

Quand prescrire et comment interpréter le dosage des allergènes moléculaires en allergie alimentaire ?

When to use molecular allergens and how to interpret their level in food allergy

A. Chabbert-Broué*, A. Juchet

Service de pneumo-allergologie pédiatrique, hôpital des Enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne TSA 70034, 31059 Toulouse cedex 9, France

Disponible sur Internet le 28 février 2012

Résumé

Les allergènes moléculaires (AM) natifs (extraits et purifiés de la source allergéniques) ou recombinants (issus du génie génétique) sont utilisés de plus en plus fréquemment en allergologie alimentaire. Si son diagnostic reste principalement clinique, les examens complémentaires sont souvent indispensables : *prick-tests* en extrait ou avec l'aliment natif et dosage des IgE spécifiques vis-à-vis de la source allergénique et des AM. Ces derniers ne sont pas disponibles pour tous les aliments et pour de nombreux constituants allergéniques de ces mêmes aliments. Ils seront d'une aide précieuse pour aider à différencier une allergie alimentaire d'une simple sensibilisation, pour évaluer la gravité et le risque de pérennisation de l'allergie et pour aider à la décision de réalisation ou non d'un test provocation par voie orale. Ils seront particulièrement utiles pour le lait de vache, l'arachide, l'œuf, le blé, les crustacés et le poisson.

© 2012 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Allergie alimentaire ; Allergène moléculaire

Abstract

Natural molecular allergens (present in extracts and purified from allergenic source materials) or recombinant allergens (produced by genetic engineering) are used more and more frequently in the diagnosis of food allergy. If diagnosis is still mainly clinically-based, additional tests are often necessary: prick tests with an extract or with raw food, and assays for IgE antibodies specific for the allergen source and for molecular allergens. The latter are not available for all foods and for many allergenic components of the same foods. They are a valuable aid for the differentiation of food allergy from a simple sensitization, for evaluation of the severity and the risk of persistence of the allergy, and for deciding whether or not to do an oral allergen challenge test. They are especially useful for cow's milk, peanut, hen's egg, wheat, shellfish and fish allergies.

© 2012 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Food allergy; Diagnosis; Molecular allergens

1. Introduction

Les allergènes moléculaires (AM) sont venus compléter la trousse diagnostique des allergologues. Ces AM peuvent être natifs (extraits et purifiés de la source allergéniques) ou recombinants (issus du génie génétique). Leur utilisation est de plus en plus fréquente mais leur prescription et leur interprétation ne sont pas toujours évidentes. Les AM

recombinants peuvent être produits en grande quantité, ils sont reproductibles stables et non glycosylés.

Le diagnostic de l'allergie alimentaire (AA) est avant tout clinique. Il repose sur l'existence de signes cliniques corrélés à l'ingestion d'un aliment. Le test diagnostique de référence est le test de provocation par voie orale (TPO) en double insu. Il n'est pas toujours réalisable et est potentiellement dangereux. On tiendra toujours compte de la positivité ou non des *prick-tests* en extrait ou avec l'aliment natif et du dosage des IgE spécifiques vis-à-vis de la source allergénique. En effet, de très nombreux constituants allergéniques ne sont pas encore connus ou disponibles en pratique courante.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : annebrouechabbert@wanadoo.fr (A. Chabbert-Broué).

Néanmoins, les AM sont utiles pour aider à différencier une AA d'une simple sensibilisation, pour évaluer la gravité potentielle de l'allergie, pour évaluer le risque de pérennisation de l'allergie et pour aider à la décision de réalisation ou non d'un test provocation par voie orale. Le dosage de ces allergènes n'est bien sûr utile que dans le cas des allergies IgE médiées. Les AM ne sont pas disponibles pour tous les aliments.

Actuellement, on ne peut réaliser lors d'un bilan biologique que cinq dosages d'IgE spécifiques alimentaires vis-à-vis de l'aliment source ou d'un allergène moléculaire.

