

*Investigation biologique
des allergies et intolérances alimentaires chez
l'enfant*

Ph.Biol. Romy GADISSEUR

13/10/2011, Fleurus



- Asthme allergique =
1^{ère} maladie chronique chez l'enfant.
- **Allergie alimentaire = 7% des enfants.**
- +/- 30% allergiques.
- **Coût pour la société +++.**

Allergies x 2 ces 15 dernières années dans les pays développés !!

- **La raison ?** Train de vie occidentalisé.

- **Théorie hygiéniste, aseptisation**

- Prolongation du profil physiologique Th2 associé à un risque accru de sensibilisation IgE dépendantes.
- ↓ infections GI => Réponse immunitaire modifiée et dirigée vers les allergènes de l'environnement : Développement d'allergies.
- ↑ utilisation d'antibiotiques.

- **Gamme de denrées alimentaires plus étendues (kiwi, sésame...).**

- **Denrées issues de l'industrie agroalimentaire (aliments masqués, modifiés).**

- Vie sédentaire (hygrométrie ++ & température ++) & Exposition aux allergènes domestiques >> **exposition à de nouveaux allergènes** (confinement, air conditionné, animaux domestiques...).

- **Tabagisme passif de l'enfant.**

- Pollution atmosphérique +++.

- **Nouveaux allergènes (latex)**

1. Allergie alimentaire ?
2. Hypersensibilité alimentaire ?
3. Intolérance alimentaire ?
4. Tolérance alimentaire ?





- 1. Allergie alimentaire ?
 - **Réaction indésirable, due à une réaction immunitaire spécifique qui survient après exposition à un aliment particulier et ce, de manière reproductible.**
 - Certains individus ont la capacité de développer une sensibilisation (mis en évidence par la présence d'IgE spécifiques) à un allergène alimentaire sans présenter de symptômes cliniques lors de l'exposition à l'aliment. Or une allergie alimentaire nécessite des signes cliniques en plus de la sensibilisation !

- 2. Hypersensibilité alimentaire ?
 - Vague : Utilisée parfois pour décrire soit, une allergie alimentaire soit, **les intolérances alimentaires** ou tout autre type de réaction après ingestion d'aliments...



- 3. Intolérance alimentaire
 - Réaction indésirable, due à une réaction non-immunitaire qui survient après exposition à un aliment particulier et ce, de manière reproductible.
- 4. Tolérance alimentaire
 - On parle de tolérance lorsqu’un individu “guérit” de son allergie alimentaire, c’est-à-dire, s’il ne manifeste plus de symptôme lors de l’ingestion de l’aliment, naturellement ou après une désensibilisation
 - La tolérance peut être brève ou prolongée.
 - Le mécanisme de l’apparition de la tolérance n’a pas encore été élucidé.
 - Tolérance et intolérance : pas de relation !
 - On peut parler de réactions alimentaires aussi bien pour des allergies que des intolérances.
- Remarques :
 - Les réactions de type non-immunologiques ou intolérances alimentaires incluent les troubles métaboliques, les réactions toxiques et autres...
 - Les réactions peuvent parfois être très semblables à celles rencontrées lors d’une réaction allergique immunologique.

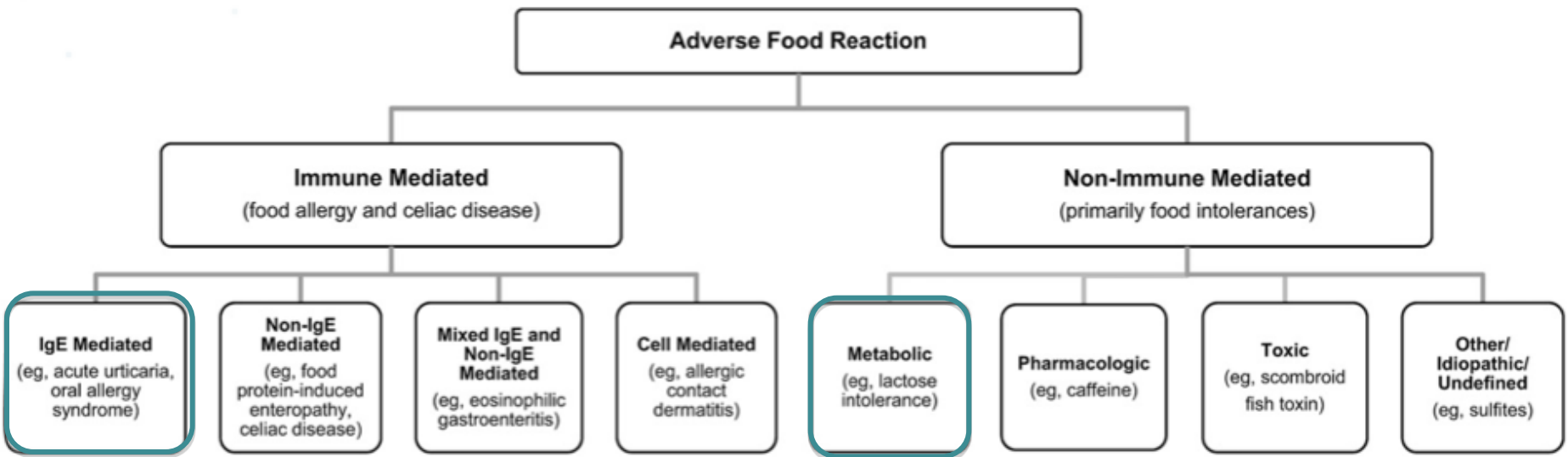


FIG 1. Types of adverse reactions to food



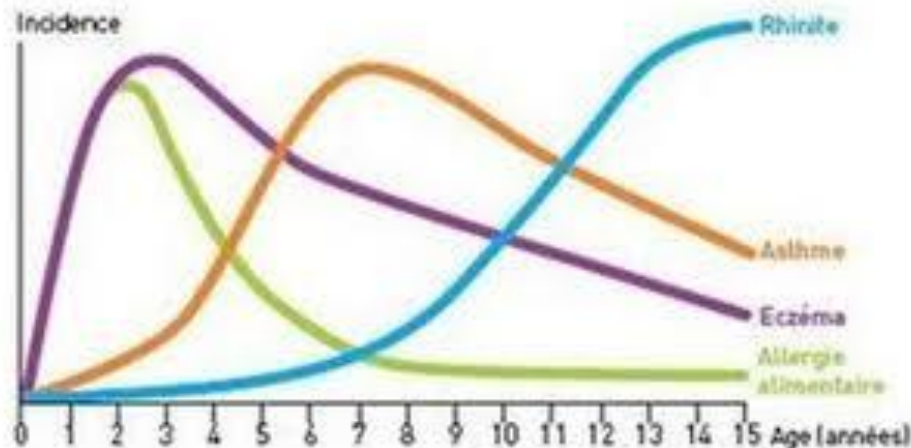
Allergie et symptômes

- Variés

- Cutanées (urticaire, angio-œdème, rash, dermatite atopique),
- Respiratoires et oculaires (asthme, angio-œdème laryngé, rhino-conjonctivite),
- Digestives (diarrhée, constipation, douleurs abdominales, vomissements, régurgitations, malabsorption).
- La réaction allergique peut aboutir à un choc anaphylactique.

