas de différence entre les niveaux des IgG4 spécifiques seuls en fonction de la réussite ou de l'échec au test de provocation orale. Néanmoins, certaines études rapportent que le ratio IgG4/IgE spécifiques aux arachides est plus élevé chez les personnes tolérantes (ou une diminution si le ratio était inversement exprimé, IgE/IgG4 spécifiques) [Tsai *et al.*, 2020; Chinthrajah *et al.*, 2019; Vickery *et al.*, 2014].

Par ailleurs, à l'aide d'une courbe ROC, deux études ont rapporté la capacité des niveaux des IgG4 spécifiques et/ou du ratio IgG4/IgE à prédire la réussite d'un test de provocation orale en contexte d'allergie aux œufs et aux arachides. Les résultats sont présentés dans le [tableau 3](#) [Maeta *et al.*, 2024; Vickery *et al.*, 2014].

Pour les allergies au lait, les études repérées ont évalué les niveaux d'IgG4 spécifiques en fonction de la réussite de l'immunothérapie orale (déterminée selon la quantité de lait pouvant être consommée) ou selon l'abandon du traitement. Les niveaux initiaux des IgG4 spécifiques à la caséine étaient plus élevés ($p < 0,05$) chez les 8 personnes ayant abandonné l'immunothérapie orale en raison d'effets indésirables comparativement à

ceux des 32 personnes qui ont pu introduire le lait à leur alimentation [Savilahti *et al.*, 2014]. Les personnes pouvant consommer au moins 10 ml de lait durant la phase de maintenance (n = 64) présentaient une plus grande augmentation des IgG4 spécifiques durant l'immunothérapie orale que les personnes ne pouvant pas consommer cette dose (n = 12) (caséine, $p = 0,047$; lactoferrine, $p = 0,03$; α -lactalbumine, $p = 0,034$; β -lactoglobulines, $p = 0,010$; BSA, $p = ns$) [Kuitunen *et al.*, 2015]. Enfin, les niveaux d'IgG4 spécifiques mesurés avant le début de l'immunothérapie orale et après la phase d'augmentation étaient similaires entre les personnes pouvant (n = 14) ou ne pouvant pas consommer (n = 10) quotidiennement du lait 7 ans après la fin du traitement [Salmivesi *et al.*, 2018].

Tableau 2 Niveaux des IgG4 spécifiques ou du ratio IgG4/IgE spécifiques selon la réussite ou l'échec d'un test de provocation orale

Études	N*	Désensibilisation		Tolérance	
		Concentration selon la réussite ou l'échec d'un test de provocation oral			
		Niveaux d'IgG4 spécifiques	Ratio IgG4/IgE	Niveaux d'IgG4 spécifiques	Ratio IgG4/IgE
Allergies aux arachides					
[Chinthrajah <i>et al.</i> , 2019]	95	n.s.	n.s.	n.s.	Mesurés avant l'ITO • Augmentation si réussite (valeurs non spécifiées) $p < 0,001$ (ASC 0,79 [IC 95 % 0,66 à 0,92])
[Tsai <i>et al.</i> , 2020]	95	n.s.	n.s.	Mesurés après l'ITO • Diminution si réussite † (valeurs non spécifiées) $p = 0,0006$	Mesurés après l'ITO • Augmentation si réussite (valeurs non spécifiées), $p = 0,01$
[Jones <i>et al.</i> , 2022]	96	n.s.		n.s.	
[Nagakura <i>et al.</i> , 2018]	24			n.s.	
[Nilsson <i>et al.</i> , 2024]	202	n.s.			
[Patil <i>et al.</i> , 2019]	26			n.s.	Mesurés avant l'ITO, $p = 0,006$ • Réussite : IgE/IgG4 (ara h 2) [†] = 21,4 ± 4,0 • Échec : IgE/IgG4 (ara h 2) [†] = 135,8 ± 3,6 Mesurés après l'ITO, $p = n.s.$
[Syed <i>et al.</i> , 2014]	23			n.s.	n.s.
[Vickery <i>et al.</i> , 2014]	24			n.s.	Mesurés avant l'ITO • Diminution IgE/IgG4 [†] si réussite (valeurs non spécifiées), $p < 0,05$ Mesurés après l'ITO • Diminution IgE/IgG4 [†] si réussite (valeurs non spécifiées), $p < 0,01$

Études	N*	Désensibilisation		Tolérance	
		Concentration selon la réussite ou l'échec d'un test de provocation oral			
		Niveaux d'IgG4 spécifiques	Ratio IgG4/IgE	Niveaux d'IgG4 spécifiques	Ratio IgG4/IgE
Allergies aux œufs					
[Burks <i>et al.</i> , 2012]	40	Mesurés après la phase d'augmentation de l'ITO, $p = 0,007$ • Réussite : 52 mg/L • Échec : 14,2 mg/L		Mesurés après la phase d'augmentation de l'ITO, $p = 0,02$ • Réussite : 54,8 mg/L • Échec : 22,4 mg/L	
[Wright <i>et al.</i> , 2016]	40			Augmentation si réussite (valeurs non spécifiées), $p < 0,05$	Augmentation si réussite (valeurs non spécifiées), $p < 0,05$
[Caminiti <i>et al.</i> , 2015]	17			Mesurés après l'ITO, $p = 0,05$ • Réussite : 34,0 µg/mL • Échec : 17,4 µg/mL	
[Escudero <i>et al.</i> , 2015]	30			n.s.	
[Maeta <i>et al.</i> , 2024]	31	Spécifiques ovalbumine • Mesurés avant l'ITO, $p = n.s.$ • Mesurés après l'ITO $p = 0,028$: ○ Réussite : 2,68 (IC 95 % 1,25 à 5,89) µg/mL ○ Échec : 0,401 (IC 95 % 0,24 à 1,58) µg/mL, • Ratio post/pré ITO, $p = n.s.$ Spécifiques ovomucoïdes : n.s.	n.s.		
[Martin-Munoz <i>et al.</i> , 2019]	76	n.s			

Abréviations : ASC : aire sous la courbe; IC 95 % : intervalle de confiance 95 %; ITO : immunothérapie orale; n.s. : non significatif

* Les résultats sont uniquement obtenus à partir des personnes sous ITO, même si l'étude comporte un groupe témoin. Les différences entre les niveaux d'IgG4 spécifiques chez les patients sous ITO qui réussissent le test de provocation orale et ceux qui échouent, afin d'évaluer la présence d'une désensibilisation ou d'une tolérance, sont présentées.

