

Phénotypes de l'allergie alimentaire et de la dermatite atopique vus par l'allergie moléculaire : les leçons des cohortes du monde

Amandine Divaret-Chauveau ^{*1,2,3}, Flore Amat ^{4,5,6}

¹Unité d'allergologie pédiatrique, Hôpital d'enfants, CHRU de Nancy, Vandoeuvre les Nancy, France

²EA 3450 DevAH, Faculté de Médecine, Université de Lorraine, Vandoeuvre les Nancy, France

³UMR 6249 Chrono-Environnement, Université de Bourgogne Franche Comté, Besançon, France

⁴Service d'Allergologie, Hôpital d'Enfants Armand Trousseau, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

⁵UPMC Univ Paris 06, Sorbonne Universités, Paris, France

⁶Equipe EPAR, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, UMR_S1136, INSERM, Paris, France

*Auteur correspondant :

Amandine Divaret-Chauveau

Unité d'allergologie pédiatrique,

Hôpital d'enfants, CHRU de Nancy,

Rue du Morvan,

54511 Vandoeuvre les Nancy

a.chauveau@chru-nancy.fr

Tél : 0383155230 / Fax : 0383154686

Mots clés : allergie alimentaire, dermatite atopique, IgE, recombinant, cohorte

Title: Food allergy and atopic dermatitis phenotypes according to molecular allergology: lessons from cohort around the world

Key words: food allergy, atopic dermatitis, IgE, recombinants, cohort

Depuis la fin des années 80, l'apparition de l'allergologie moléculaire a révolutionné la prise en charge des maladies allergiques. Permettant de détecter la sensibilisation à une protéine recombinante et non plus à l'allergène dans son intégralité, l'allergologie moléculaire nous permet d'avancer vers une médecine de précision : affiner le diagnostic, connaître les risques de réaction sévère et de persistance de la maladie atopique et ainsi différencier plusieurs phénotypes pour adapter la prise en charge aux caractéristiques clinico-biologiques de nos patients.

Allergies alimentaires

1. Valeur diagnostique

Les taux d'IgE spécifiques rAra h 2 et h 6 sont connus pour être les meilleurs prédicteurs de l'allergie à l'arachide. Au sein de la cohorte EuroPrevall, rAra h2 était le seul allergène majeur chez les 68 patients allergiques à l'arachide et la sensibilisation à rAra h1 et h 2 étaient retrouvée exclusivement en cas d'allergie à l'arachide à début précoce [1].

En 2017, une revue systématique rapporte les meilleures valeurs diagnostiques avec nBos d 4 pour le lait de vache, nGal d 1 pour l'œuf, rAra h 6 pour l'arachide, rCor a 14 pour la noisette et Lit v 1 pour la crevette.

Tout récemment, l'étude NUT-CRACKER a évalué la valeur diagnostique des recombinants de la noix chez 76 patients sensibilisés à la noix. Des taux d'IgE spécifiques rJug r 1 ou r 4 supérieurs à 0,35kU/L étaient la meilleure méthode diagnostique pour identifier les patients allergiques à la noix (61/76) et la sensibilisation à rJug r 4 permettait de différencier les patients allergiques uniquement à la noix de ceux allergiques à la noix et à la noix de Pécan (49/61).

Concernant l'allergie aux rosacés médiée par rBet v 1, une étude autrichienne a montré que les IgE spécifiques rCor a 1, rMal d 1 and rPru p 1 ne permettaient pas de différencier les patients tolérants des patients allergiques.

2. Marqueur de sévérité des réactions allergiques

Concernant le lait de vache, une cohorte danoise de 78 enfants a mis en évidence une corrélation significative entre les taux d'IgE spécifiques caséine et la sévérité de la réaction allergique.

Au sein d'une cohorte polonaise de 271 enfants hospitalisés pour anaphylaxie alimentaire, les allergènes recombinants les plus souvent en cause ont été identifiés par puce ImmunoCAP-ISAC et par le dosage des IgE spécifiques rAna o 3 et rCor a 14 [2]. Les composants

allergéniques les plus souvent en cause dans les réactions systémiques étaient nGal d 1 pour l'œuf, suivi de rAra h 2 pour l'arachide, rGad c 1 pour le poisson, nBos d 8 pour le lait de vache. Les composants allergéniques les plus souvent en cause dans les réactions anaphylactiques sévères étaient rAna o 3 suivi par rAra h 2 puis nBos d 8. Dans une analyse multivariée, les composants allergéniques prédictors de réactions anaphylactiques sévères étaient rAna o 3, rTri a 19 et nCor a 9.

Au sein de la cohorte EuroPrevall [3], le sérum de 423 patients allergiques à la noisette (dont 12,5% d'enfants) a pu faire l'objet d'analyse moléculaire pour Cor a 1, 2, 8, 9, 11 12 et 14. La sensibilisation aux protéines de stockage nCor a 9 et rCor a 14 était significativement associée aux symptômes sévères tandis qu'une sensibilisation à rCor a 1 et a 2 était négativement associée à la sévérité des symptômes. Bien que la majorité des patients sensibilisés à rCor a 1 ait présenté des symptômes légers, environ 13% ont présenté des symptômes sévères dont 63% étaient mono-sensibilisés à rCor a 1. Un modèle multivarié combinant la dermatite atopique, l'allergie aux pollens et les IgE spécifiques rCor a 14 et noix était le modèle donnant la meilleure valeur prédictive de sévérité de la réaction allergique à la noisette.

Concernant l'allergie à la pomme, une cohorte européenne a mis en évidence une association significative entre sensibilisation à rMal d 3 (plus souvent retrouvée en Espagne) et les réactions allergiques sévères tandis que rMal d 1 était associé aux réactions locales.