- En fonction de l'âge :

- Dermatite atopique
 - 80 % des cas
 - Sa fréquence
 - Plus sévère
 - Les allergènes
- le syndrome de
- Forme pa
- alimentaire
- La fréquence



- Facteurs favorisants

- Favorisent ou reveient une allergie alimentaire :
 - l'effort dans le cas de l'anaphylaxie au blé induite par l'effort, la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, la prise d'alcool, de bêta-bloqueurs et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion.



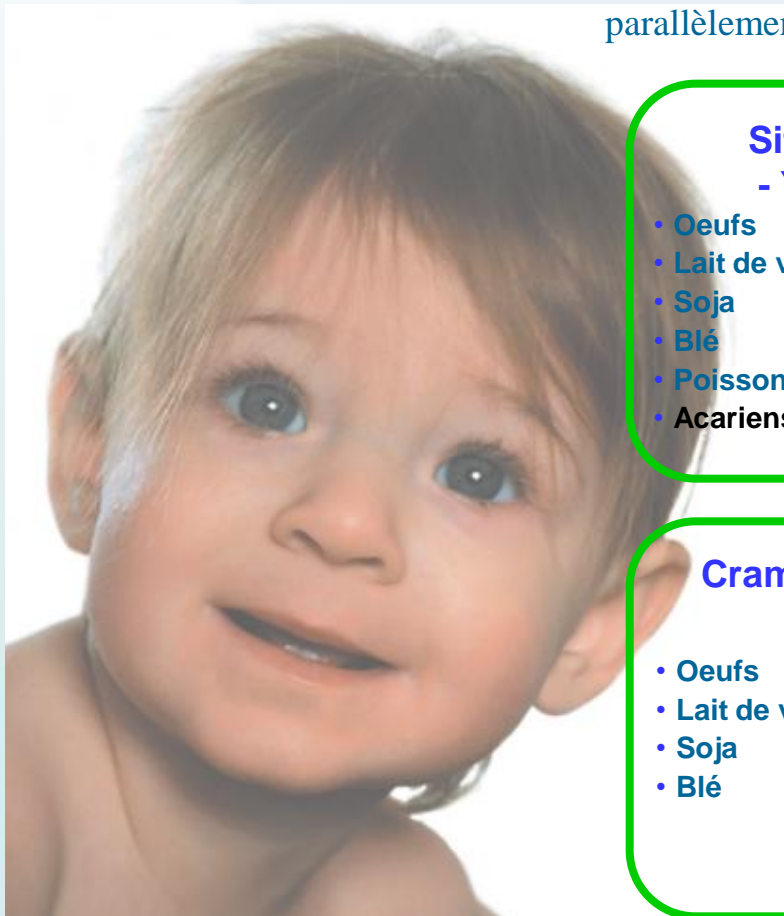
te très tôt.
e blé.

enfant dans le cadre d'allergie

Enfants de 0-4 ans

On estime que 90 % des allergies alimentaires correspondent à 7 catégories d'aliments :

lait, œuf, arachide, fruits à coque, blé, poisson, crustacés (et soja aux Etats-Unis). La fréquence des allergies aux allergènes végétaux augmente avec l'âge, parallèlement à l'acquisition de la sensibilisation aux pollens.



Sifflements - Nez - Yeux - Oreilles

- Oeufs
- Lait de vache
- Soja
- Blé
- Poisson
- Acariens
- Poils de chat
- Pollen de bouleau



Rash



- Oeufs
- Lait de vache
- Soja
- Blé
- Cacahuète
- Noix
- Acariens
- Poils de chat
- Blatte

Crampes abdominales

- Oeufs
- Lait de vache
- Soja
- Blé



Anaphylaxie

- Oeufs
- Lait de vache
- Soja
- Blé
- Cacahuète
- Noix



Enfants de 4-16 ans

Sifflements - Nez - Yeux

Intérieur

- Acariens
- Chat
- Chien
- Autres animaux
- Blatte

Extérieur

- Graminées, pollens d'arbres et d'herbacées



Anaphylaxie

- Oeufs
- Lait de vache
- Cacahuète
- Noix
- Blé
- Soja



Rash



- Oeufs
- Lait de vache
- Blé
- Soja
- Cacahuète
- Noix
- Acariens
- Poils de chat
- Blatte

Otites récurrentes

- Oeufs
- Lait de vache
- Cacahuète
- Acariens
- Blé
- Poils de chat
- Soja



Crampes abdominales

- Oeufs
- Lait de vache
- Soja
- Blé



- Allergies alimentaires les plus fréquentes chez l'enfant :
 - Oeuf :
 - La plupart des nourrissons allergiques à l'œuf (42 à 66%, selon les études) sont devenus tolérants à 7 ans.
 - Lait de vache :
 - Apparition de l'allergie dans la première année de vie dans la plupart des cas.
 - 80% de tolérance à l'âge de 5 ans. En général, développement d'autres allergies à d'autres aliments.
 - Arachide :
 - Faible pourcentage d'enfants devient tolérants plusieurs années après leur diagnostic initial.
 - Froment :
 - Allergie IgE médiée (non la maladie cœliaque): taux de résolution = 29% à 4 ans, 56% à 8 ans, 65% à 12 ans.
 - L'âge médian de résolution d'allergie = 6,5 ans.
 - Soja :
 - La résolution de l'allergie au soja est de 25% à 4 ans, 45% à 6 ans, 69% à 10 ans.
 - A 6 ans, de la tolérance au soja développés chez :
 - » 59% des enfants avec un niveau d'IgE soja < 5 kUA/L,
 - » 53% des enfants avec taux d'IgE soja entre 5 -9,9 kUA/L,
 - » 45% des enfants avec taux d'IgE soja entre 10 - 49,9 kUA/L,
 - » 18% des enfants avec taux d'IgE soja à plus de 50 kUA/L.
- Plus le taux d'IgE spécifiques est élevé pour un aliment, plus le taux de guérison de l'allergie au cours du temps est faible.

