

Article original

Valeur diagnostique du dosage des IgE spécifiques dirigées contre le blanc et le jaune d'œuf dans le diagnostic de l'allergie alimentaire à l'œuf de poule chez l'enfant

Quantification of egg white- and yolk-specific IgE antibodies in children with egg allergy

F. Rancé ^{a,*}, A. Fargeot-Espaliat ^b, J.L. Rittié ^a, P. Micheau ^a, K. Morelle ^a, M. Abbal ^c

^a Allergologie–pneumologie, hôpital des enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, 31026 Toulouse cedex, France

^b Service de pédiatrie, centre hospitalier général, boulevard du Docteur-Vérilhac, 19100 Brive, France

^c Laboratoire d'immunologie, CHU Rangueil-Larrey, avenue Jean-Poulhes, 31403 Toulouse cedex, France

Reçu le 11 juillet 2003 ; accepté le 16 juillet 2003

Résumé

L'objectif de l'étude est de définir les valeurs d'IgE spécifiques pour confirmer le diagnostic d'allergie à l'œuf de poule avec une probabilité proche de 100 %. L'étude est conduite chez 185 enfants suspects d'allergie alimentaire vus consécutivement à l'hôpital des enfants de Toulouse. Un premier groupe est composé de 100 enfants dont l'allergie à l'œuf est prouvée par un test de provocation par voie orale positif. Ces enfants sont comparés à un deuxième groupe de 85 enfants non allergiques à l'œuf mais allergiques à un autre aliment, le plus souvent l'arachide. Tous les enfants ont bénéficié d'une exploration similaire : analyse clinique, prick test natif pour l'œuf de poule (blanc et jaune), dosage des IgE sériques spécifiques pour le blanc et le jaune d'œuf avec la technique Pharmacia Cap System, et test de provocation par voie orale. L'âge moyen des enfants est de 2,1 ans avec des extrêmes de 8 mois à 15 ans. Le diamètre moyen du prick test blanc d'œuf est de 11,3 mm (extrêmes 0 à 25 mm) pour le groupe 1 et de 5,5 mm pour le groupe 2, $p = 0,00001$. La médiane des IgE spécifiques du blanc d'œuf est plus élevée chez les allergiques à l'œuf (22,5 kUA/L vs 0,76, $p = 0,000001$), comme la médiane des IgE jaune d'œuf (6 kUA/L vs 0,35, $p = 0,0001$). Une concentration d'IgE blanc d'œuf supérieure ou égale à 7,5 kUA/L est associée à une valeur prédictive positive de 100 % (valeur prédictive négative 68 %). Une concentration d'IgE jaune d'œuf supérieure ou égale à 5,5 kUA/L est associée à une valeur prédictive positive de 100 % (valeur prédictive négative 52 %).

Conclusion. – Notre étude objective une meilleure sensibilité des IgE blanc d'œuf et une meilleure spécificité des IgE jaune d'œuf. Les deux mesures sont utiles pour le diagnostic de l'allergie à l'œuf de poule chez l'enfant. Des IgE blanc d'œuf supérieures ou égales à 7,5 kUA/L et des IgE jaune d'œuf supérieures ou égales à 5,5 kUA/L permettent de porter le diagnostic d'allergie à l'œuf avec une probabilité proche de 100 %.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The aim of this study was to define levels of egg white- and yolk-specific IgE antibodies that would confirm the diagnosis of egg allergy with a positive predictive value (PPV) of 100%. The study was carried out on 185 children with suspected food allergy recruited consecutively at the Children's Hospital. One group included 100 children with a positive hen's egg oral food challenge (OFC) test. They were compared with 85 children with peanut allergy but not egg allergy (negative egg OFC). We analyzed the children's clinical symptoms, family history of atopic diseases, skin prick test results (SPT) with raw egg white and yolk, serum samples for specific IgE antibodies to egg white and yolk using the Pharmacia Cap system FEIA method, open controlled challenge tests with whole raw egg or double-blind controlled food challenges with peanut. Median age was 2.1 years (range 0.8–15 years). The median skin reaction to the egg extract was 11.3 mm (range 0–25 mm) in the first group and 5.5 mm in the second ($P = 0.00001$). We found a higher level of egg white-specific IgE antibodies in the egg allergy group (22.5 vs.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : rance.f@chu-toulouse.fr (F. Rancé).

