



Comment se passer du test de provocation par voie orale en cas d'allergie alimentaire ?

How to do without the oral food challenge in case of food allergy?

F. Rancé

Service d'allergologie-pneumologie, pôle médico-chirurgical de pédiatrie, hôpital des Enfants,
330, avenue de Grande-Bretagne, TSA 70034, 31059 Toulouse cedex, France

Résumé

Le test de provocation par voie orale (TPO) représente le *gold standard* pour le diagnostic d'allergie alimentaire. Néanmoins, les techniques biologiques d'acquisition récente permettent de guider les indications des TPO. Il convient de respecter les contre-indications en suivant les règles de bonnes pratiques. Les techniques de dosage en « *microarray* » détectent les différents épitopes aux aliments qui peuvent différencier les allergies persistantes ou qui guérissent et donc la réalisation ou non d'un TPO. Le dosage des allergènes recombinants, disponible pour de nombreux aliments, est certainement l'acquisition la plus importante pour éviter le TPO aux aliments.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie alimentaire ; IgE spécifiques ; Allergènes recombinants ; Test de provocation par voie orale

Abstract

Oral food challenge (OFC) is the gold standard for the diagnostic work-up of food allergy. Nevertheless, the development of new biological technique could help to determine when OFC is indicated. Contra-indications should be respected following the rules of good practice. Peptide microarray detects IgE-binding epitopes in serum, which can distinguish persistent or outgrown food allergies indicating OFC. Recombinant allergens assays are available for many foods, and represent certainly the most important tools to avoid OFC.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Food allergy; Specific IgE assays; Recombinant allergens; Oral food challenge

1. Introduction

Le test de provocation par voie orale (TPO) en allergologie alimentaire représente l'étape le plus souvent incontournable pour poser le diagnostic d'allergie alimentaire avec certitude [1,2]. Néanmoins, ce test est dangereux. Il peut déclencher une réaction d'allergie sévère justifiant sa réalisation dans une structure spécialisée et habilitée à traiter un choc anaphylactique [2]. De plus, le TPO nécessite du temps ainsi que des moyens médicaux et paramédicaux spécifiques. On comprend aisément le développement de techniques de dépistage qui réduisent les indications des TPO tout en gardant des performances diagnostiques correctes d'allergie alimentaire.

L'allergie alimentaire est définie comme une perte de la tolérance immunologique à un allergène alimentaire [3]. Les difficultés diagnostiques dépendent des manifestations de l'allergie alimentaire et des aliments en cause : le diagnostic est facile quand il y a eu consommation d'un seul aliment qui a entraîné un choc anaphylactique (TPO inutile) ; il est plus difficile si l'aliment est « masqué » dans l'alimentation et est responsable d'une urticaire ou d'une dermatite atopique (TPO le plus souvent indispensable). Classiquement, l'exploration allergologique d'une allergie alimentaire IgE-dépendante comporte les tests cutanés, le dosage des IgE spécifiques et le TPO [2,4].

L'objectif de cette revue est de préciser les situations cliniques et paracliniques permettant de différer ou d'éviter le TPO.

Adresse e-mail : rance.f@chu-toulouse.fr.

2. Contre-indications du test de provocation par voie orale

Le TPO devrait être évité s'il existe un risque de réaction mettant en jeu le pronostic vital. Néanmoins, il n'existe pas de test *in vitro* et *in vivo* pris isolément qui soit prédictif de la sévérité d'une allergie. La taille des réactions cutanées et la valeur des IgE spécifiques ne sont pas corrélées avec la gravité de la réaction clinique.

Il convient de respecter les contre-indications absolues et relatives des TPO. Les principales contre-indications absolues du TPO sont les suivantes [2] :

- âge de réalisation inférieur à six mois ;
- maladie chronique en poussée ;
- exacerbation et/ou instabilité d'un asthme ;
- anaphylaxie récente à un aliment avec tests allergologiques concordants ;
- consentement non obtenu.