† À noter que c'est le ratio IgE/IgG4 qui est présenté, à l'inverse du titre de la colonne.

‡ Résultat à l'inverse des autres études. Les auteurs mentionnent qu'il s'agit d'un résultat non attendu et surprenant.

Tableau 3 Capacité des niveaux des IgG4 spécifiques ou du ratio IgG4/IgE spécifiques à prédire l'issue d'un test de provocation orale selon une analyse de courbe ROC

Allergie	Étude	N	Seuil	Aire sous la courbe ROC, sensibilité et spécificité	Valeur p
Arachides	[Vickery <i>et al.</i> , 2014]	24	<p><i>Mesurés avant l'ITO</i> IgG4 spécifiques arachides < 0,2 mg/L IgE/IgG4 spécifiques arachides < 215,8*</p> <p><i>Mesurés après l'ITO</i> IgG4 spécifiques arachides < 14,7 mg/L IgE/IgG4 spécifiques arachides < 0,9*</p>	<p><i>Mesurés avant l'ITO</i> IgG4 : ASC = 0,59, sensibilité = 45,5 %, spécificité = 75 % IgE/IgG4 : ASC = 0,80, sensibilité 63,3 %, spécificité = 87,5 %</p> <p><i>Mesurés après l'ITO</i> IgG4 : ASC = 0,63, sensibilité = 72,7 %, spécificité = 75 % IgG4/IgE : ASC = 0,89, sensibilité = 90,9 %, spécificité = 87,5 %</p>	
Œufs	[Maeta <i>et al.</i> , 2024]	31	Ratio post/pré ITO IgG4 spécifiques ovalbumine = 1,87 µg/mL	ASC = 0,72 [IC 95 % 0,53 à 0,92] Sensibilité et spécificité (valeurs non spécifiées)	0,054

Abréviations : ITO : immunothérapie orale; ASC : aire sous la courbe; ROC : *receiving-operator curve*

* Il s'agit d'un ratio ; il n'y a donc pas d'unités à rapporter.

2.2 Utilité clinique

Puisque le dosage des IgG4 spécifiques s'ajoute à d'autres interventions réalisées lors des suivis cliniques en immunothérapie orale, l'utilité clinique du test est définie comme étant sa capacité à orienter le suivi des personnes sous immunothérapie orale, ainsi qu'à fournir des renseignements sur le risque d'événements indésirables et l'atteinte des objectifs fixés, soit la protection contre les traces de l'allergène ou la consommation de ce dernier. La recherche de littérature a permis de répertorier 3 études [Nilsson *et al.*, 2024; Perez-Rangel *et al.*, 2017; Kuitunen *et al.*, 2015] et une ligne directrice [Begin *et al.*, 2020] qui se prononcent sur le lien entre les IgG4 spécifiques et l'utilité clinique.

2.2.1 Qualité méthodologique et limites des publications

L'étude quantitative descriptive a été évaluée par l'outil MMAT, et présentait des risques de biais modérés, notamment en lien avec l'absence de contrôle des facteurs confondants [Nilsson *et al.*, 2024]. La qualité méthodologique de l'étude présentant une valeur prédictive s'avère de faible risque de biais selon l'outil QUADAS-2 [Perez-Rangel *et al.*, 2017]. Une étude comportait une petite taille de population (n = 33), ce qui limite l'interprétation des résultats [Perez-Rangel *et al.*, 2017]. L'outil AGREE-II a été utilisé pour l'évaluation des lignes directrices [Begin *et al.*, 2020], qui présentaient un risque de biais faible. Les résultats sur la qualité méthodologique des études sont présentés à l'annexe F du document *Annexes complémentaires*.

2.2.2 Utilité clinique des niveaux des IgG4 spécifiques

Certaines études ont rapporté les niveaux d'IgG4 spécifiques selon les symptômes ou les effets indésirables observés durant l'immunothérapie orale. Les résultats sont présentés dans le [tableau 4](#). Pour une allergie aux arachides, aucun lien entre les niveaux d'IgG4 spécifiques initiaux et la sévérité des symptômes lors du test de provocation orale n'a été rapporté dans l'analyse *post hoc* de l'étude PALISADE [Nilsson *et al.*, 2024]. Une étude réalisée chez 33 patients traités par immunothérapie orale pour une allergie aux œufs a évalué la capacité du ratio IgE/IgG4 spécifiques mesuré avant le traitement à prédire le développement d'au moins 2 effets indésirables durant la phase d'augmentation [Perez-Rangel *et al.*, 2017] ([Tableau 4](#)).

Tableau 4 Utilité clinique du dosage des IgG4 spécifiques

Allergies	Études	N	Résultats IgG4 spécifiques	Utilité clinique relative au suivi en ITO
Arachides	[Nilsson <i>et al.</i> , 2024]	n = 202 ITO n = 67 témoin	Niveaux IgG4 spécifiques initiaux similaires selon la sévérité des symptômes rapportés au test de provocation orale final (aucun, faible, modéré, sévère)	Les auteurs ne rapportent aucun lien entre les niveaux d'IgG4 spécifiques initiaux et la sévérité des symptômes lors du test de provocation orale.
Œufs	[Perez-Rangel <i>et al.</i> , 2017]	n = 19 ITO n = 14 témoin*	<p><i>IgE/IgG4 mesuré avant l'ITO</i></p> <p>Spécifiques blancs d'œufs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seuil = 11 • ASC-ROC = 0,84 [IC 95 % 0,67 à 0,94] • $p = 0,001$ • Sensibilité = 100 %, Spécificité = 62,5 % <p>Spécifiques ovalbumine</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seuil = 11 • ASC-ROC = 0,82 [IC 95 % 0,67-0,94] • $p = 0,002$ • Sensibilité = 100 %, spécificité = 62,5 % 	Les auteurs concluent que le ratio est en mesure de prédire la présence d'événements indésirables lors de la phase d'augmentation durant l'ITO

Abréviations : ITO : immunothérapie orale; ASC-ROC : aire sous la courbe ROC

* Les personnes incluses dans le groupe témoin devaient éviter les œufs. Après la période d'évitement de 5 mois, ces personnes ont ensuite effectué le protocole d'immunothérapie orale.

