



Nouvelles perspectives dans le diagnostic de l'allergie à l'œuf

New perspectives in egg allergy diagnosis

A.H. Benhamou

Allergologie pédiatrique, hôpitaux universitaires de Genève, 6, rue Willy-Donzé, 1211 Genève 14, Suisse

Résumé

L'allergie à l'œuf est une des allergies plus fréquentes chez le petit enfant, avec des symptômes pouvant être sévères. Un diagnostic précis est indispensable, puisque le traitement repose encore sur le régime d'éviction qui est difficile à suivre. Un suivi régulier est également nécessaire, cette allergie ayant tendance à se résoudre avec le temps. Le *gold standard* pour le diagnostic reste le test de provocation orale. Cependant, l'étude des marqueurs biologiques s'affine un peu plus chaque année et les études récentes ont permis de mettre en évidence des profils de sensibilisation associés à une allergie persistante versus provisoire et une allergie à l'œuf cru uniquement versus allergie à toutes les formes d'œuf.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Diagnostic d'allergie ; Allergie alimentaire ; Œuf ; Tests in vitro ; IgE spécifiques

Abstract

Egg allergy is one of the most frequent food allergies in toddlers, with symptoms that can be severe. With a treatment based mainly on a difficulty to maintain eviction diet, a precise diagnosis is mandatory. Regular follow-up is also necessary, as resolution of this allergy is frequently observed after a few years. Diagnosis relies on history and allergy testing and oral provocation food challenge remains the gold standard. However, the study of biological markers is actually more precise and can help us to distinguish long lasting from transitory allergy and allergy to raw egg from allergy to raw and heated egg.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Allergy diagnosis; Food allergy; Egg; In vitro tests; Specific IgE

1. Introduction

L'allergie à l'œuf est une des allergies alimentaires les plus fréquentes chez le petit enfant, mais elle est également souvent surestimée. Dans les études où l'allergie est rapportée par les parents, on retrouve jusqu'à 7 % de prévalence d'allergie à l'œuf alors que ce nombre chute à 1,7 % lorsque l'allergie doit être confirmée par des tests de provocation orale [1]. Chez les enfants souffrant de dermatite atopique, l'allergie à l'œuf est particulièrement fréquente et représente deux tiers allergies alimentaires confirmées par test de provocation orale [2,3].

Sur le plan clinique, l'allergie à l'œuf se présente habituellement avec des réactions IgE-médiées incluant

urticaire, angio-œdème, symptômes gastro-intestinaux ou systémiques et parfois réaction anaphylactique avec possibilité d'anaphylaxie fatale [3,4]. Ces symptômes se produisent typiquement lors de la première ingestion d'œuf, pendant la première année de vie. L'allergie à l'œuf est également responsable de symptômes retardés avec mécanismes mixtes IgE- et non IgE-médiés comme dans la dermatite atopique, l'œsophagite allergique éosinophilique, la gastroentérite allergique éosinophilique. L'œuf a également été impliqué dans la proctocolite et l'entérocolite induites par les aliments, par mécanisme non IgE-médié [5,6].

L'anamnèse doit faire la différence entre une exposition symptomatique à de l'œuf cuisiné ou cru/mal cuit, l'allergénicité de l'œuf étant diminuée par la cuisson et l'effet matrice. Certains enfants sont donc allergiques à l'œuf cru uniquement et d'autres à l'œuf sous toutes ses formes, aussi bien cru que cuit [7–9].

Adresse e-mail : avigael.benhamou@hcuge.ch.

2. Composants de l'œuf

Le blanc est la principale source d'allergènes dans l'œuf. Il contient 23 glycoprotéines différentes, dont la plupart ont été identifiées et purifiées. Les allergènes majeurs sont l'ovomucoïde (Gal d 1), l'ovalbumine (Gal d 2), l'ovotransferrine (Gal d 3) et le lysozyme (Gal d 4) [10]. L'ovomucoïde représente environ 10 % du contenu protéique du blanc d'œuf et a fait la preuve de son allergénicité majeure, de sa stabilité à la chaleur et de sa résistance à la digestion.

3. Sensibilisation

La sensibilisation aux allergènes alimentaires se fait habituellement via la muqueuse digestive ou à travers une exposition cutanée, mais semble également pouvoir se faire via le placenta ou le lait maternel et possiblement par inhalation [11–13].