- Particularités de l'allergie alimentaire et de l'intolérance :
 - Les troubles digestifs à type de douleurs abdominales et les diarrhées survenant lors de la consommation de l'aliment sont associés aux deux mécanismes d'hypersensibilité immunologique et non immunologique,
 - **MAIS la constipation est un symptôme distinctif et doit attirer l'attention sur le diagnostic d'allergie alimentaire et non d'intolérance.**
 - Les deux aliments les plus souvent incriminés dans une constipation par allergie alimentaire sont le blé et le lait.

- Exemples d'intolérances :
 - Réactions métaboliques
 - intolérance au lactose
 - effets indésirables de glucides simples chez les diabétiques
 - phénylcétonurie (trouble de transformation de la phénylalanine, un acide aminé)
 - l'intolérance héréditaire au fructose
 - Réactions pharmacologiques ou toxiques
 - Réactions à certaines molécules d'origine alimentaire comme la caféine, l'histamine, les salicylates, les amines biogènes et les sulfites
 - Réactions aux additifs alimentaires tels que les colorants alimentaires ou le glutamate monosodique
 - Intolérance au gluten (par opposition à la maladie cœliaque qui est une affection à médiation immunologique)



- De quoi parle-t-on ?

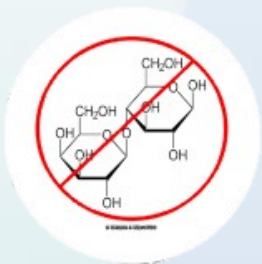
- Baisse d'activité de la lactase intestinale (Enzyme digestive qui dégrade le sucre du lait) ou absence de l'enzyme.

- Si ingestion de lactose en trop grande quantité => dépasse la capacité de digestion de la lactase

- Symptômes liés au passage dans le côlon de lactose non hydrolysé.

- Accumulation de lactose :

- » Augmente la flore lactique >> déclencher des troubles liés au pouvoir osmotique du lactose non digéré,
- » Gaz de fermentation (hydrogène et méthane)
- » Acidité locale : diarrhées, douleurs abdominales, ballonnement.



- Quels risques?

- Ces troubles ne retentissent jamais sur l'état général et, chez l'enfant, ne gênent pas son développement staturo-pondéral.

- La conduite à tenir en cas d'intolérance est de diminuer, de répartir dans la journée voire de supprimer les prises de lactose.

- Le lait entier est mieux toléré que le lait écrémé car la vidange gastrique se fait plus lentement.
- Il en est de même du lait consommé avec des fibres alimentaires et des produits laitiers fermentés.
- Il est important d'essayer de trouver un mode de consommation du lait mieux toléré avant de l'éliminer totalement de la ration alimentaire (lait à teneur réduite en lactose et produits fermentés).

Prévention primaire des allergies alimentaires

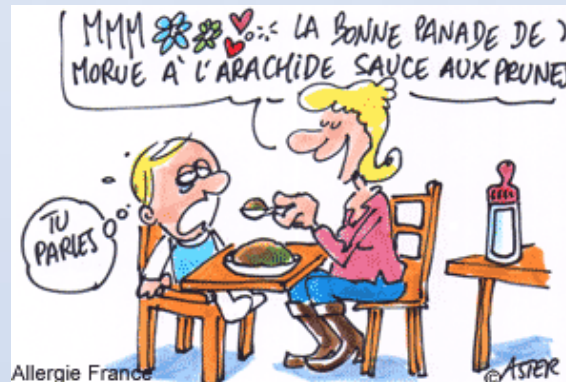
- Recommandations européennes, françaises :
 - Absence de régime pendant la grossesse.
 - Allaitement (sans régime chez la mère) pendant 4 à 6 mois
 - si impossibilité : hydrolysats extensifs de caséine ou partiels de lactosérum.
 - Formules à base de protéines de soja non conseillées, même si enfant à risque.
 - Nul ne met en doute l'intérêt de l'allaitement pour le nouveau-né et le petit nourrisson sur le plan de la nutrition, du développement et de la diminution des infections virales dans les premiers mois de vie.
 - Concernant l'allergie, l'allaitement maternel joue un rôle préventif actif.
 - Mais l'allaitement ne doit plus être considéré comme l'outil essentiel d'une prévention primaire uniquement basée sur l'éviction allergénique.
 - Les sociétés savantes reconnaissent que l'alimentation au sein retarde l'apparition de l'eczéma atopique et a un effet protecteur vis-à-vis de l'allergie au lait de vache.