Selon la Société canadienne d'allergie et d'immunologie clinique (SCAIC), le dosage des IgG4 spécifiques serait utile à la prise de décision clinique, notamment pour soutenir la décision d'effectuer ou non un test de provocation orale. Le recours au test proposé informerait également sur les changements immunologiques en cours d'immunothérapie orale, ce qui permettrait de rendre plus concrets les effets du traitement pour les personnes [Begin *et al.*, 2020]. D'ailleurs, les auteurs d'une étude évaluant l'efficacité de l'immunothérapie orale pour une allergie au lait suggèrent que l'augmentation des IgG4 spécifiques pourrait être une source de motivation afin de poursuivre le traitement, malgré les effets indésirables [Kuitunen *et al.*, 2015].

Aucune donnée scientifique n'a été repérée quant à l'utilité clinique de ce dosage relativement à la décision de procéder ou non à un test de provocation orale ou de modifier les suivis cliniques en immunothérapie orale. Selon les membres du comité consultatif, l'utilité clinique réside dans l'interprétation de l'augmentation des niveaux des IgG4 spécifiques par rapport à la valeur initiale pour chaque personne. Ils soulignent que le dosage des IgG4 spécifiques serait complémentaire aux tests déjà disponibles et pourrait préciser le suivi clinique de certaines personnes.

2.3 Algorithme clinique du dosage des IgG4 spécifiques

Les études repérées dans la littérature évoquées précédemment mentionnent des moments de dosage différents pour les IgG4 spécifiques dans les suivis d'immunothérapie orale. Selon les membres du comité consultatif et le laboratoire demandeur, les IgG4 spécifiques seraient dosés une fois par année, lors des prises de décisions cliniques avec le patient. Les cliniciens consultés précisent toutefois que ce dosage pourrait aussi être effectué tous les deux ans. De plus, selon les membres du comité consultatif et le demandeur, environ 35 % des personnes ont plusieurs allergies alimentaires traitées simultanément par immunothérapie orale. Ainsi, pour ces personnes, un dosage par allergène serait nécessaire.

2.4 Constats

- Les études repérées montrent que la concentration des IgG4 spécifiques augmente suivant une immunothérapie orale pour les allergies aux œufs, au lait et aux arachides, et ce, comparativement aux valeurs initiales.
- Dans la littérature, le lien entre les niveaux des IgG4 spécifiques et la réussite d'un test de provocation orale à la suite d'une immunothérapie orale demeure incertain.
- En contexte d'immunothérapie orale, aucun seuil d'IgG4 spécifiques corrélant avec un état de désensibilisation ou de tolérance n'a été repéré dans la littérature. Les cliniciens consultés soulignent que c'est l'augmentation des IgG4 spécifiques par rapport à la valeur initiale qui est d'intérêt, et non un seuil précis.
- Selon les cliniciens consultés, le dosage des IgG4 spécifiques serait complémentaire à celui des IgE spécifiques afin de mieux documenter les changements immunologiques induits par ce traitement, ce qui pourrait améliorer les prises de décisions cliniques. Dans la littérature, l'effet de l'ajout du dosage des IgG4 spécifiques dans la prise en charge des personnes sous immunothérapie orale demeure incertain.

3 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

3.1 Barrières et facilitateurs à l'implantation du test

3.1.1 Temps de réponse cliniquement pertinent

Selon le laboratoire demandeur, le délai entre la demande du dosage des IgG4 spécifiques et la réception des résultats serait semblable à celui pour les IgE spécifiques, soit d'environ 1 mois. Ce délai est jugé adéquat selon les cliniciens consultés.

Certains membres du comité consultatif rappellent toutefois que la pénurie de technologistes dans les laboratoires pourrait influencer le délai de cette analyse.

3.1.2 Administration et interprétation du dosage des IgG4 spécifiques

Selon le laboratoire demandeur et les cliniciens consultés, le dosage des IgG4 spécifiques pourrait être effectué sur le même échantillon sanguin que celui prélevé pour la mesure des IgE spécifiques. Une seule prise de sang serait nécessaire pour ces deux dosages.

Actuellement, les centres désignés pour réaliser les dosages des IgE spécifiques sont les grappes de Montréal – CHUM, de Montréal – CUSM, de Montréal – CHU Sainte-Justine, de la Capitale-Nationale et de l'Estrie⁴. Il s'agit d'une analyse de hiérarchie suprarégionale⁵. Advenant l'ajout au *Répertoire* du dosage des IgG4 spécifiques, les cliniciens consultés proposent de rendre disponible cette analyse aux mêmes centres qui effectuent l'analyse des IgE spécifiques. Selon les cliniciens, ces centres ont la capacité de réaliser les dosages des IgG4 spécifiques, car cette analyse serait réalisée sur les mêmes appareils. Le seul changement nécessaire est l'utilisation d'un anticorps spécifique qui permettrait de détecter les IgG4. Les autres réactifs utilisés dans cette détection sont les mêmes que ceux utilisés pour les IgE.

À ce jour, les cliniciens mentionnent que le dosage des IgE spécifiques est prescrit par des allergologues et des médecins avec une expertise pour les allergies alimentaires et l'immunothérapie orale. Il devrait en être de même pour le dosage des IgG4 spécifiques.