L'œuf est le principal allergène alimentaire auquel les enfants souffrant de dermatite atopique se sensibilisent, avec une prévalence de sensibilisation globale de 42 % [14]. C'est un marqueur d'atopie et un facteur de risque pour le développement de l'allergie aux arachides. De même, la sensibilisation à l'œuf est fortement associée au risque de développer ultérieurement des allergies respiratoires et de l'asthme [15,16].

Heureusement, de nombreux enfants sensibilisés précocement à l'œuf peuvent parfaitement en tolérer l'ingestion, surtout sous forme cuite et la découverte d'une sensibilisation au blanc d'œuf ne doit donc pas être confondue avec un diagnostic d'allergie à l'œuf. Tout particulièrement, un enfant qui tolère l'ingestion régulière d'œuf dans son alimentation n'est pas allergique, même s'il peut avoir des taux élevés d'IgE spécifiques à l'œuf. Une éviction ne doit surtout pas lui être prescrite, au risque qu'il perde sa tolérance et ne développe ensuite une réelle allergie.

4. Diagnostic

Comme toujours en allergologie, la clé du diagnostic repose sur l'anamnèse détaillée. Les tests biologiques permettent également d'orienter le diagnostic mais le test de provocation orale reste le *gold standard* [17]. Cependant, ces tests de provocation impliquent toujours un risque potentiel d'anaphylaxie et doivent donc être pratiqués dans un environnement adéquat et par des allergologues expérimentés. Ils sont onéreux et demandent un investissement en temps important, tant pour le médecin que pour le patient.

5. Tests cutanés

Les tests cutanés sont utiles pour le dépistage de la sensibilisation au blanc d'œuf. Chez les enfants souffrant de dermatite atopique qui sont très fréquemment sensibilisés, les tests cutanés montrent une excellente sensibilité et valeur prédictive négative pour le diagnostic de l'allergie à l'œuf, mais une mauvaise spécificité et valeur prédictive positive [18]. Ils

permettent donc d'exclure une allergie à l'œuf mais en cas de positivité, l'allergie ne peut être affirmée.

6. IgE spécifiques pour le blanc d'œuf in vitro

La mesure standardisée in vitro des IgE spécifiques pour le blanc d'œuf permet d'obtenir une analyse quantitative et une relation entre la quantité d'IgE spécifiques et la probabilité de réaction clinique a été clairement identifiée. Des valeurs de « cut-off » à partir duquel le patient a une forte probabilité de réagir ont été définies dans plusieurs études. Cependant, ces valeurs seuils varient entre 1,2 kU/l et 12,6 kU/l pour une valeur prédictive positive de 95 % en fonction de la population étudiée, de son degré d'atopie et de son âge (50). L'âge du patient est la principale variable, avec des seuils plus bas chez les petits enfants [19–23]. Par ailleurs, une étude propose d'associer la mesure de la taille de la papule du test cutané au dosage des IgE spécifiques [24].

Par ailleurs, une étude rétrospective a également montré que le taux d'IgE spécifiques était corrélé avec la sévérité de la réaction clinique pendant le test de provocation et ce taux peut donc également être une aide pour estimer le risque potentiel d'une réaction accidentelle [21].

L'allergie à l'œuf connaît souvent une bonne évolution avec une résolution spontanée en quelques années. L'âge d'apparition de la tolérance varie entre les études et une étude récente a démontré que l'allergie pouvait persister longtemps, avec une tolérance chez 37 % des enfants avant dix ans et 68 % à 16 ans, avec une tendance à la persistance de l'allergie chez les enfants avec les taux d'IgE les plus élevés [25]. La mesure répétée des IgE spécifiques pour le blanc d'œuf peut permettre de suivre l'évolution de l'allergie, puisque plus la diminution des IgE spécifiques est rapide et importante, plus grande est la chance que le patient ait perdu son allergie [26].

7. IgG spécifiques pour l'œuf

Les IgG4 alimentaires semblent être des anticorps produits de manière physiologique en réponse à l'exposition naturelle aux aliments et sont présents chez la plupart des sujets sains. Ils sont également détectables chez les patients allergiques, malgré des périodes d'éviction alimentaire prolongée. La présence des IgG4 aux aliments étant habituelle, leur dosage est inutile et n'est donc pas recommandé dans le diagnostic d'allergie alimentaire.