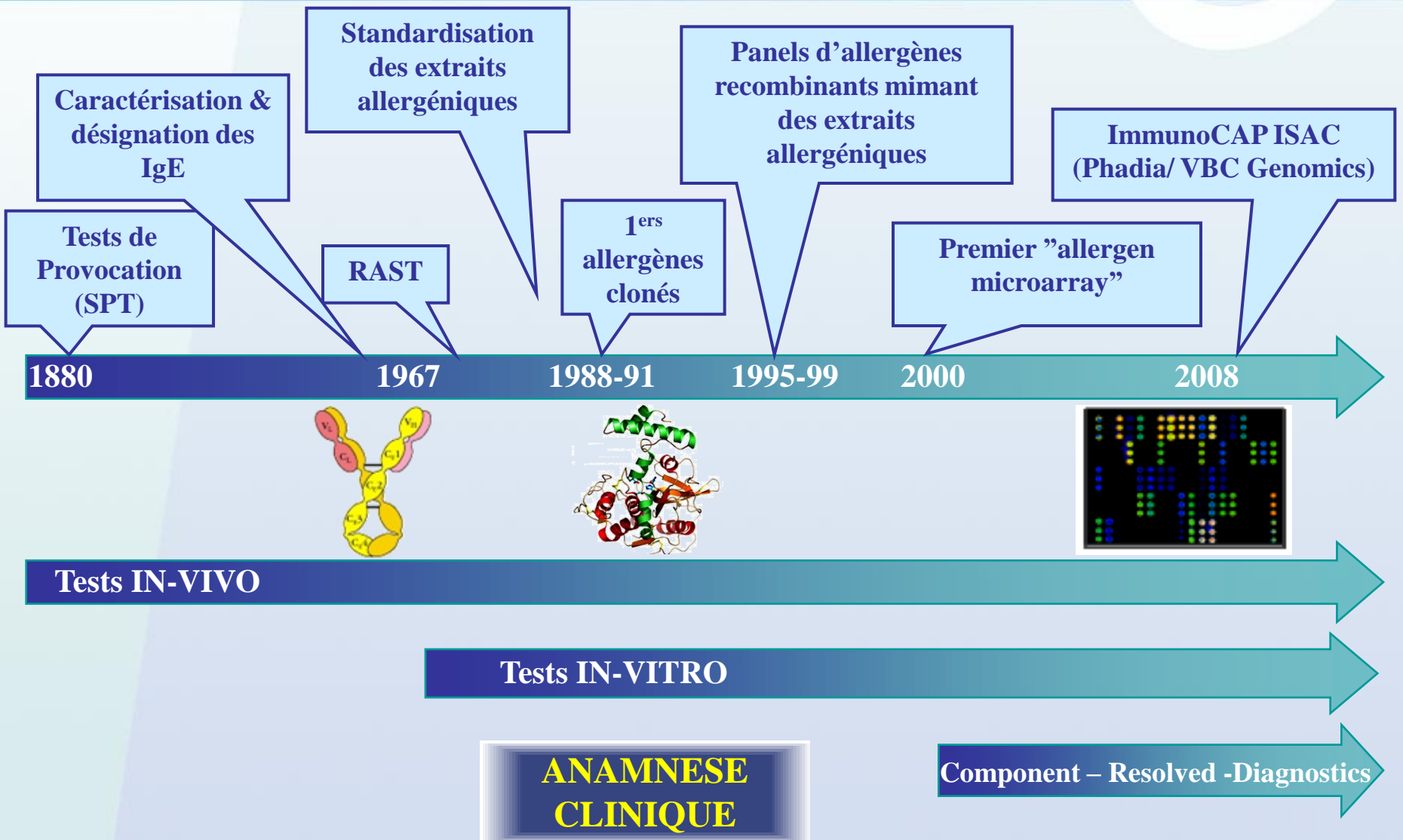
Prévention primaire des allergies alimentaires



- Recommandations européennes, françaises :
 - Introduction des allergènes alimentaires solides selon différents facteurs génétiques et épigénétiques :
 - flore digestive, cellules immunitaires, type et quantité d'allergènes, pH gastrique.
 - Une introduction trop précoce ou trop tardive : néfaste à l'acquisition de cette tolérance à l'allergène et faciliterait le développement de l'allergie.
 - Diversification : 17^{èmes} – 24^{èmes}, avec des aliments riches en fer (œuf, viande) et en acides gras polyinsaturés à longue chaîne (œuf, poisson gras) ; progressive du gluten entre 4 et 7 mois.
 - Retarder l'introduction d'aliments solides > 6 mois ne réduirait pas le risque d'allergie.
 - Une introduction retardée des aliments solides augmente le risque d'allergie.
 - La prévention primaire de l'allergie passerait par l'acquisition de tolérance à un allergène.



Ligne du temps... diagnostic de l'allergie.



- **Histoire clinique**
 - Description des symptômes, caractère post-prandial, étude de l'alimentation, antécédents familiaux et personnels d'atopie.
- **Tests in-vivo :**
 - Peuvent être réalisés très précocément, dès les premiers mois de la vie !
 - Très bien tolérés
 - **Eviter à tout prix un retard de diagnostic et la mise en route des traitements !**
 - Eviter d'aggraver les manifestations.
- **Test in-vitro :**
 - Dosage d'IgE spécifiques
 - Mixtures d'extraits allergéniques
 - Extraits allergéniques
 - Protéines recombinantes ou naturelles purifiées
 - Techniques Multiplex



Tests in-vivo du bilan allergologique

- **Tests in-vivo :**

- Tests cutanés

- Poncture épidermique à travers une goutte d'allergène (extrait commercial), déposée sur la peau du patient (avant-bras, dos). La lecture à 15 minutes.
- Considéré positif lorsque la papule mesure 3 mm ou plus.
- !! Interprétation si traitement concomitant par les antihistaminiques !!

- Tests cutanés réalistes (prick-to-prick)

- idem avec aliment naturel !

- Tests de provocation orale

- Gold standard = double-blind placebo-controlled food challenge
- Etablit le diagnostic en reproduisant les manifestations allergiques.
- Permet de suivre l'allergie alimentaire en déterminant le seuil réactogène, et permet de suivre dans le temps l'apparition d'une tolérance.
 - Celui-ci doit être réalisé en milieu hospitalier par une équipe entraînée à ce type d'examen



- Régimes d'épreuve ou régime d'éviction (=diagnostique et thérapeutique)

- L'amélioration des symptômes sous régime d'épreuve permet d'identifier les aliments à l'origine des symptômes et conforter le diagnostic.

Allergie aux Protéines du Lait de Vache ou intolérance au lactose

- **Diagnostic différentiel :**

- Tests cutanés, dosage d'IgE spécifiques positifs : Allergie !
- Breath-Test, dosage enzymatique de la lactase sur biopsie jéjunale : intolérance !
 - Breath-test : test « de l'hydrogène expiré ». Le sujet expire dans un appareil qui permet de recueillir son volume courant avant et après une charge d'environ 2g de lactose/Kg (max 50g).
 - En cas d'intolérance au lactose, l'hydrogène généré dans le côlon par la fermentation du lactose par les bactéries est absorbé dans le sang et ensuite excrété au niveau des poumons. L'hydrogène expiré s'élève d'une valeur de base équivalent à 10-20 ppm jusqu'à un pic atteignant 80-100 ppm voire plus dans un délai de 3 à 4 heures après la prise de lactose.
- Test de provocation orale :
 - lait sans lactose : permet d'éliminer une intolérance au lactose si des symptômes digestifs sont observés isolément, sans les autres signes cliniques classiques de l'allergie (urticaire, œdème, asthme, poussée d'eczéma) dans la genèse des symptômes induits.