⁴ Ministère de la Santé et des Services sociaux. *Répertoire des procédures suprarégionales de biologie médicale*. [Site Web]. Consultable à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/repertoires/biomed/> (Consulté le 17 décembre 2024).

⁵ Le profil suprarégional se caractérise par des services de biologie médicale composés d'un grand nombre d'analyses ultraspecialisées. Le laboratoire de profil suprarégional se situe dans un établissement à mission hospitalière universitaire ou suprarégionale spécifique.

3.2 Constats

- Le dosage des IgG4 spécifiques serait effectué sur le même appareil, à partir du même échantillon sanguin et avec des réactifs communs au dosage des IgE spécifiques.
- Les dosages des IgG4 spécifiques devraient être réalisés dans les mêmes centres que ceux désignés pour les IgE spécifiques.
- Le délai estimé avant l'obtention des résultats du dosage des IgG4 spécifiques serait d'un mois, ce qui est jugé adéquat selon les cliniciens consultés.

4 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

4.1 Recommandations des organisations d'intérêt

Des recommandations sur le traitement et le suivi des allergies alimentaires et de l'immunothérapie orale ont été repérées, soit de l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), du Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN), de la Société canadienne d'allergie et d'immunologie clinique (SCAIC), de la British Society for Allergy & Clinical Immunology (BSACI), de la Spanish Society of Pediatric Allergology, Asthma and Clinical Immunology (SEICAP) et de la Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology (SEaic). Certaines de ces lignes directrices sont spécifiques pour un aliment, alors que d'autres sont formulées pour les allergies alimentaires en général. Les lignes directrices et consensus d'experts repérés sont de bonne qualité méthodologique. Les résultats de l'évaluation de la méthodologie sont présentés dans l'annexe F du document *Annexes complémentaires*.

Deux lignes directrices évoquent brièvement les IgG4 spécifiques, sans toutefois les recommander explicitement [Leech *et al.*, 2021; Pajno *et al.*, 2018]. Comme mentionné précédemment, les lignes directrices de la SCAIC, à laquelle le demandeur a collaboré, soulignent que le dosage des IgG4 spécifiques serait utile dans la décision de procéder à un test de provocation orale et aiderait à rendre concrets les changements immunologiques pour les personnes traitées. Toutefois, ce document n'émet pas de recommandation explicite quant à l'utilisation du test proposé [Begin *et al.*, 2020]. Une autre ligne directrice ne fait pas mention de IgG4 spécifiques [Muraro *et al.*, 2022]. Seul le consensus d'experts espagnols, élaboré par des membres de la SEICAP et de la SEaic, propose que le dosage des IgG4 spécifiques soit indiqué dans le suivi des personnes sous immunothérapie orale, lorsque cette analyse est disponible, conjointement avec les tests cutanés et le dosage des IgE [Martorell *et al.*, 2017b].

4.2 Contexte social

Au Québec, l'immunothérapie orale est offerte à certains endroits, dont à la clinique d'immunothérapie orale (CITO) de Sainte-Justine, à la Clinique d'immunothérapie orale – Enfant Soleil (CITO) en Estrie, à la clinique d'immunothérapie orale du Saguenay, à la clinique d'immunothérapie orale de l'Hôpital pour enfants de Montréal, au CHUM et à une clinique d'immunothérapie orale de Joliette. L'immunothérapie orale est également offerte par certains allergologues en milieu hospitalier.

Selon le demandeur et les cliniciens consultés, l'accessibilité à l'immunothérapie orale constitue un enjeu limitant le nombre de personnes allergiques pouvant bénéficier de ce traitement. D'ailleurs, une pétition a été déposée en 2022 à l'Assemblée nationale du Québec afin d'améliorer l'accès à l'immunothérapie orale⁶. En réponse à cette pétition, le

⁶ Assemblée nationale du Québec. Accès aux cliniques de désensibilisation d'allergies alimentaires, pétition déposée par le député André Fortin. [Site Web]. Consultable à : <https://www.assnat.qc.ca/fr/exprimez-votre-opinion/petition/consulter-petition/index.html> (Consulté le 5 août 2024).

gouvernement provincial indique qu'une réflexion sur l'implantation de nouvelles cliniques d'immunothérapie orale est entamée⁵.

Une immunothérapie orale peut s'échelonner sur plusieurs années et nécessite un engagement important en matière de temps et de déplacement pour les personnes allergiques et leurs proches. Ce traitement est personnalisé selon les objectifs de chaque personne. Certains désirent consommer leur allergène, alors que d'autres souhaitent acquérir une protection contre les traces de l'allergène. Certaines personnes peuvent aussi craindre d'avoir une réaction allergique, ce qui peut influencer sur l'acceptabilité de ce traitement.

4.3 Constats

- Aucune recommandation explicite n'a été émise sur l'utilisation des IgG4 spécifiques dans le suivi d'une immunothérapie orale pour traiter une allergie alimentaire. Une ligne directrice mentionne que le dosage des IgG4 spécifiques est indiqué si l'analyse est disponible. Certaines autres lignes directrices repérées évoquent brièvement les niveaux des IgG4 spécifiques sans émettre de recommandation.
- L'immunothérapie orale est offerte dans certaines cliniques et dans certains centres hospitaliers. Il y a un enjeu d'accès à ce traitement.

5 DIMENSION ÉCONOMIQUE

5.1 Données issues de la documentation scientifique

La recherche de littérature n'a pas permis de répertorier de publication portant sur l'efficacité du dosage des IgG4 spécifiques par immunoessai dans le cadre du suivi des personnes traitées par immunothérapie orale pour une allergie alimentaire.

5.2 Analyse d'efficacité

5.2.1 Efficacité du dosage des IgG4 spécifiques par immunoessai selon l'INESSS

La valeur pondérée soumise par le laboratoire demandeur pour le dosage des IgG4 spécifiques par immunoessai est de 19,79 par échantillon. Selon les cliniciens consultés, un seul dosage des IgG4 spécifiques serait généralement nécessaire par année par personne en suivi d'immunothérapie orale ayant une seule allergie. Chez les personnes ayant des allergies multiples, 3 dosages seraient généralement réalisés.