D'autres contre-indications sont à discuter en fonction du contexte clinique et de la justification d'un diagnostic précis avec, par exemple, identification de la dose qui déclenche la réaction. Il s'agit d'un traitement concomitant pouvant masquer ou retarder les réactions cliniques ou interférer avec le traitement de ces réactions (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêta-bloquants). La réalisation d'un TPO à un fruit ou un légume responsable d'un syndrome oral avec allergie pollinique associée pendant la saison de pollinisation de ce pollen peut être à l'origine d'une réaction sévère. Ce contexte est à discuter comme une contre-indication relative au TPO.

3. Valeurs seuils des IgE spécifiques et des tests cutanés

Le dosage des IgE spécifiques unitaires est une étape importante pour le diagnostic d'une allergie alimentaire, en association avec les tests cutanés.

3.1. Valeurs seuils des IgE spécifiques

Des valeurs seuils des IgE spécifiques ont été déterminées avec une valeur prédictive d'allergie de 95 % (c'est-à-dire de réaction clinique), pour le blanc d'œuf (≥ 7 kU/L) [5–9] et l'arachide (≥ 14 kU/L) [5,6,10]. En d'autres termes, au moins 95 % des enfants ayant des IgE sériques spécifiques anti-aliment supérieures à ces valeurs seuils mesurées par la technique uniCap (Phadia)[®] sont allergiques à l'aliment. Le diagnostic d'allergie alimentaire pourrait donc être porté sans avoir recours à un test de provocation [2]. En dessous des valeurs établies pour ces aliments, et pour les autres aliments que l'œuf et l'arachide, le diagnostic d'allergie fait appel au test de provocation.

Le suivi des concentrations des IgE spécifiques dans le temps est un outil important pour guider la date de réalisation d'un TPO à la recherche de la guérison. Le TPO est à considérer en cas de diminution d'environ 50 % de la concentration des

IgE spécifiques [11]. Les données récentes issues de l'analyse rétrospective de 42 enfants allergiques à l'œuf suggèrent qu'un TPO est indiqué dans le même objectif pour des valeurs d'IgE spécifiques blanc d'œuf inférieures ou égales à 1,52 kU/L entre les âges de 25 et 36 mois ; 1,35 kU/L entre 37 et 48 mois ou 2,59 kU/L entre 49 et 60 mois [12].

L'allergie à l'œuf de poule est considérée comme persistante pour des valeurs seuils d'IgE spécifiques dirigées contre le blanc d'œuf supérieures ou égales à 50 kU/L [13]. Le TPO est donc contre-indiqué. Il existe des situations cliniques qui font discuter la réalisation du TPO pour des valeurs d'IgE spécifiques blanc d'œuf comprises entre 7 et 50 kU/L. Un TPO pourrait être réalisé avec la forme cuite de l'œuf ou encore pour de petites doses pour autoriser la consommation de traces d'œuf. Aujourd'hui, les valeurs seuils isolées sont moins utilisées du fait de la mise à disposition des allergènes recombinants et de l'identification des épitopes aux aliments.

3.2. Valeurs seuils des tests cutanés

Les valeurs seuils des tests cutanés déterminés avec une valeur prédictive d'allergie de 95 % sont disponibles pour le blanc d'œuf et l'arachide [2,14,15]. Le TPO n'est pas nécessaire au diagnostic d'allergie à l'œuf pour un diamètre de la papule utilisant l'extrait commercial blanc d'œuf supérieur ou égal à 5 mm avant l'âge de deux ans et supérieur ou égal à 7 mm au-delà de cet âge. Pour l'arachide, le TPO est superflu avec une papule supérieure ou égale à 4 mm avant l'âge de deux ans et supérieure ou égale à 8 mm au-delà de deux ans.

Utilisant les extraits natifs, une papule supérieure ou égale à 15 mm, quel que soit l'aliment, dispense du TPO diagnostic [16].