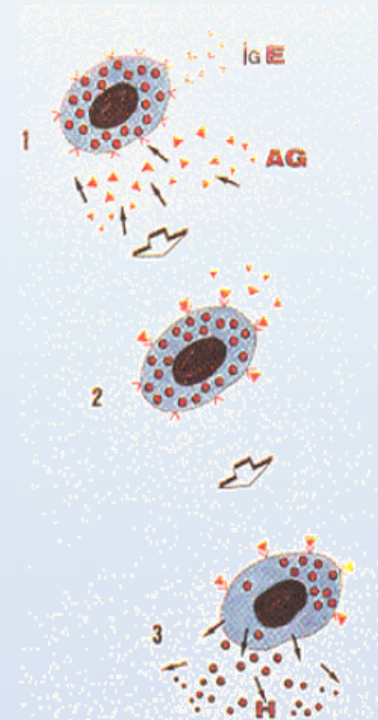
- **Important à établir :**

- Régime alimentaire recommandé dans ces deux pathologies n'est pas identique.
 - APLV: le régime d'éviction strict interdisant tous produits laitiers ou dérivés.
 - Intolérance au lactose: les produits laitiers pauvres en lactose sont tolérés, leur consommation est définie en fonction du seuil de tolérance au lactose. Les symptômes peuvent être contrôlés par la réduction de la consommation de lactose à une dose n'entraînant pas les manifestations digestives.

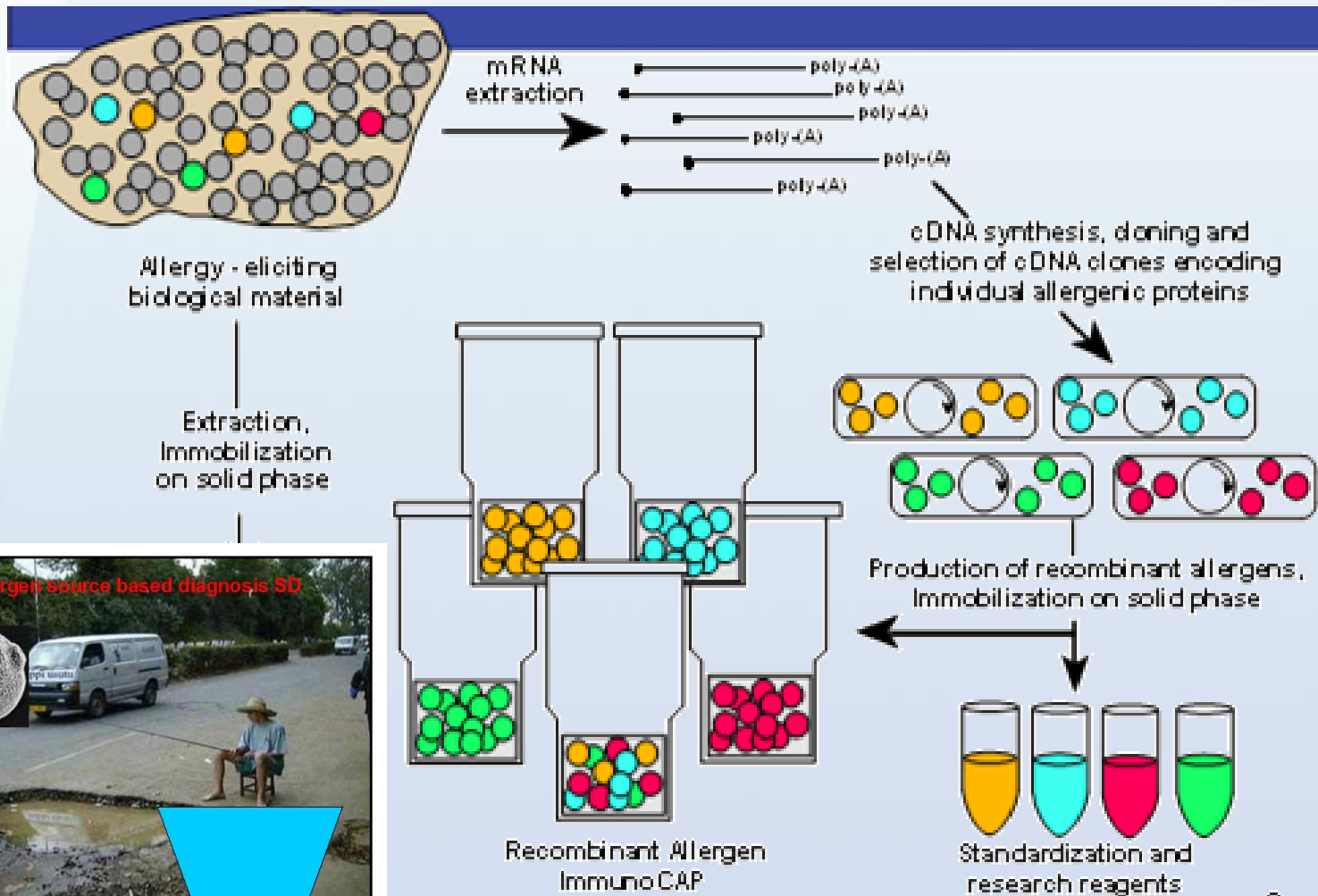
- **Hypersensibilité de type 1**

- (H. immédiate, allergie réaginique ou atopique) :**

- Immunité humorale = Allergie.
 - Médiée par les IgE spécifiques d'un allergène (IgE dépendante).
 - Tendance héréditaire.
- Manifestations cliniques diverses (dermatite, conjonctivite, asthme, rhinite pollinique, troubles digestifs, urticaire, choc anaphylactique).
 - Apparaissent en quelques minutes.
- Les IgEs fixées sur les mastocytes tissulaires et sur les basophiles sanguins, réagissent avec l'Ag (allergène), induisant ainsi la dégranulation de ces cellules (libération d'histamine et d'autres médiateurs).



Recombinants : Production



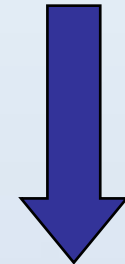
Nomenclature des allergènes selon l'IUIS

(International Union of Immunological Societies)

- t : tree
- f : food
- g : grass
- i : insect
- w : wheat
- c : cure

- d : dust mite
- m : moisture
- e : epithelia
- p : parasite
- k : (professional allergens)

} Nomenclature empirique



- t3 : *Betula verucosa*
- g6 : *Phleum pratense*
- d1 : *Dermatophag. pteronys.*
- e1 : *Felis domesticus*
- f13 : *Arachis hypogaea*

Taxon	genre
↓	↓
Bet	v 1,2,4,6,7
Phl	p 1,...5,...7,...12
Der	p 1, 2, 3, ...10, ...
Fel	d 1, 2, 3, ...
Ara	h 1, 2, 3, ...8, ...