L'INESSS ne peut pas évaluer de façon précise l'efficacité du dosage des IgG4 spécifiques par rapport au suivi thérapeutique clinique usuel en l'absence de dosage. Ni les issues cliniques ni les coûts évités, dérivés des bienfaits du dosage en temps opportun, ne peuvent être quantifiés adéquatement.

Le dosage des IgG4 spécifiques est plus coûteux (valeur pondérée de 19,79) que l'absence d'analyse. Toutefois, certains avantages peuvent y être allégués. Ces avantages incluent, entre autres, le fait de renseigner sur la protection acquise par les personnes sous immunothérapie orale, aidant ainsi les prises de décisions cliniques avant de procéder à un test de provocation orale. À titre informatif, le coût d'un test de provocation orale est estimé à environ 250 \$, y compris les coûts associés à l'acte médical (code 20504 du manuel de rémunération à l'acte des médecins spécialistes du Québec) et le temps infirmier. Toutefois, ce coût peut varier et pourrait être plus élevé, selon la réaction du patient (notamment en présence d'un choc anaphylactique) et de la prise en charge de celui-ci qui s'ensuivrait. En l'absence de données quant à la proportion de ces tests qui entraîneraient des réactions sévères (telles qu'un choc anaphylactique), l'INESSS ne peut estimer les coûts qui y sont associés.

5.3 Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire prenant en considération les coûts liés à l'ajout du dosage des IgG4 spécifiques par immunoessai au *Répertoire* dans le contexte du suivi de l'immunothérapie orale chez les personnes allergiques a été réalisée. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois advenant un ajout au *Répertoire* de l'analyse proposée.

L'analyse présente le différentiel de coûts entre deux scénarios, soit 1) le scénario *statu quo* selon lequel le dosage des IgG4 spécifiques par immunoessai n'est pas introduit au *Répertoire*; et 2) le scénario selon son introduction au *Répertoire*. L'analyse repose notamment sur des données issues de la consultation de cliniciens impliqués dans le suivi des personnes traitées par immunothérapie orale. Les principaux intrants cliniques et économiques utilisés dans l'analyse sont présentés dans le [tableau 5](#).

Tableau 5 Intrants cliniques et économiques pour l'analyse d'impact budgétaire de l'introduction au *Répertoire* du dosage des IgG4 spécifiques par immunoessai

Item	Valeur	Source
Estimation du nombre de personnes suivies en immunothérapie orale au Québec (sur 3 ans)	2 800, 3 170 et 3 540	Hypothèses du laboratoire demandeur et des cliniciens consultés
Estimation de la proportion des personnes ayant des allergies multiples	35 %	Hypothèses du laboratoire demandeur et des cliniciens consultés
Nombre moyen annuel de dosages par personne ayant des allergies multiples	3	Laboratoire demandeur et cliniciens consultés
Nombre de dosages annuels par personne ayant une seule allergie	1	Laboratoire demandeur et cliniciens consultés
Estimation du nombre total de dosages des IgG4 spécifiques au Québec (sur 3 ans)	4 760, 5 389 et 6 018	Hypothèses du laboratoire demandeur et des cliniciens consultés
Coûts Dosage des IgG4 spécifiques (valeur pondérée)	19,79 \$	Laboratoire demandeur

Il convient de préciser que :

- Selon les cliniciens consultés, le dosage des IgG4 spécifiques serait généralement réalisé une fois par an, et potentiellement tous les deux ans chez certains adultes. Un seul dosage annuel a été pris en considération par patient ayant une seule allergie. En l'absence de données quant à la proportion des adultes qui pourraient avoir un dosage tous les 2 ans et considérant que, selon les cliniciens consultés, cette éventualité soit peu fréquente, ceux-ci n'ont pas été pris en considération dans l'analyse.
- Le nombre de dosages des IgG4 spécifiques a été estimé à partir des capacités actuelles des cliniques d'immunothérapie orale au Québec selon les hypothèses du laboratoire demandeur et des cliniciens consultés. Selon cette capacité, il est estimé que 370 nouveaux individus sont suivis en immunothérapie orale annuellement, pour lesquels 629 dosages d'IgG4 seraient réalisés. Cela considère que 3 dosages seraient réalisés annuellement pour environ 35 % des personnes suivies en immunothérapie orale avec des allergies multiples. Ces hypothèses pourraient être sous-estimées puisqu'elles n'incluent pas l'offre en dehors des cliniques d'immunothérapie orale et l'implantation potentielle de nouvelles cliniques dans les prochaines années.

- Advenant son ajout au *Répertoire*, il est estimé que toutes les personnes sous immunothérapie orale auraient un dosage des IgG4 spécifiques. Cette hypothèse pourrait être surestimée puisque, selon certains cliniciens consultés, ce dosage pourrait ne pas être utilisé chez certaines populations, dont les jeunes enfants avec un potentiel de rémission élevé. Afin de tenir compte de cette incertitude, une analyse de scénario considère que 75 % des personnes suivies en immunothérapie orale auraient un dosage des IgG4.
- Les coûts de transport des échantillons n'ont pas été pris en considération dans l'analyse étant donné que, selon le demandeur et les cliniciens consultés, un seul échantillon sanguin prélevé serait utilisé pour doser les IgE spécifiques ainsi que les IgG4 spécifiques. Le dosage des IgG4 spécifiques ne devrait donc pas nécessiter de transport d'échantillon supplémentaire.
- Le coût lié à l'achat d'équipement n'a pas été pris en considération sur la base de l'hypothèse selon laquelle les laboratoires désignés posséderaient déjà l'équipement nécessaire au dosage des IgG4 spécifiques puisqu'il serait réalisé sur le même analyseur que le dosage des IgE spécifiques.