1.1. Lait de vache

C'est une allergie très fréquente chez le nourrisson mais qui peut persister chez le grand enfant, voire chez l'adulte ; la plupart des patients sont sensibilisés vis-à-vis de la caséine, de la bêta-lactoglobuline ou de l'alpha-lactalbumine. Des allergies à d'autres protéines telles que le sérum albumine bovine ont été décrites. La présence d'une allergie à la caséine d'après Boyano [1], est un facteur de discrimination entre allergie persistante ou transitoire. Il montre aussi que les réactions allergiques accidentelles sévères surviennent chez des patients asthmatiques ayant des IgE spécifiques élevées contre le lait et la caséine. La caséine semble donc être le marqueur le plus intéressant dans le suivi et le pronostic des allergies alimentaires au lait de vache.

1.2. Arachide

C'est une allergie fréquente et potentiellement mortelle dont la symptomatologie clinique peut être très variable. Treize allergènes ont été décrits pour l'arachide mais seulement cinq sont à notre disposition en pratique médicale courante : les protéines de stockage que sont Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, la protéine PR10 betv1-like Ara h 8 et la LTP Ara h 9.

Pour Nicolaou [2] la présence d'IgE contre l'allergène Ara h 2 est prédictive d'une réaction allergique. Cela est aussi rapporté par Bienvenu [3] pour qui la positivité de l'allergène Ara h 2 est corrélée à l'existence d'une réaction allergique.

La recherche d'un seuil de positivité prédictif d'une réaction allergique a été étudiée. Pour Nicolaou [4], le seuil de 0,35 kU/L par la technique ImmunoCAP Phadia est lié à une sensibilité de 100 % et une spécificité de 96,1 %. Codreanu et al. [5] abaissent ce seuil à 0,23 kU/L avec une sensibilité de 93 % et une spécificité de 96 %.

La positivité conjointe d'Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3 est un critère de gravité de la réaction allergique à l'ingestion de cet aliment ; ainsi on pourra éviter un TPO à cet aliment si ces trois AM sont positifs.

La positivité seule d'Ara h 8 est un élément rassurant car cette PR10 n'est pas corrélée à un risque de réaction allergique grave. Il s'agit le plus souvent de patient pollinique ayant une allergie aux pollens de bouleau et un syndrome oral à l'ingestion de rosacées ou de noisette. La sensibilisation est le plus souvent asymptomatique ou bénigne.

La positivité vis-à-vis de la LTP de l'arachide Ara h 9 doit être considérée à part ; cette situation est retrouvée principalement chez des patients originaires du pourtour méditerranéen sensibilisés aux LTP de pêche ; mais cela ne doit pas empêcher la réalisation d'un TPO s'il n'y a pas de signes cliniques à l'ingestion d'autres fruits. Pour Moverare [6], la présence d'IgE vis-à-vis de la LTP de l'arachide n'est pas associée à des symptômes sévères.

1.3. Œuf

C'est l'AA la plus fréquente chez l'enfant. Elle est le plus souvent transitoire. Le blanc d'œuf est le plus souvent responsable de l'allergie à l'œuf, il contient de très nombreuses protéines. L'ovomucoïde, l'ovalbumine et la conalbumine sont considérés comme les plus allergisantes.

L'ovomucoïde semble être la protéine la plus intéressante : un taux sanguin bas vis-à-vis de l'ovomucoïde est associé à l'apparition d'une tolérance à l'œuf cuit d'après Hando [7]. Une concentration inférieure à 1kUA/L est associée à un risque bas de réaction à l'œuf cuit mais une réaction est toujours possible avec l'œuf cru. Cela a aussi été montré par Caubet [8] pour qui la présence d'IgE spécifique contre l'ovomucoïde a été identifiée comme un facteur de risque pour allergie persistante à cet aliment même sous forme cuite.

1.4. Blé

Cette allergie est moins fréquente mais pose-t-elle aussi des problèmes diagnostiques. Seule l'oméga 5 gliadine est disponible en dosage unitaire. La positivité des IgE vis-à-vis de l'oméga 5 gliadine est associée chez l'enfant à un risque d'AA au blé [9]. Chez l'adulte, la présence d'IgE vis-à-vis de l'oméga 5 gliadine est lié à un risque d'anaphylaxie alimentaire au blé induite par l'effort [10] ; un taux supérieur à 0,89 kU/L est corrélé à 97,5 % à un risque d'anaphylaxie induite par l'effort.