0.76 kUA/l, $P = 0.000001$) and also a higher level of yolk-specific IgE antibodies (6 vs. 0.35 kUA/l, $P = 0.0001$). For the egg white antibodies, a threshold value equal to or greater than 7.5 kUA/l resulted in a PPV of 100% and a negative predictive value (NPV) of 68%. For the yolk-specific antibodies, a threshold value equal to or greater than 5.5 kUA/l resulted in a PPV of 100% and a NPV of 52%.

Conclusion. – Our study demonstrated better sensitivity for egg white-specific IgE antibodies and better specificity for egg yolk-specific IgE antibodies. Both measurements are useful for the diagnosis of egg allergy in children. In addition, with an egg white-specific IgE antibody level equal to or greater than 7.5 kUA/l and a yolk-specific IgE antibody level equal to or greater than 5.5 kUA/l, the patient can be said to be egg-allergic with nearly 100% certainty.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie alimentaire ; Œuf de poule ; Enfant ; IgE spécifiques ; Test de provocation par voie orale

Keywords: Food allergy; Hen's egg allergy; Children; Specific IgE antibodies; Oral food challenge

L'allergie à l'œuf de poule est la principale allergie alimentaire chez l'enfant âgé de moins de trois ans [1,2]. Nous disposons de peu d'études relatives aux performances diagnostiques des IgE spécifiques dans le diagnostic de l'allergie à l'œuf de poule [3–5]. L'objectif de l'étude est de définir les concentrations d'IgE spécifiques dirigées contre le blanc et le jaune d'œuf pour confirmer le diagnostic d'allergie à l'œuf de poule avec une valeur prédictive positive de 100 %, soit une certitude diagnostique proche de 100 %.

1. Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude consécutive réalisée chez 185 enfants atteints d'allergies alimentaires. Le premier groupe est constitué de 100 enfants allergiques à l'œuf de poule. Le diagnostic a été porté sur la positivité du test de provocation par voie orale. Le second groupe comporte 85 autres enfants allergiques à un autre aliment que l'œuf, le plus souvent allergiques à l'arachide. Le diagnostic d'allergie alimentaire est confirmé par un test de provocation par voie orale en double aveugle. Dans ce dernier groupe, une allergie à l'œuf de poule est exclue soit sur un test de provocation par voie orale négatif, soit du fait d'une consommation régulière de l'œuf sans manifestations d'allergie immédiate ou retardée, qu'il s'agisse de la forme cuite ou crue de l'œuf de poule.

Tous les enfants ont bénéficié de tests cutanés pour le blanc et le jaune d'œuf utilisant l'extrait natif avec la technique du prick + prick [6,7]. D'autres tests cutanés ont été systématiquement réalisés : *D. pteronyssinus*, *Alternaria*, épithélia de chat, épithélia de chien, arachide. D'autres tests cutanés ont été effectués en fonction de l'orientation clinique. Le prick test était considéré positif pour un diamètre d'induration supérieur ou égal à 3 mm et supérieur à 50 % du témoin positif (histamine 10 mg/ml). Le témoin négatif permettait d'exclure un dermographisme.

Le dosage des IgE spécifiques a été effectué par la technique Cap System FEIA, Pharmacia & Upjohn Diagnostics. La limite de détection des IgE spécifiques est de 0,35 kUA/L.

Le test de provocation par voie orale a été réalisé selon une méthode en simple aveugle pour l'œuf entier cru et en double aveugle pour l'arachide [8]. Les doses sont augmentées toutes les 30 min en l'absence de réaction, avec une dose initiale

de 1 mg et une dernière dose de 20 g en l'absence de réaction aux doses antérieures. Le test est poursuivi 24 heures plus tard par la prise d'une dose normale de l'aliment en ouvert lorsque le test était réalisé en double aveugle.