Résultats

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire figurent dans le [tableau 6](#). Des analyses de sensibilité ont été réalisées afin de tenir compte de l'incertitude entourant certaines hypothèses, notamment la volumétrie anticipée et la valeur pondérée.

Tableau 6 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'introduction au Répertoire du dosage des IgG4 spécifiques par immunoessai

	An 1	An 2	An 3	Total
Scénario <i>statu quo</i> : sans ajout au Répertoire				
Nombre d'analyses	0	0	0	0
Coûts	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$
Nouveau scénario 1 : ajout au Répertoire pour les personnes suivies en ITO				
Nombre d'analyses	4 760	5 389	6 018	16 167
Coûts	94 200 \$	106 648 \$	119 096 \$	319 945 \$
Impact net*	94 200 \$	106 648 \$	119 096 \$	319 945 \$
Analyses de sensibilité[§]	Sur 3 ans, coûts les plus faibles			251 919 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés			426 449 \$

Note : Les chiffres ayant été arrondis, leur somme peut ne pas correspondre au total indiqué.

Abréviation : ITO : immunothérapie orale.

* L'impact net correspond au différentiel du scénario dans lequel les analyses sont ajoutées au *Répertoire* et du scénario *statu quo* (sans l'ajout de l'analyse).

[§] Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'impact d'une variation du nombre de personnes allergiques en suivi d'ITO (2 750, 3 120 et 3 490), de la proportion des personnes allergiques ayant des allergies multiples (30 %) et de la VP (- 15 %).

^{||} Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'impact d'une variation du nombre de personnes allergiques en suivi d'ITO (3 100, 3 470 et 3 840), de la proportion des personnes allergiques ayant des allergies multiples (40 %) et de la VP (+15 %).

Selon les hypothèses retenues, l'introduction du dosage des IgG4 spécifiques au *Répertoire* pour les personnes sous immunothérapie orale engendrerait des coûts de 319 945 \$ (variant de 251 919 \$ à 426 449 \$ en analyses de sensibilité) au cours des trois premières années. Il est estimé que 16 167 analyses seront effectuées sur cet horizon.

Dans une analyse de scénario où 75 % des personnes allergiques suivies en immunothérapie orale nécessiteraient un dosage des IgG4 spécifiques (selon certains cliniciens consultés – contre 100 % en analyse de référence), toutes choses étant égales par ailleurs, les coûts engendrés par l'introduction du dosage au *Répertoire* seraient d'environ 240 000 \$, pour un total de 12 125 analyses.

5.4 Constats

- Bien que l'efficacité du dosage des IgG4 spécifiques ne puisse pas être estimée en raison de l'absence de données permettant de quantifier les bénéfices de santé découlant de son utilisation, le coût associé à l'analyse proposée par le laboratoire demandeur est plus élevé que l'absence d'analyse (valeur pondérée de 19,79).
- L'introduction de l'analyse au *Répertoire* engendrerait des coûts de près de 320 000 \$ au cours des trois premières années advenant son ajout au *Répertoire*.

CONSTATS ET INCERTITUDES

L'analyse et l'intégration des données issues de la littérature scientifique, ainsi que la perspective des cliniciens consultés, permettent d'établir les constats et incertitudes suivants relativement à la pertinence d'introduire au *Répertoire* le dosage des IgG4 spécifiques aux allergènes alimentaires par immunoessai. Ces constats et incertitudes ont également été soulevés dans les sections respectives de cet avis.

	CONSTATS	INCERTITUDES
POPULATIONNELLE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jusqu'à environ 3 000 personnes, principalement des enfants, sont suivies dans les cliniques d'immunothérapie orale au Québec. ▪ Les objectifs poursuivis par l'immunothérapie orale sont d'abord déterminés avec chaque personne traitée. Pour certains, l'objectif est d'acquérir une protection contre les traces de l'allergène, alors que d'autres souhaiteront pouvoir intégrer l'aliment à leur diète. Les suivis cliniques sont donc différents pour chaque personne. ▪ Le suivi des personnes sous immunothérapie orale inclut l'histoire clinique, les tests cutanés et le dosage des IgE spécifiques. Un test de provocation orale est parfois utilisé. ▪ Selon les cliniciens consultés, le dosage des IgG4 spécifiques s'ajouterait au suivi actuel des personnes sous immunothérapie orale. Il permettrait de renseigner sur l'acquisition d'une protection immunologique contre l'allergène, notamment lorsque les résultats des tests de suivi demeurent ambigus. ▪ Le dosage des IgG4 spécifiques pourrait être utilisé pour guider le choix de réaliser un test de provocation orale selon les cliniciens consultés. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Le nombre de personnes sous immunothérapie orale présentant des résultats ambivalents aux tests réalisés lors des suivis demeure incertain.

	CONSTATS	INCERTITUDES
CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les études repérées montrent que la concentration des IgG4 spécifiques augmente suivant une immunothérapie orale pour les allergies aux œufs, au lait et aux arachides, et ce, comparativement aux valeurs initiales. ▪ Dans la littérature, le lien entre les niveaux des IgG4 spécifiques et la réussite d'un test de provocation orale à la suite d'une immunothérapie orale demeure incertain. ▪ En contexte d'immunothérapie orale, aucun seuil d'IgG4 spécifiques corrélant avec un état de désensibilisation ou de tolérance n'a été repéré dans la littérature. Les cliniciens consultés soulignent que c'est l'augmentation des IgG4 spécifiques par rapport à la valeur initiale qui est d'intérêt, et non un seuil précis. ▪ Selon les cliniciens consultés, le dosage des IgG4 spécifiques serait complémentaire à celui des IgE spécifiques afin de mieux documenter les changements immunologiques induits par ce traitement, ce qui pourrait améliorer les prises de décisions cliniques. Dans la littérature, l'effet de l'ajout du dosage des IgG4 spécifiques dans la prise en charge des personnes sous immunothérapie orale demeure incertain. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les études retenues évaluant le lien entre les niveaux des IgG4 spécifiques et la réussite d'un test de provocation orale comportent des limites méthodologiques réduisant ainsi la robustesse des constats qui peuvent en être tirés. Une incertitude quant à la transposabilité de ces résultats au contexte québécois demeure. ▪ La fréquence de dosage des IgG4 spécifiques pourrait varier selon les suivis cliniques qui sont personnalisés pour chaque personne sous immunothérapie orale.
ORGANISATIONNELLE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Le dosage des IgG4 spécifiques serait effectué sur le même appareil, à partir du même échantillon sanguin et avec des réactifs communs au dosage des IgE spécifiques. ▪ Les dosages des IgG4 spécifiques devraient être réalisés dans les mêmes centres que ceux désignés pour les IgE spécifiques. ▪ Le délai estimé avant l'obtention des résultats du dosage des IgG4 spécifiques serait d'un mois, ce qui est jugé adéquat selon les cliniciens consultés. 	