3. Valeur pronostique

Dans une cohorte d'enfants ayant une allergie aux protéines de lait de vache persistante après l'âge de 5 ans, les taux d'IgE spécifiques caséine, alpha-lactalbumine et bêta-lactoglobuline étaient associés à un taux d'échec d'immunothérapie orale plus important.

Concernant l'œuf, quelques études rapportent une association entre taux IgE spécifiques nGal d 1 élevé et persistance de l'allergie au blanc d'œuf. Plus récemment, au sein de la cohorte australienne HealthNut, Dang et al. rapportent une augmentation du risque d'allergie à l'œuf persistante à l'âge de 4 ans par 2,5 en cas de sensibilisation à nGal d 1 à l'âge d'1 an et par plus de 4 en cas de polysensibilisation à Gal d 1, 2, 3 et 5 [4].

Concernant l'arachide, la cohorte suédoise BAMSE [5] a permis de mettre en évidence deux phénotypes d'enfants sensibilisés à l'arachide : un premier phénotype avec une sensibilisation à rAra h 2 dès l'âge de 4 ans, un risque important de réaction systémique à l'arachide et une

allergie persistante ; un deuxième phénotype, plus tardif, avec sensibilisation à rAra h 8 et des réactions non systémiques (syndrome oral) après ingestion d'arachide. Une sensibilisation à rAra h 2 ou une polysensibilisation aux protéines de stockage à l'âge de 4 ans permettait de mieux prédire le risque d'allergie à l'arachide à l'adolescence que les IgE spécifiques arachide. Plus récemment, la cohorte COFAR2 a confirmé ces données chez des nourrissons âgés de 3 à 15 mois allergiques au lait ou à l'œuf : une sensibilisation à rAra h 2 dans la petite enfance était le facteur de risque le plus important d'allergie à l'arachide à l'âge de 7 ans [6].

Dermatite atopique (DA)

Alors que la sensibilisation à *Malassezia furfur* est connue pour être associée au risque de DA, la plupart des études qui se sont intéressées aux composants allergéniques dans la DA ont évalué leur valeur en tant que marqueur de sévérité.

Au sein d'une cohorte suédoise de près de 200 adultes avec DA, la sensibilisation aux composants allergéniques du chat (rFel d 1 et/ou d 4) et des acariens était associée à la sévérité de la DA [7]. Les résultats étaient similaires pour la sensibilisation à rBet v 1 et nArt v 1 alors que la sensibilisation aux composants allergéniques de la phléole et du chien était moins fréquente en cas de DA sévère.

Au sein d'une cohorte italienne de près de 2000 patients atopiques, rOle e 9 and rAsp f 6 étaient les composants allergéniques les plus fortement associés à la DA chez l'adulte et permettaient de différencier les formes modérées des formes sévères [8]. Environ 60% des adultes avec une DA sévère étaient sensibilisés à rPru p 3. Chez l'enfant, nGal d 1 était le composant allergénique le plus fortement associé à la DA sévère, suivi par rJug r 1, rAra h 2, nGly m 6 et nCor a 9.

Conclusion

Selon les allergènes considérés, l'allergologie moléculaire permet d'évaluer le risque de réactions allergiques sévères, de prédire le risque de persistance de l'allergie à long terme ou encore de différencier les DA sévères des DA modérées. Les cohortes de naissance les plus récentes devraient nous apporter encore plus de précision sur l'apport de l'allergologie moléculaire dans la caractérisation des différents phénotypes d'allergie.

Références

- [1] Ballmer-Weber BK, Lidholm J, Fernández-Rivas M, Seneviratne S, Hanschmann KM, Vogel L, et al. IgE recognition patterns in peanut allergy are age dependent: perspectives of the EuroPrevall study. *Allergy* 2015;70:391–407.
- [2] Blazowski L, Majak P, Kurzawa R, Kuna P, Jerzynska J. Food allergy endotype with high risk of severe anaphylaxis in children-Monosensitization to cashew 2S albumin Ana o 3. *Allergy* 2019;74:1945–55.
- [3] Datema MR, van Ree R, Asero R, Barreales L, Belohlavkova S, de Blay F, et al. Component-resolved diagnosis and beyond: Multivariable regression models to predict severity of hazelnut allergy. *Allergy* 2018;73:549–59.
- [4] Dang TD, Peters RL, Koplin JJ, Dharmage SC, Gurrin LC, Ponsonby A-L, et al. Egg allergen specific IgE diversity predicts resolution of egg allergy in the population cohort HealthNuts. *Allergy* 2019;74:318–26.
- [5] Asarnoj A, Hamsten C, Lupinek C, Melén E, Andersson N, Anto JM, et al. Prediction of peanut allergy in adolescence by early childhood storage protein-specific IgE signatures: The BAMSE population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:587-590.e7.
- [6] Sicherer SH, Wood RA, Perry TT, Jones SM, Leung DYM, Henning AK, et al. Clinical factors associated with peanut allergy in a high-risk infant cohort. *Allergy* 2019;74:2199–211.
- [7] Mittermann I, Wikberg G, Johansson C, Lupinek C, Lundeberg L, Cramer R, et al. IgE Sensitization Profiles Differ between Adult Patients with Severe and Moderate Atopic Dermatitis. *PloS One* 2016;11:e0156077.
- [8] Scala E, Abeni D, Guerra EC, Pirrotta L, Locanto M, Meneguzzi G, et al. β -1,3-glucanase rOle e 9 and MnSOD rAsp f 6 IgE reactivity are the signature of atopic dermatitis in the Mediterranean area. *Clin Exp Allergy* 2019.