L'analyse statistique a utilisé le test de Student. Les données qualitatives ont été analysées à l'aide d'un test de probabilité exacte de Fisher. Les données quantitatives ont été présentées par leur moyenne plus ou moins un écart-type et comparées entre elles par le test de Bartlett (test de l'homogénéité des variances) avec recherche des différences deux à deux par la méthode des contrastes. Elles seront analysées en séries appariées par la méthode des couples. L'étude de corrélation entre les variables IgE blanc d'œuf et jaune d'œuf a été réalisée par le calcul du coefficient de corrélation par le test d'existence d'une liaison selon l'hypothèse de normalité avec un intervalle de confiance de 95 %. Les courbes ROC ont été établies pour ces deux variables permettant de déterminer la sensibilité, la spécificité, l'indice de Younden. Nous avons également estimé empiriquement la valeur prédictive positive de 100 % pour chacune de ces variables. Pour l'ensemble des tests statistiques utilisés, le seuil de significativité a été fixé à $p \leq 0,05$.

2. Résultats

La population étudiée comporte 185 enfants âgés en moyenne de 2,1 ans avec des extrêmes allant de 8 mois à 15 ans. Le sex-ratio masculin/féminin est de 2,2. Une atopie familiale est relevée chez 149 enfants, soit 80,5 % des cas.

Les symptômes ayant conduit à suspecter l'allergie alimentaire sont cutanés dans 89 % des cas, respiratoires dans 8 % des cas, digestifs dans 1 % des cas. Un choc anaphylactique est relevé dans 2 % des observations. Il n'est pas observé de différence statistique significative entre les deux groupes pour les symptômes initiaux.

Les résultats des tests allergologiques pour les deux groupes sont résumés dans le [Tableau 1](#). Comme attendu, la médiane des prick tests blanc d'œuf, des IgE blanc et jaune d'œuf, est significativement plus élevée chez les enfants allergiques à l'œuf.

La courbe ROC pour les IgE blanc et jaune d'œuf dans le diagnostic de l'allergie alimentaire à l'œuf de poule en com-

Tableau 1
Résultats des tests allergologiques chez 100 enfants allergiques à l'œuf de poule (groupe 1) et 85 autres enfants non allergiques à l'œuf (groupe 2)

	Groupe 1	Groupe 2	p
Nombre	100	85	
Médiane du prick test blanc d'œuf	11,3 mm	5,5 mm	0,001
Médiane des IgE (kU _A /L) blanc d'œuf	22,5	0,76	0,001
Médiane des IgE (kU _A /L) jaune d'œuf	6	0,35	0,001

paraïson avec les enfants non allergiques à cet aliment est présentée dans la Fig. 1. L'aire sous la courbe est de $0,941 \pm 0,012$ pour les IgE blanc d'œuf. Elle se situe à $0,906 \pm 0,023$ pour les IgE jaune d'œuf. Le dosage des IgE blanc d'œuf est plus sensible que celui des IgE jaune d'œuf : à la concentration de 1,51 kU_A/L, la sensibilité des IgE blanc d'œuf est de 0,9 et l'indice de Younden à 0,765. En revanche, le dosage des IgE jaune d'œuf est plus spécifique : à la concentration de 0,46 kU_A/L, la spécificité des IgE jaune d'œuf est de 0,906 et l'indice de Younden à 0,766.

La concentration d'IgE spécifiques qui permet d'obtenir une valeur prédictive positive de 100 % est de 7,5 kUA/L pour le blanc d'œuf (valeur prédictive négative 68 %) et de 5,5 kUA/L pour le jaune d'œuf (valeur prédictive négative 52 %). Les performances diagnostiques des IgE spécifiques sont précisées dans le Tableau 2. La sévérité des signes cliniques, évocateurs de l'allergie alimentaire ou déclenchés par le test de provocation par voie orale, n'est pas statistiquement corrélée avec la concentration des IgE spécifiques.

Le test de provocation par voie orale à l'œuf de poule a été positif chez 100 enfants avec une dose cumulée réactogène (DCR) moyenne de $3899,7 \pm 4886,8$ mg. La DCR est inférieure à 6 mg chez deux enfants ; elle est comprise entre 6 et 766 mg pour 36 enfants ; entre 766 et 2866 mg pour 57 en-