3.3. Les limites des valeurs seuils

L'interprétation des valeurs seuils est limitée par la population étudiée (fréquence de l'allergie alimentaire variable selon les études), les objectifs (diagnostic, évaluation de la tolérance), les symptômes variés de l'allergie alimentaire et par l'âge de l'enfant. Elles ne sont donc pas extrapolables à tous les enfants. Les valeurs prédictives positives sont rarement de 100 %, ce qui soulève le problème des diagnostics abusifs d'allergie alimentaire. En cas de dermatite atopique, 11 % des authentiques allergies alimentaires prouvées par TPO en double insu chez un enfant atteint de dermatite atopique ont des *prick-tests* et des IgE négatives [17].

4. Dosage des IgE spécifiques dirigées contre un allergène spécifique (exemple de l'ovomucoïde)

Un aliment est composé de multiples allergènes. La mise à disposition récente de dosages pour différents allergènes composant un aliment pourrait permettre de réfuter la réalisation du TPO (Tableau 1).

Le dosage des IgE spécifiques dirigées contre l'ovomucoïde représente un outil pour définir la tolérance à l'œuf de poule.

Tableau 1
Utilisation de la biologie pour prédire la tolérance à l'œuf et éviter le TPO.

IgE-s (kU/L)	Blanc d'œuf	Ovomucoïde (kU/L)	Diagnostic
≥ 7			Allergie certaine (cru ou cuit)
≥ 50			Absence de guérison (cru et cuit)
		≥ 50	Allergie œuf cru et cuit
		> 11	Allergie œuf cuit ou cru
≥ 7	et	< 1	Allergie œuf cru

TPO : test de provocation par voie orale ; IgE-s : IgE spécifiques.

Des valeurs d'IgE anti-ovomucoïde supérieures à 11 kU/L sont associées à un risque élevé de réaction à l'œuf cuit et aussi l'œuf cru, contre-indiquant le TPO [18]. Des valeurs inférieures à 1 kU/L sont associées à un faible risque de réaction à l'œuf cuit, même si le patient réagit à l'œuf cru et indique un TPO à l'œuf cuit [18].

Dans un avenir proche, la mesure du rapport IgG4 sur IgE spécifiques de l'ovalbumine pourrait être un marqueur pour identifier les enfants sensibilisés capable de consommer l'œuf cuit et cru, indiquant un TPO [19].

5. Dosage des épitopes en technique *microarray*

Les nouvelles technologies en *microarray* demandent de petites quantités de sérum (20 µL) et dosent dans le même échantillon plusieurs allergènes de différents aliments [20]. Les résultats sont exprimés en unité digitale de fluorescence. Les premiers résultats sont encourageants pour l'œuf avec une sensibilité de 92 % et une spécificité de 97 % [19]. Cette technique identifie dix épitopes de l'œuf.

Dans l'exemple de l'allergie aux protéines du lait de vache, les formes persistantes d'allergie aux protéines du lait de vache reconnaissent statistiquement plus que les formes qui guérissent les α_{s1} -caséines, α_{s2} -caséines, β -caseines, et κ -caseines [21]. Le TPO est à éviter en cas d'identification des différents épitopes des caséines.

6. Utilisation d'une stratégie combinée

La stratégie combinée consiste à interpréter le dosage des IgE spécifiques en association avec les tests cutanés.

6.1. Arachide

En combinant les résultats des dosages d'IgE et des *prick-tests*, Rancé et al., utilisant un extrait naturel d'arachide, ont montré qu'un *prick-test* supérieur à 16 mm et des IgE spécifiques supérieures à 57 kUA/l étaient associés à un test de provocation positif avec une valeur prédictive positive de 100 % [16]. Le TPO est donc inutile pour le diagnostic d'allergie alimentaire à l'arachide.

6.2. Lait de vache

Une étude préliminaire réalisée chez 118 enfants allergiques aux protéines du lait de vache a démontré l'utilité de combiner

les tests cutanés au lait de vache extrait natif au dosage des IgE spécifiques dirigées contre la caséine [22]. Les résultats suggèrent une supériorité des IgE spécifiques anti-caséine par rapport aux autres IgE spécifiques du lait pour prédire l'allergie aux protéines de lait de vache et éviter le TPO [22].