} « Nomenclature recombinants »
(IUIS)

← Nombre associé à l'ordre de purification de la protéine

Exemple : *Arachis Hypogea*

- Ara h 1 : Protéine de stockage (vicilline)
 - allergène majeur
- Ara h 2 : Protéine de stockage (conglutine)
- Ara h 9 : nsLTP
 - Stable à la chaleur et à la digestion.
 - Réactions sévères >> réactions systémiques !

Allergénicité :

Ara h 2 est un allergène 100 fois plus puissant que Ara h 1

Koppelman SJ et al, Clin Exp Allergy 2004,34:583

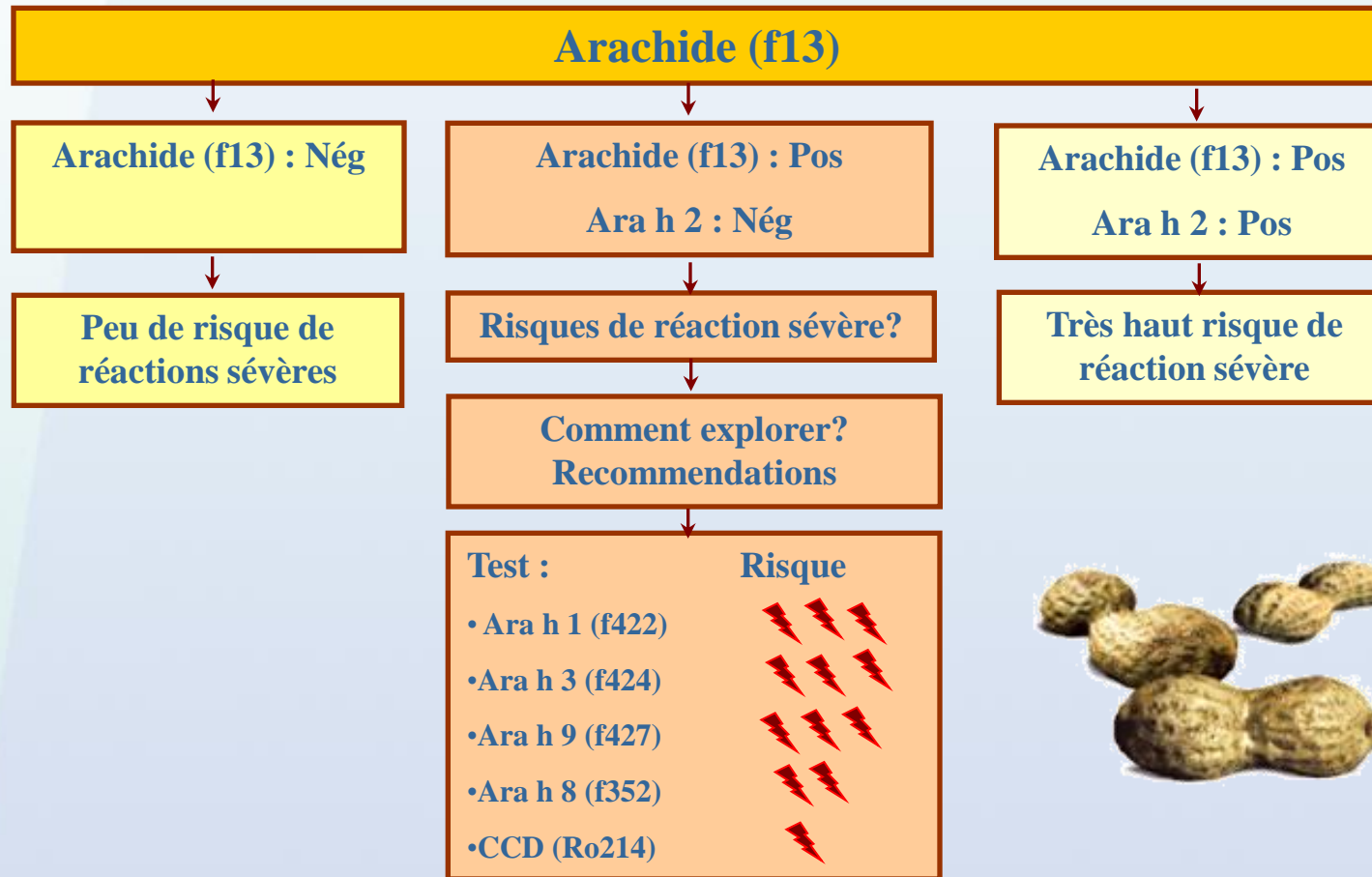
Ara h 2 possède une haute stabilité protéolytique

Lehmann K et al, Biochem J, 2006:395-463

Après rôtissage de l'arachide, l'allergénicité d'Ara h 2 est multipliée par 3

Maleki SJ et al, J Allergy Clin Immunol, 2003

Intérêt des allergènes recombinants



1. ♂, 2 ans :

- **Consulte pour eczéma atopique +++ , épisode d'érythème.**
 - **f13 (arachide) = 1.2 kUA/L.**
 - SPT + : arachide, noisette, bouleau, graminées.
 - SPT - : soja.
 - Eczéma, rhinite, douleurs gastro-intestinales et érythème après ingestion de noix.
 - Quels sont les risques ? Bouleau?

Cas cliniques

Intérêt des allergènes recombinants (1)

Arachide (f13) = 1.2 kUA/L

Ara h 2 (f423) = 0.68 kUA/L

Arachide (f13) : Pos

Ara h 2 : Pos

Très haut risque de
réaction sévère



Comment explorer?
Recommandations

Tests :

- Ara h 1 < 0,1 kUA/L
- Ara h 3 < 0,1 kUA/L
- Ara h 9 < 0,1 kUA/L
- Ara h 8 = 2.4 kUA/L
- CCD < 0,1 kUA/L

Risques

- Sensibilisation à Ara h 8 due à une allergie au bouleau (PR-10).

Réactions croisées : protéines de stockage ??

- Sensibilisation à 1 allergène majeur d'arachide.
- Sensibilisation à Ara h 2 : Protéine de stockage (conglutine), Stable ++ à la digestion, régime d'éviction d'arachide car risque de réaction sévère ++.
- **Évolution positive de son eczéma sous éviction arachide.**

- **Ara h 1 : Storage protein (vicillin)**
 - Major allergen of peanut.