En allergologie respiratoire, il a été démontré que leur taux augmentait parallèlement à l'acquisition de tolérance pendant les immunothérapies, notamment lors d'immunothérapie pour les hyménoptères [27]. Par comparaison avec les allergies respiratoires, l'apport de la mesure du taux d'IgG4 dans le développement de la tolérance pour un aliment a été évalué dans quelques études, peu nombreuses. Les résultats sont contradictoires en ce qui concerne le lait de vache [28,29] et ne montrent pas d'utilité en ce qui concerne l'œuf [30]. Le dosage des IgG4 ne semble donc actuellement pas utile non plus pour le suivi des allergies alimentaires.

8. IgE spécifiques pour l'ovomucoïde

L'ovomucoïde est une protéine de 186 acides aminés arrangés en trois régions parallèles (Gal d 1.1, 1.2, and 1.3) contenant des épitopes bien distincts. C'est un allergène majeur de l'œuf et la mesure du taux d'IgE spécifiques est utile dans le diagnostic et le suivi de l'allergie. En effet, un taux élevé d'IgE spécifiques à l'ovomucoïde est associé à une allergie à l'œuf cru et cuit, alors que les patients avec taux bas ont souvent une tolérance à l'œuf cuit [8,31]. Par ailleurs, malgré une certaine résistance à la cuisson et l'oxydation chimique, la fixation des IgE spécifiques à l'ovomucoïde dénaturé est globalement diminuée par rapport à la forme native [32] et la fixation des IgE à l'ovomucoïde digérée par la pepsine est significativement plus élevée chez les patients avec allergie persistante [33]. La conformation des épitopes d'ovomucoïde joue également un rôle important dans l'allergie. En effet, les patients souffrant d'allergie persistante ont des IgE spécifiques qui reconnaissent les épitopes tant conformationnels (natifs) que linéaires (réduction-alkylation chimique) alors que les IgE spécifiques de patients en voie d'acquisition de tolérance ont tendance à ne reconnaître que les épitopes natifs [34].

9. Micro-puce d'allergènes

Les composants allergéniques purifiés, naturels ou recombinants, sont immobilisés sur une biopuce et fixent les anticorps du sérum du patient. Après lavage, les anticorps liés aux allergènes sont détectés par un anticorps anti-IgE fluorescent. Un scanner mesure alors l'intensité de la fluorescence, proportionnelle à la quantité d'IgE fixées et le résultat est converti en unités à partir d'un sérum étalon. Phadia propose actuellement de mesurer de manière semi-quantitative les IgE spécifiques contenus dans 20 µL de sérum via une biopuce contenant 103 allergènes différents (ISAC). Un des avantages de cette méthode est la possibilité de prélever une très petite quantité de sérum en capillaire, particulièrement chez les petits enfants et de tester de nombreux allergènes à la fois. Des études récentes ont retrouvé des performances similaires à la mesure des IgE spécifiques in vitro dans le diagnostic de l'allergie alimentaire en général et à l'œuf en particulier [35,36].