6.3. Œuf

Dieguez et al. ont analysé rétrospectivement les résultats des tests cutanés et des IgE spécifiques au blanc d'œuf chez 157 enfants dont 100 avaient un TPO positif [23]. Le TPO diagnostique aurait pu être évité en présence d'un diamètre du *prick-test* supérieur à 7 mm associé à des concentrations d'IgE spécifiques supérieures à 1,3 kU/L [23]. L'utilisation des *prick-tests* au lysozyme et à l'ovotransferrine n'avait pas amélioré les capacités diagnostiques.

7. Dosage des allergènes recombinants

Le principal objectif du dosage des allergènes recombinants est d'améliorer le diagnostic sans recours au test de provocation. Les autres objectifs seraient de prédire la sévérité de l'allergie et de distinguer les formes persistantes d'allergie alimentaire ou qui guérissent [24].

Les faux positifs du dosage des IgE spécifiques liés à la présence de déterminants carbohydrates (CCD) sont éliminés avec le dosage des recombinants, qui non glycosylé, ne détecte pas les CCD.

7.1. Arachide

Le recombinant r Arah2 est très intéressant car il permet d'affirmer le diagnostic d'allergie à l'arachide (en association avec la positivité du dosage des IgE spécifiques arachide f13, et des tests cutanés). Il réfute donc le TPO diagnostique (Tableau 2). La sensibilité de r Arah2 est de 98 % [24]. La positivité des trois dosages des recombinants, r Arah1 (f422), r Arah2 (f423) et r Arah3 (f424) constituerait un critère de gravité de l'allergie à l'arachide. Plus la polysensibilisation aux trois allergènes est importante, plus le seuil qui déclenche la réaction allergique objectivée par le test de provocation est bas [24]. L'étude réalisée chez 94 allergiques à l'arachide a montré que 20 % étaient monosensibilisés pour r Arah2 et 60 % étaient polysensibilisés pour les trois allergènes recombinants.

Tableau 2
Utilisation des recombinants de l'arachide pour établir le diagnostic d'une allergie à l'arachide et éviter le TPO.

r Arah1	r Arah2	r Arah3	r Arah8	f13	Allergie à l'arachide
+	+	+	0	+	Allergie
0	+	0	0	+	Allergie
0	0	0	+	+	Allergie peu sévère (SOA)
0	0	0	+	+	Allergie croisée pollens
0	0	0	+	0	Pas d'allergie

TPO : test de provocation par voie orale ; r : recombinant ; Arah : *Arachis hypogea* ; f13 : IgE spécifiques dirigées contre l'arachide.

Le dosage du recombinant r Arah8 a un intérêt chez le patient qui présente une positivité des IgE spécifiques pour l'arachide (f13), mais dont les trois recombinants arachide (1, 2 et 3) sont négatifs. La positivité de r Arah8 traduirait une allergie peu sévère à l'arachide avec des symptômes à type de syndrome oral d'allergie. La négativité de r Arah8 devra faire rechercher une allergie croisée à la noisette.

7.2. Noisette

Il est décrit différents profils de réactivité clinique en fonction des résultats des recombinants noisette. Chez l'allergique à la noisette, la positivité du recombinant r Cor a1 traduit des signes peu sévères à type de syndrome oral d'allergie. En revanche, la positivité de r Cor a 8 est associée à un risque de réaction systémique [25] rendant inutile et dangereux le TPO. Enfin, la positivité des recombinants r Cor a 9 et Cor 11 traduit une réactivité croisée avec l'arachide [26]. Dans ce cas, le TPO est évité puisque l'allergie à la noisette est écartée.

7.3. Pêche

La positivité du recombinant r Prup3 est en faveur d'une allergie à la pêche avec un risque de réaction sévère contre-indiquant le TPO [27].