- **Ara h 2 : Storage protein (conglutin)**
 - + frequent, sensitizing potential ++, stability ++ to digestion.

- **Ara h 3 : Storage protein (glycinin)**
 - Minor allergen, rare sensitisations.



2. ♀, 7 ans

- **Consulte car mise en évidence d'IgE spécifiques élevés.
Le médecin traitant souhaite un avis complémentaire.**
 - **f13 (arachide) > 100 kUA/L.**
 - IgEs + : bouleau, pomme, poire, noix, noisette, abricot, et récemment céleri et fenouil.
 - Atopie, polysensibilisé, syndrome oral allergique (OAS) et récemment évolution vers des difficultés respiratoires.
 - Quels sont les risques?
 - Qu'en est-il de la sensibilisation au Bouleau ?
 - Et l'évolution récente de l'allergie ?

Cas cliniques

Intérêt des allergènes recombinants (2)

Arachide (f13) > 100 kUA/L

Ara h 2 (f423) < 0,10 kUA/L

- Sensibilisation à l'arachide après allergie au bouleau (PR-10 protéines).

- Sensibilisation aux autres PR-10 :
- Pomme (Mal d 1), poire (Pyr c1), pêche (Pru p 1), abricot (Pru ar 1), noisette (Cor a 1) et récemment le céleri (Api g 1)

- Dans ce cas, OAS + difficulté respiratoire expliquée par une sensibilisation récente à Api g 1.

Arachide (f13) : Pos

Ara h 2 : Nég

Risques de réaction sévère ?

Comment explorer ?
Recommandations

Tests : Risque

• Ara h 1 < 0,1 kUA/L

• Ara h 3 < 0,1 kUA/L

• Ara h 9 < 0,1 kUA/L

• Ara h 8 = 79.9 kUA/L ⚡⚡

• CCD < 0,1 kUA/L



⇒ PR-10, Bet v 1-homologue

- Ara h 8 : PR-10
 - Major allergen from peanut in birch allergic patients.
 - Protein sensitive to heat and to digestion.
 - Cooked food is relatively well tolerated.



Oral Allergy Syndrome (OAS)

- **Syndrome d'Allergie Orale** : Réaction allergique, gêne au niveau de la bouche qui apparaît instantanément ou peu de temps après l'ingestion de l'aliment.
 - Un chatouillement ou sensation de brûlure au niveau des lèvres, de la bouche et/ou du pharynx.
- Associé à la sensibilisation à une ou plusieurs protéine de type **PR-10** càd **homologue de Bet v 1** (bouleau).

- | | | | |
|---|----------------------|---|----------------------------|
| 0 | <u>Noisette, 46%</u> | 0 | <u>Noix du Brésil, 16%</u> |
| 0 | <u>Pomme, 39%</u> | 0 | <u>Pomme de terre, 15%</u> |
| 0 | <u>Pêche, 24%</u> | 0 | <u>Carotte, 13%</u> |
| 0 | <u>Cerise, 22%</u> | 0 | <u>Arachide, 10%</u> |
| 0 | <u>Noix, 21%</u> | 0 | <u>Fraise, 10%</u> |
| 0 | <u>Poire, 20%</u> | 0 | <u>Orange, 9%</u> |
| 0 | <u>Amande, 19%</u> | 0 | <u>Abricot, 7%</u> |
| 0 | <u>Prune, 17%</u> | | |

PR-10
 rBet v 1
 rPru p 1
 rGly m 4
 rAra h 8
 rApi g 1.01
 rAln g 1
 rCor a 1
 nAct d 8
 rMal d 1
 rDau c 1

Birch	MGVFN Y ETE F	TSVI P AA R LF	KAFIL D GD N L	FPKVA P QA I S	SVENIE G NGG	PGTI K RI S SE
Hazel	MGVFN Y AAE T	PSVI P AA R LF	KAFIL D GD K L	LPKVA H EV S	SVENIE G NGG	PGTI K RI S TE
Alder	MGVFN Y AAE T	TSVI P AA R LF	KAFIL D GD N L	IPKVA P QA V S	SVENIE G NGG	PGTI K RI S TES
Hornbeam	MGVFN Y AAE T	TSVI P AA R LF	KAFIL D GD N L	IPKVA P QA V S	SVENIE G NGG	PGTI K RI S TES
Beech	MGVFN Y AAE T	TSVI P AA R LF	KAFIL D GD N L	IPKVA P QA V S	SVENIE G NGG	PGTI K RI S TES
Apple	MGVFN Y ETE F	TSVI P AA R LF	KAFIL D GD N L	IPKVA P QA I S	SVENIE G NGG	PGTI K RI S SE
Cherry	MGVFN Y ETE F	TSVI P AA R LF	KAFIL D GD N L	IPKVA P QA I S	SVENIE G NGG	PGTI K RI S SE
Apricot	MGVFN Y ETE F	TSVI P AA R LF	KAFIL D GD N L	IPKVA P QA I S	SVENIE G NGG	PGTI K RI S SE
Pear	MGVFN Y ETE F	TSVI P AA R LF	KAFIL D GD N L	IPKVA P QA I S	SVENIE G NGG	PGTI K RI S SE
Medicago	MGVFN Y ETE F	TSVI P AA R LF	KAFIL D GD N L	IPKVA P QA I S	SVENIE G NGG	PGTI K RI S SE
Garden pea	MGVFN Y ETE F	TSVI P AA R LF	KAFIL D GD N L	IPKVA P QA I S	SVENIE G NGG	PGTI K RI S SE
Soybean	MGVFN Y ETE F	TSVI P AA R LF	KAFIL D GD N L	IPKVA P QA I S	SVENIE G NGG	PGTI K RI S SE
Tomato	MGVFN Y ETE F	TSVI P AA R LF	KAFIL D GD N L	IPKVA P QA I S	SVENIE G NGG	PGTI K RI S SE
Celery	MGVFN Y ETE F	TSVI P AA R LF	KAFIL D GD N L	IPKVA P QA I S	SVENIE G NGG	PGTI K RI S SE
Carrot	MGVFN Y ETE F	TSVI P AA R LF	KAFIL D GD N L	IPKVA P QA I S	SVENIE G NGG	PGTI K RI S SE
Asparagus	MGVFN Y ETE F	TSVI P AA R LF	KAFIL D GD N L	IPKVA P QA I S	SVENIE G NGG	PGTI K RI S SE