10. Conclusion

Les tests de provocation orale restent encore souvent indispensables au diagnostic de l'allergie à l'œuf. Les tests biologiques sont cependant de plus en plus précis, permettant actuellement de mettre en évidence des profils de sensibilisation aux allergènes et à de nombreux composants allergéniques. Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer la corrélation de ces profils de sensibilisation avec la clinique. Les tests biologiques sont également très utiles pour analyser l'évolution de l'allergie dans le temps et particulièrement l'apparition de tolérance.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(3):638–46.
- [2] Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29(1):91–6.
- [3] Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992;327(6):380–4.
- [4] Boyano Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Munoz FM, Garcia Sanchez G, Esteban MM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31(9):1464–9.
- [5] Sampson HA, Sicherer SH, Birnbaum AH. AGA technical review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disorders. American gastroenterological association. *Gastroenterology* 2001;120(4):1026–40.
- [6] Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics* 2003;111(4 Pt 1):829–35.
- [7] Eigenmann PA. Anaphylactic reactions to raw eggs after negative challenges with cooked eggs. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(3):587–8.
- [8] Urisu A, Ando H, Morita Y, Wada E, Yasaki T, Yamada K, et al. Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(2):171–6.
- [9] Des Roches A, Nguyen M, Paradis L, Primeau MN, Singer S. Tolerance to cooked egg in an egg allergic population. *Allergy* 2006;61(7):900–1.
- [10] Bernhisel-Broadbent J, Dintzis HM, Dintzis RZ, Sampson HA. Allergenicity and antigenicity of chicken egg ovomucoid (Gal d III) compared with ovalbumin (Gal d I) in children with egg allergy and in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93(6):1047–59.
- [11] Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003;348(11):977–85.
- [12] De Boissieu D, Dupont C. Natural course of sensitization to hen's egg in children not previously exposed to egg ingestion. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006;38(4):113–7.
- [13] Quirce S, Diez-Gomez ML, Eiras P, Cuevas M, Baz G, Losada E. Inhalant allergy to egg yolk and egg white proteins. *Clin Exp Allergy* 1998;28(4):478–85.
- [14] de Benedictis FM, Franceschini F, Hill D, Naspitz C, Simons FE, Wahn U, et al. The allergic sensitization in infants with atopic eczema from different countries. *Allergy* 2009;64(2):295–303.
- [15] Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, Lau S, et al. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(5):613–7.
- [16] Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5):720–5.
- [17] Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods-position paper from the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2004;59(7):690–7.
- [18] Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(4):444–51.
- [19] Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35(3):268–73.
- [20] Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Martin-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific

- IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(2):304–9.
- [21] Benhamou AH, Zamora SA, Eigenmann PA. Correlation between specific immunoglobulin E levels and the severity of reactions in egg allergic patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19(2):173–9.
- [22] Osterballe M, Bindslev-Jensen C. Threshold levels in food challenge and specific IgE in patients with egg allergy: is there a relationship? *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(1):196–201.
- [23] Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(5):891–6.
- [24] Knight AK, Shreffler WG, Sampson HA, Sicherer SH, Noone S, Mofidi S, et al. Skin prick test to egg white provides additional diagnostic utility to serum egg white-specific IgE antibody concentration in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(4):842–7.
- [25] Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(6):1413–7.
- [26] Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(2):387–91.
- [27] Wyss M, Scheitlin T, Stadler BM, Wuthrich B. Immunotherapy with aluminum hydroxide adsorbed insect venom extracts (Alutard SQ): immunologic and clinical results of a prospective study over 3 years. *Allergy* 1993;48(2):81–6.
- [28] Ruiter B, Knol EF, Van Neerven RJ, Garssen J, Bruijnzeel-Koomen CA, Knulst AC, et al. Maintenance of tolerance to cow's milk in atopic individuals is characterized by high levels of specific immunoglobulin G4. *Clin Exp Allergy* 2007;37(7):1103–10.
- [29] Shek LP, Bardina L, Castro R, Sampson HA, Beyer K. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE-mediated disorders. *Allergy* 2005;60(7):912–9.
- [30] Ahrens B, Lopes de Oliveira LC, Schulz G, Borres MP, Niggemann B, Wahn U, et al. The role of hen's egg-specific IgE, IgG and IgG4 in the diagnostic procedure of hen's egg allergy. *Allergy* 2010;65(12):1554–7.
- [31] Ando H, Moverare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borres MP, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(3):583–8.
- [32] Cooke SK, Sampson HA. Allergenic properties of ovomucoid in man. *J Immunol* 1997;159(4):2026–32.
- [33] Urisu A, Yamada K, Tokuda R, Ando H, Wada E, Kondo Y, et al. Clinical significance of IgE-binding activity to enzymatic digests of ovomucoid in the diagnosis and the prediction of the outgrowing of egg white hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;120(3):192–8.
- [34] Jarvinen KM, Beyer K, Vila L, Bardina L, Mishoe M, Sampson HA. Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy. *Allergy* 2007;62(7):758–65.
- [35] Ott H, Baron JM, Heise R, Ocklenburg C, Stanzel S, Merk HF, et al. Clinical usefulness of microarray-based IgE detection in children with suspected food allergy. *Allergy* 2008;63(11):1521–8.
- [36] D'Urbano LE, Pellegrino K, Artesani MC, Donnanno S, Luciano R, Riccardi C, et al. Performance of a component-based allergen-microarray in the diagnosis of cow's milk and hen's egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2010;40(10):1561–70.