8. Conclusion

Les techniques biologiques actuelles représentent une aide importante pour éviter la réalisation de nombreux TPO. Toutefois, il existe des faux négatifs associés à d'authentiques allergies alimentaires. Le diagnostic d'allergie alimentaire débute par un interrogatoire minutieux suivi de la pratique des tests cutanés. La compétence en allergologie permettra d'orienter les indications des TPO à bon escient.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Rancé F, Deschildre A, Dutau G. Définition des termes utilisés en allergologie alimentaire chez l'enfant. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2008;48:73–90.
- [2] Rancé F, Deschildre A, Villard-Truc F, Gomez SA, Paty E, Santos C, et al. Oral food challenge in children: an expert review. Position paper of the section of Pediatrics of the French Society of Allergology and Clinical Immunology (SFAIC) and of the Pediatric Society of Pulmonology and Allergology (SP2A). *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41:35–49.
- [3] Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: Implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1344–50.
- [4] Rancé F, Fardeau MF. Les allergies alimentaires : Qui tester ? Que tester ? Comment tester ? *Rev fr Allergol Immunol Clin* 2002;42:810–3.
- [5] Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891–6.
- [6] 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;35:268–73.

- [7] Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Martin-Esteban M, Boyano Martinez T, Munoz FM, et al. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:304–9.
- [8] Rancé F, Fargeot-Espaliat A, Rittie J, Micheau P, Morelle K, Abbal M. Valeur diagnostique du dosage des IgE spécifiques dirigées contre le blanc d'œuf et le jaune d'œuf dans le diagnostic de l'allergie alimentaire à l'œuf de poule chez l'enfant. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43:369–72.
- [9] 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;31:1464–9.
- [10] Roberts G, Lack G. Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1291–6.
- [11] 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;114:387–91.
- [12] Montesinos E, Martorell A, Félix R, Carlos Cerdá J. Egg white specific IgE levels in serum as clinical reactivity predictors in the course of egg allergy follow-up. *Pediatr Allergy Immunol* 2010. (sous presse).
- [13] Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1413–7.
- [14] Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1220–6.
- [15] Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:435–41.
- [16] Rancé F, Abbal M, Lauwers-Cancès V. Improved screening for peanut allergy by combined use of skin prick tests and specific IgE assays. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:1027–33.
- [17] Niggemann B, Reibel S, Roehr CC, Felger D, Ziegert M, Sommerfeld C, et al. Predictors of positive food challenge outcome in non-IgE-mediated reactions to food in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1053–8.
- [18] Ando H, Movérare 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;122:583–8.
- [19] Benhamou AH, Caubet JC, Eigenmann PA, Nowak-Węgrzyn A, Marcos CP, Reche M, Urisu A. State of the art and new horizons in the diagnosis and management of egg allergy. *Allergy* 2010 (sous presse).
- [20] 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;63:1521–8.
- [21] Cerecedo I, Zamora J, Shreffler WG, Lin J, Bardina L, Dieguez MC, et al. Mapping of the IgE and IgG4 sequential epitopes of milk allergens with a peptide microarray-based immunoassay. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:589–95.
- [22] Martin-Blondel M, Jegu J, Lauwers-Cances V, Abbal M, Rancé F. Utilité du dosage des IgE spécifiques anti-caséine pour le diagnostic d'une allergie aux protéines du lait de vache chez l'enfant. *Rev Fr Allergol* 2009;49:302.
- [23] Diéguez MC, Cerecedo I, Muriel A, Zamora J, Abaira V, Camacho E, et al. Utility of diagnostic tests in the follow-up of egg-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1575–84.
- [24] Astier C, Morisset M, Roitel O, Codreanu F, Jacquenet S, Franck P, et al. Predictive value of skin prick tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:250–6.
- [25] Schocker F, Lüttkopf D, Scheurer S, Petersen A, Cisteró-Bahima A, Enrique E, et al. Recombinant lipid transfer protein Cor a 8 from hazelnut: a new tool for in vitro diagnosis of potentially severe hazelnut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:141–7.
- [26] Flinterman AE, Akkerdaas JH, Knulst AC, van Ree R, Pasmans SG. Hazelnut allergy: from pollen-associated mild allergy to severe anaphylactic reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:261–5.
- [27] Gamboa PM, Cáceres O, Antepara I, Sánchez-Monge R, Ahrazem O, Salcedo G, et al. Two different profiles of peach allergy in the north of Spain. *Allergy* 2007;62:408–14.