	CONSTATS	INCERTITUDES
SOCIOCULTURELLE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aucune recommandation explicite n'a été émise sur l'utilisation des IgG4 spécifiques dans le suivi d'une immunothérapie orale pour traiter une allergie alimentaire. Une ligne directrice mentionne que le dosage des IgG4 spécifiques est indiqué si l'analyse est disponible. Certaines autres lignes directrices repérées évoquent brièvement les niveaux des IgG4 spécifiques sans émettre de recommandation. ▪ L'immunothérapie orale est offerte dans certaines cliniques et dans certains centres hospitaliers. Il y a un enjeu d'accès à ce traitement. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Une incertitude subsiste concernant l'implantation possible de nouvelles cliniques d'immunothérapie orale.
ÉCONOMIQUE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bien que l'efficience du dosage des IgG4 spécifiques ne puisse pas être estimée en raison de l'absence de données permettant de quantifier les bénéfices de santé découlant de son utilisation, le coût associé à l'analyse proposée par le demandeur est plus élevé que l'absence d'analyse (valeur pondérée de 19,79). ▪ L'introduction de l'analyse au <i>Répertoire</i> engendrerait des coûts de près de 320 000 \$ au cours des trois premières années suivant son ajout au <i>Répertoire</i> (le cas échéant). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Le nombre de personnes allergiques suivies en immunothérapie orale pris en considération dans l'analyse est incertain en raison des limites des données utilisées. ▪ Les analyses n'incluent pas l'offre en dehors des centres d'immunothérapie orale pris en considération, ni l'implantation possible de nouvelles cliniques d'immunothérapie orale. ▪ Une incertitude réside quant à l'impact potentiel de l'analyse sur l'utilisation des ressources pour les tests de provocation orale advenant son ajout au <i>Répertoire</i>.

RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATION DE L'INESSS

Les membres du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage de l'INESSS reconnaissent l'importance des allergies alimentaires. Ils soulignent que le dosage des IgG4 spécifiques aux allergènes alimentaires pourrait rassurer les personnes sous immunothérapie orale en montrant des changements immunologiques, mais remettent en question l'effet réel sur la prise en charge. Au terme de la délibération, ils se sont unanimement prononcés en défaveur de l'introduction de l'analyse au *Répertoire*, en soulignant que :

- l'utilité clinique demeure incertaine puisque les données scientifiques publiées qui la soutiennent ont été jugées insuffisantes. Des travaux de recherche aideraient à préciser la valeur ajoutée de doser les IgG4 spécifiques lors des suivis en immunothérapie orale;
- les lignes directrices qui traitent de l'immunothérapie orale offerte en contexte d'allergies alimentaires n'ont pas de recommandation formelle quant au rôle du test proposé et à l'interprétation clinique des résultats générés par ce dernier;
- l'impact budgétaire projeté à partir d'un volume d'analyse incertain pourrait être élevé.

RECOMMANDATION DE L'INESSS

À la lumière des constats formulés ci-dessus, l'INESSS recommande au ministre de ne pas introduire le dosage des IgG4 spécifiques aux allergènes alimentaires par immunoessai au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale.

RÉFÉRENCES

- Begin P, Chan ES, Kim H, Wagner M, Cellier MS, Favron-Godbout C, et al. CSACI guidelines for the ethical, evidence-based and patient-oriented clinical practice of oral immunotherapy in IgE-mediated food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020;16:20.
- 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(3):233-43.
- Caminiti L, Pajno GB, Crisafulli G, Chiera F, Collura M, Panasci G, et al. Oral Immunotherapy for Egg Allergy: A Double-Blind Placebo-Controlled Study, with Postdesensitization Follow-Up. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(4):532-9.
- Cherkaoui S, Ben-Shoshan M, Alizadehfar R, Asai Y, Chan E, Cheuk S, et al. Accidental exposures to peanut in a large cohort of Canadian children with peanut allergy. *Clin Transl Allergy* 2015;5:16.
- Chinthrajah RS, Purington N, Andorf S, Long A, O'Laughlin KL, Lyu SC, et al. Sustained outcomes in oral immunotherapy for peanut allergy (POISED study): a large, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet* 2019;394(10207):1437-49.
- de Weger WW, Sprikkelman AB, Herpertz CEM, van der Meulen GN, Vonk JM, Kamps AWA, Koppelman GH. The dilemma of open or double-blind food challenges in diagnosing food allergy in children: Design of the ALDORADO trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2022;33(1)
- Escudero C, Rodriguez Del Rio P, Sanchez-Garcia S, Perez-Rangel I, Perez-Farinos N, Garcia-Fernandez C, Ibanez MD. Early sustained unresponsiveness after short-course egg oral immunotherapy: a randomized controlled study in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2015;45(12):1833-43.
- Jones SM, Kim EH, Nadeau KC, Nowak-Wegrzyn A, Wood RA, Sampson HA, et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy in children aged 1-3 years with peanut allergy (the Immune Tolerance Network IMPACT trial): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2022;399(10322):359-71.
- Kuitunen M, Englund H, Remes S, Moverare R, Pelkonen A, Borres MP, Makela MJ. High IgE levels to alpha-lactalbumin, beta-lactoglobulin and casein predict less successful cow's milk oral immunotherapy. *Allergy* 2015;70(8):955-62.
- Leech SC, Ewan PW, Skypala IJ, Brathwaite N, Erlewyn-Lajeunesse M, Heath S, et al. BSACI 2021 guideline for the management of egg allergy. *Clinical and Experimental Allergy* 2021;51(10):1262-78.
- Maeta A, Takaoka Y, Kameda M, Takahashi K. Relationship between the outcome of low-dose egg oral immunotherapy and the fold-difference levels of allergen-specific IgE and IgG4 in serum. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2024;42(1):36-42.