1.5. Fruits à coque

La noisette est un aliment dont l'allergénicité varie entre la forme crue et la forme grillée. Les AM ne sont disponibles que pour la PR10 Cor a 1 et la LTP Cor a 8. En cas d'AA avec la forme crue et grillée, on peut suspecter une allergie à Cor a 8 ou bien à une protéine de stockage qui ne peut être mesurée ; il s'agit alors souvent d'une allergie croisée avec l'arachide, le dosage d'Ara h 1 et Ara h 3 peut alors être utile avant de proposer un TPO à cet aliment. Le dosage de Cor a 9 est disponible dans le Cap Isac de Phadia.

Le dosage des AM pour les autres fruits à coque n'a pas pour l'instant d'intérêt majeur.

1.6. Crustacés

Les tropomyosines sont les allergènes majeurs des crustacés. Du fait d'une homologie de structure forte la positivité d'IgE

spécifiques, Pen a traduit l'existence d'une sensibilisation aux crustacés. Il peut exister une allergie croisée entre les différentes tropomyosines des crustacés, mollusques, anisakis et acariens (Der p 10).

1.7. Poisson

Cette AA est moins fréquente en France qu'en Espagne ou dans les pays scandinaves. L'allergène majeur des poissons est la parvalbumine, celle de la carpe Cyp c 1 et du cabillaud Gad c 1 sont commercialisés. Leur positivité ne signifie pas obligatoirement une AA clinique à tous les poissons car leur teneur en parvalbumine est très variable [11] et certains poissons comme le thon, l'espadon ou le maquereau peuvent être tolérés.

2. Conclusion

Ainsi, les AM sont des compléments indispensables dans certaines allergies alimentaires pour aider au diagnostic et à la décision thérapeutique ; cependant ils ne peuvent remplacer les *prick-tests* et le dosage des IgE spécifiques contre l'allergène source. La réalisation dans les cas de poly-allergie alimentaire d'une bio-puce permettra de nombreux dosages.

Déclaration d'intérêts

Dr A. Chabbert-Broué Phadia, ALK-Abello, Stallergènes ;
Dr A. Juchet Phadia, ALK-Abello, Stallergènes.

Références

- [1] Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Pedrosa M, Diaz-Pena JM, Qunice S. Accidental allergic reaction in children allergic to cow's milk proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:883–9.
- [2] Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, Simpson A, Winell H, Kerry G, et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(1):191–7 [e1-13].
- [3] Bienvenu J, Rouzair P, Bienvenu F. Les allergènes moléculaires évolution ou révolution dans le diagnostic de l'allergie. *Rev Fr Allergologie* 2011;51:186–91.
- [4] Nicolaou N, Murray C, Belgrave D, Poorafshar M, Simpson A, et al. Quantification of specific IgE to whole peanut extract and peanut components in prediction of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:684–6.
- [5] Codreanu F, Collignon O, Roitel O, Thouvenot B, Sauvage C, et al. A novel immunoassay using recombinant allergens simplifies peanut allergy diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;154:216–26.
- [6] Movérare R, Ahlstedt S, Bengtsson U, Borres MP, van Hage M, Poorafshar M, et al. Evaluation of IgE antibodies to recombinant peanut allergens in patients with reported reactions to peanut. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156(3) [Epub 2011 Jun 29].
- [7] Ando H, Movérare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, et al. Utility of ovomucoid specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:583–8.
- [8] Caubet JC, Kondo Y, Urisu A, Nowak-Węgrzyn A. Molecular diagnosis of egg allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11(3):210–5.
- [9] Ito K, Futamura M, Borres MP, Takaoka Y, Dahlstrom J, et al. IgE antibodies to omega 5 gliadine associate with immediate symptoms on oral wheat challenge in Japanese children. *Allergy* 2008;63:1536–42.
- [10] Matsuo H, Dahlström J, Takana A. Sensitivity and specificity of recombinant omega 5 gliadin specific IgE measurement for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 2008;63:233–6.
- [11] Van Do T, Elsayed S, Florvaag E, Hordvik I, Endresen C. Allergy to fish parvalbumins: studies on the cross-reactivity of allergens from 9 commonly consumed fish. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1314–20.