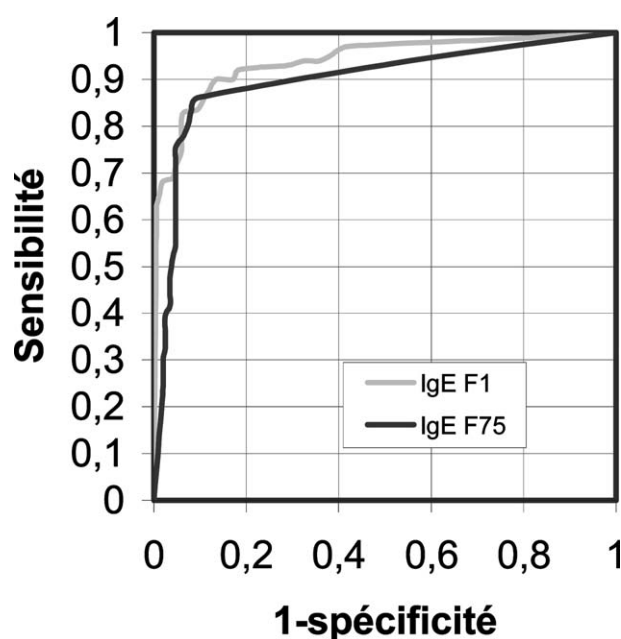


Fig. 1. Comparaison des courbes ROC pour les IgE spécifiques blanc (F1) et jaune d'œuf (F75) dans le diagnostic de l'allergie alimentaire à l'œuf de poule chez 100 enfants allergiques à l'œuf prouvés et 85 autres enfants non allergiques à cet aliment.

Tableau 2
Performances diagnostiques des IgE spécifiques blanc et jaune d'œuf chez 100 enfants allergiques à l'œuf prouvés et 85 autres enfants non allergiques à cet aliment

IgE	blanc d'œuf	jaune d'œuf
kU _A /L	7,5	5,5
VPP (%)	100	100
VPN (%)	68	52
Sensibilité (%)	63	24
Spécificité (%)	99	99

VPP, valeur prédictive positive ; VPN, valeur prédictive négative

fants et cinq enfants ont réagi pour des doses comprises entre 2866 et 8766 mg.

3. Discussion

L'allergie à l'œuf de poule correspond à la principale allergie alimentaire de l'enfant âgé de moins de trois ans. La prévalence de l'allergie alimentaire à l'œuf de poule est estimée entre 1,6 et 2,4 % [2,9]. Le blanc d'œuf est le plus allergisant. L'ovomucoïde (Gal d 3) fait partie des allergènes majeurs du blanc d'œuf et constitue la protéine la plus allergisante et la plus stable à la chaleur [10,11].

Le test de provocation par voie orale représente le test de référence pour authentifier le diagnostic d'allergie alimentaire. Néanmoins, les tests de dépistage, tests cutanés et dosage des IgE spécifiques, pourraient limiter les indications des tests de provocation par voie orale. L'information donnée sous la forme d'une probabilité d'être allergique guide la poursuite des investigations allergologiques. En prenant en considération les intervalles de confiance, une probabilité d'être allergique proche de 100 % définie par les tests de dépistage ne rend pas nécessaire la réalisation d'un test de provocation par voie orale.

Dans une population à risque, Sporik et al. ont déterminé un diamètre moyen du prick test œuf à 7 mm associée à une spécificité de 100 % [12]. À cette valeur, tous les enfants étaient allergiques à l'œuf, sur la preuve d'un test de provocation orale. Néanmoins, un prick test négatif ne permettait pas d'éliminer formellement une allergie à l'œuf [12]. Notre étude relève un diamètre moyen d'induration du prick test blanc d'œuf natif à 11,3 mm chez les vrais allergiques à l'œuf avec une différence significative chez les non allergiques.

Le dosage des IgE spécifiques est standardisé [13]. Chez 100 enfants suspects d'allergie alimentaire présentant majoritairement une dermatite atopique, Sampson et Ho ont défini une valeur seuil des IgE spécifiques blanc d'œuf à 6 kU_A/L associée à une valeur prédictive positive de 96 % [14]. Ce qui revient à dire que 96 % des enfants qui ont des IgE blanc d'œuf à 6 kU_A/L (et au-delà) ont un test de provocation par voie orale positif. L'étude plus récente et prospective est conduite chez 75 enfants allergiques à l'œuf [3]. Le diagnostic d'allergie à l'œuf est porté sur la positivité d'un test de provocation par voie orale en double aveugle chez 25 enfants, sur une histoire clinique évocatrice chez 30 enfants et sur une histoire dite hautement suggestive pour 20 autres enfants. À

la valeur seuil de 7 kU_A/L, la sensibilité est de 61 %, la spécificité de 95 %, la valeur prédictive positive de 98 % et la valeur prédictive négative de 38 %. Ainsi, pour des valeurs d'IgE blanc d'œuf à 7 kU_A/L (et au-delà), l'enfant est défini allergique à l'œuf et le test de provocation par voie orale n'est pas nécessaire. Sampson recommande une réintroduction de l'œuf à domicile pour des valeurs inférieures à 0,35 kU_A/L, en l'absence de réaction clinique connue [3].