- Martin-Munoz MF, Alonso Lebrero E, Zapatero L, Fuentes Aparicio V, Piquer Gibert M, Plaza Martin AM, et al. Egg OIT in clinical practice (SEICAP II): Maintenance patterns and desensitization state after normalizing the diet. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30(2):214-24.
- Martorell A, Alonso E, Echeverria L, Escudero C, Garcia-Rodriguez R, Blasco C, et al. Oral Immunotherapy for Food Allergy: A Spanish Guideline. *Immunotherapy Egg and Milk Spanish Guide (ITEMS Guide)*. Part I: Cow Milk and Egg Oral Immunotherapy: Introduction, Methodology, Rationale, Current State, Indications, Contraindications, and Oral Immunotherapy Build-up Phase. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017a;27(4):225-37.
- Martorell A, Alonso E, Echeverria L, Escudero C, Garcia-Rodriguez R, Blasco C, et al. Oral Immunotherapy for Food Allergy: A Spanish Guideline. *Egg and Milk Immunotherapy Spanish Guide (ITEMS GUIDE)*. Part II: Maintenance Phase of Cow Milk (CM) and Egg Oral Immunotherapy (OIT), Special Treatment Dosing Schedules. *Models of Dosing Schedules of OIT With CM and Egg*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017b;27(5):279-90.
- Muraro A, de Silva D, Halken S, Worm M, Khaleva E, Arasi S, et al. Managing food allergy: GA²LEN guideline 2022. *World Allergy Organization Journal* 2022;15(9):100687.
- Nagakura KI, Yanagida N, Sato S, Nishino M, Asaumi T, Ogura K, Ebisawa M. Low-dose oral immunotherapy for children with anaphylactic peanut allergy in Japan. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29(5):512-8.
- Nilsson C, Vereda A, Borres MP, Andersson M, Sodergren E, Rudengren M, et al. Exploratory immunogenicity outcomes of peanut oral immunotherapy: Findings from the PALISADE trial. *Clin Transl Allergy* 2024;14(1)
- O'B Hourihane J, Beyer K, Abbas A, Fernandez-Rivas M, Turner PJ, Blumchen K, et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy with AR101 in European children with a peanut allergy (ARTEMIS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4(10):728-39.
- 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(4):799-815.
- Patil SU, Steinbrecher J, Calatroni A, Smith N, Ma A, Rutter B, et al. Early decrease in basophil sensitivity to Ara h 2 precedes sustained unresponsiveness after peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144(5):1310-9.e4.
- Pepper AN, Assa'ad A, Blaiss M, Brown E, Chinthrajah S, Ciaccio C, et al. Consensus report from the Food Allergy Research & Education (FARE) 2019 Oral Immunotherapy for Food Allergy Summit. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146(2):244-9.

- Perez-Rangel I, Rodriguez Del Rio P, Escudero C, Sanchez-Garcia S, Sanchez-Hernandez JJ, Ibanez MD. Efficacy and safety of high-dose rush oral immunotherapy in persistent egg allergic children: A randomized clinical trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118(3):356-64.
- Rispens T et Huijbers MG. The unique properties of IgG4 and its roles in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2023;23(11):763-78.
- Salmivesi S, Paasilta M, Huhtala H, Nieminen R, Moilanen E, Korppi M. Elevated serum adipsin may predict unsuccessful treatment for cows' milk allergy but other biomarkers do not. *Acta Paediatr* 2018;107(2):328-32.
- Savilahti EM, Kuitunen M, Savilahti E, Makela MJ. Specific antibodies in oral immunotherapy for cow's milk allergy: kinetics and prediction of clinical outcome. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;164(1):32-9.
- Sicherer SH et Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(1):41-58.
- Sutton BJ, Davies AM, Bax HJ, Karagiannis SN. IgE Antibodies: From Structure to Function and Clinical Translation. *Antibodies (Basel)* 2019;8(1)
- Syed A, Garcia MA, Lyu SC, Bucayu R, Kohli A, Ishida S, et al. Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced regulatory T-cell function and hypomethylation of forkhead box protein 3 (FOXP3). *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):500-10.
- Tsai M, Mukai K, Chinthrajah RS, Nadeau KC, Galli SJ. Sustained successful peanut oral immunotherapy associated with low basophil activation and peanut-specific IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145(3):885-96.
- Vickery BP, Scurlock AM, Kulis M, Steele PH, Kamilaris J, Berglund JP, et al. Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):468-75.
- Vickery BP, Vereda A, Casale TB, Beyer K, du Toit G, Hourihane JO, et al. AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy. *N Engl J Med* 2018;379(21):1991-2001.
- Waserman S, Begin P, Watson W. IgE-mediated food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14(Suppl 2):55.
- Wright BL, Kulis M, Orgel KA, Burks AW, Dawson P, Henning AK, et al. Component-resolved analysis of IgA, IgE, and IgG4 during egg OIT identifies markers associated with sustained unresponsiveness. *Allergy* 2016;71(11):1552-60.
- Xu YS, Kastner M, Harada L, Xu A, Salter J, Waserman S. Anaphylaxis-related deaths in Ontario: a retrospective review of cases from 1986 to 2011. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10(1):38.

**Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux**

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