Nos résultats sont comparables en obtenant une valeur prédictive positive de 100 % à la concentration de 7,5 kU_A/L pour les IgE blanc d'œuf. De plus, nous avons montré l'utilité du dosage des IgE spécifiques du blanc d'œuf et également du jaune d'œuf dans le diagnostic de l'allergie alimentaire à l'œuf de poule. Le dosage des IgE blanc d'œuf, plus sensible, dépiste mieux les allergiques alors que le dosage des IgE jaune d'œuf confirme plus spécifiquement l'allergie. Enfin, nous n'avons pas enregistré de corrélation significative entre le taux des IgE spécifiques et la gravité des symptômes cliniques.

Boyano Martinez et al. précisent les concentrations d'IgE spécifiques en fonction de l'âge [15]. Chez l'enfant âgé de moins de 2 ans, une histoire de réaction immédiate à l'ingestion d'œuf et un taux d'IgE spécifiques blanc d'œuf supérieur ou égal à 0,35 kU_A/L dispensent d'un test de provocation orale (valeur prédictive positive de 94 %) [5]. Les mêmes auteurs observent que les enfants qui guérissent de leur allergie alimentaire à l'œuf de poule ont une taille du prick test inférieure à 6 mm, présentent des symptômes plutôt cutanés après l'ingestion d'œuf et ont des IgE spécifiques inférieures à 1,98 kU_A/L [15].

4. Conclusion

Notre étude objective une meilleure sensibilité des IgE dirigées contre le blanc d'œuf et une meilleure spécificité des IgE contre le jaune d'œuf. Les deux mesures sont utiles pour le diagnostic de l'allergie à l'œuf de poule chez l'enfant. En définitive, des IgE blanc d'œuf supérieures ou égales à 7,5 kU_A/L et des IgE jaune d'œuf supérieures ou égales à 5,5 kU_A/L permettent d'affirmer le diagnostic d'allergie à l'œuf de poule avec une certitude proche de 100 %. La valeur des IgE spécifiques n'est pas corrélée avec la sévérité des

signes cliniques de l'allergie. Le suivi de ces enfants permettra d'identifier les facteurs pronostiques de l'allergie alimentaire à l'œuf chez l'enfant.

Références

- [1] Rancé F, Kanny G, Dutau G, Moneret-Vautrin DA. Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:33–8.
- [2] Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. *Allergy* 2001;56:403–11.
- [3] Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *Food and drug reactions and anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891–6.
- [4] Dannaeus A, Unganus M. A follow-up study of children with food allergy. Clinical course in relation to serum IgE and IgG antibody levels to milk, egg, and fish. *Clin Allergy* 1981;11:533–9.
- [5] Boyano Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Martin-Esteban M. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1464–9.
- [6] Rancé F, Juchet A, Brémont F, Dutau G. Correlation between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy* 1997;52:1031–5.
- [7] Dreborg S, Foucard T. Allergy to apple, carrot and potato in children with birch pollen allergy. *Allergy* 1983;38:167–72.
- [8] Rancé F, Abbal M, Lauwers-Cancès V. Improved screening for peanut allergy by the combined use of skin prick tests and specific IgE assays. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:1027–33.
- [9] Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Arshad SH. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:162–7.
- [10] Urisu A, Ando H, Morita Y, Wada E, Yasak T, Yasaki T, et al. Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:171–6.
- [11] Yunginger JW. Classical food allergens. *Allergy Proc* 1990;11:7–9.
- [12] Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenge to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1540–6.
- [13] Yunginger JW, Ahlstedt S, Eggleston PA, Hamburger HA, Nelson HS, Ownby DR, et al. Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(6 Pt 1):1077–84.
- [14] Sampson HA, Ho D. Relationship between food-specific IgE concentration and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:444–51.
- [15] 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;110:304–9.