Birch	EGFPFKYV K	RVDEVD H NE	KYS T VI E GG	EVGDK V KE I C	NEIKIV A TPD	GGSI L KIS N K
Hazel	EGSPFKYV K	RVDEVD H NE	KYS T VI E GG	EVGDK V KE I C	NEIKIV A TPD	GGSI L KIS N K
Alder	EGSPFKYV K	RVDEVD H NE	KYS T VI E GG	EVGDK V KE I C	NEIKIV A TPD	GGSI L KIS N K
Hornbeam	EGSPFKYV K	RVDEVD H NE	KYS T VI E GG	EVGDK V KE I C	NEIKIV A TPD	GGSI L KIS N K
Beech	EGSPFKYV K	RVDEVD H NE	KYS T VI E GG	EVGDK V KE I C	NEIKIV A TPD	GGSI L KIS N K
Apple	EGSPFKYV K	RVDEVD H NE	KYS T VI E GG	EVGDK V KE I C	NEIKIV A TPD	GGSI L KIS N K
Cherry	EGSPFKYV K	RVDEVD H NE	KYS T VI E GG	EVGDK V KE I C	NEIKIV A TPD	GGSI L KIS N K
Apricot	EGSPFKYV K	RVDEVD H NE	KYS T VI E GG	EVGDK V KE I C	NEIKIV A TPD	GGSI L KIS N K
Pear	EGSPFKYV K	RVDEVD H NE	KYS T VI E GG	EVGDK V KE I C	NEIKIV A TPD	GGSI L KIS N K
Medicago	EGSPFKYV K	RVDEVD H NE	KYS T VI E GG	EVGDK V KE I C	NEIKIV A TPD	GGSI L KIS N K
Garden pea	EGSPFKYV K	RVDEVD H NE	KYS T VI E GG	EVGDK V KE I C	NEIKIV A TPD	GGSI L KIS N K
Soybean	EGSPFKYV K	RVDEVD H NE	KYS T VI E GG	EVGDK V KE I C	NEIKIV A TPD	GGSI L KIS N K
Tomato	EGSPFKYV K	RVDEVD H NE	KYS T VI E GG	EVGDK V KE I C	NEIKIV A TPD	GGSI L KIS N K
Celery	EGSPFKYV K	RVDEVD H NE	KYS T VI E GG	EVGDK V KE I C	NEIKIV A TPD	GGSI L KIS N K
Carrot	EGSPFKYV K	RVDEVD H NE	KYS T VI E GG	EVGDK V KE I C	NEIKIV A TPD	GGSI L KIS N K
Asparagus	EGSPFKYV K	RVDEVD H NE	KYS T VI E GG	EVGDK V KE I C	NEIKIV A TPD	GGSI L KIS N K

Birch	YHTRGD H EV	AEHI R GG K EK	VEGL F RA V EA	YLLA H SDA Y N	~~~~~	~~~~~
Hazel	YHTRGD H EV	AEHI R GG K EK	VEGL F RA V EA	YLLA H SDA Y N	~~~~~	~~~~~
Alder	YHTRGD H EV	AEHI R GG K EK	VEGL F RA V EA	YLLA H SDA Y N	~~~~~	~~~~~
Hornbeam	YHTRGD H EV	AEHI R GG K EK	VEGL F RA V EA	YLLA H SDA Y N	~~~~~	~~~~~
Beech	YHTRGD H EV	AEHI R GG K EK	VEGL F RA V EA	YLLA H SDA Y N	~~~~~	~~~~~
Apple	YHTRGD H EV	AEHI R GG K EK	VEGL F RA V EA	YLLA H SDA Y N	~~~~~	~~~~~
Cherry	YHTRGD H EV	AEHI R GG K EK	VEGL F RA V EA	YLLA H SDA Y N	~~~~~	~~~~~
Apricot	YHTRGD H EV	AEHI R GG K EK	VEGL F RA V EA	YLLA H SDA Y N	~~~~~	~~~~~
Pear	YHTRGD H EV	AEHI R GG K EK	VEGL F RA V EA	YLLA H SDA Y N	~~~~~	~~~~~
Medicago	YHTRGD H EV	AEHI R GG K EK	VEGL F RA V EA	YLLA H SDA Y N	~~~~~	~~~~~
Garden pea	YHTRGD H EV	AEHI R GG K EK	VEGL F RA V EA	YLLA H SDA Y N	~~~~~	~~~~~
Soybean	YHTRGD H EV	AEHI R GG K EK	VEGL F RA V EA	YLLA H SDA Y N	~~~~~	~~~~~
Tomato	YHTRGD H EV	AEHI R GG K EK	VEGL F RA V EA	YLLA H SDA Y N	~~~~~	~~~~~
Celery	YHTRGD H EV	AEHI R GG K EK	VEGL F RA V EA	YLLA H SDA Y N	~~~~~	~~~~~
Carrot	YHTRGD H EV	AEHI R GG K EK	VEGL F RA V EA	YLLA H SDA Y N	~~~~~	~~~~~
Asparagus	YHTRGD H EV	AEHI R GG K EK	VEGL F RA V EA	YLLA H SDA Y N	~~~~~	~~~~~

3. ♀, 15 ans:

- **f13 (arachide) = 1.23 kUA/L**
 - IgEs + : pollens de graminées, lait de vache, carotte, orange, tomate, froment, pomme de terre, ail, oignon, céleri, banane, pêche et arachide.
- “Sensibilisation” à une large variété d’aliments issus du règne végétal.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Quels sont les risques ?
 - Sensibilisations multiples aux fruits et légumes.

Cas cliniques

Intérêt des allergènes recombinants (3)

Arachide (f13) = 1,23 kUA/L

Ara h 2 (f423) < 0,1 kUA/L

- Sensibilisation aux CCD :
 - Marqueurs de sensibilisation aux Déterminants Carbohydrates.
 - Multiple réactions croisées.
 - Rarement associé à des symptômes cliniques.
- Tester les CCD si sensibilisations aux fruits et légumes, grânes.

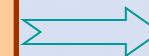
Arachide (f13) : Pos

Ara h 2 : Nég

Risques de réaction sévère?

Comment explorer ?
Recommandations

Tests :	Risques
• Ara h 1 < 0,1 kUA/L	
• Ara h 3 < 0,1 kUA/L	
• Ara h 9 < 0,1 kUA/L	
• Ara h 8 < 0,1 kUA/L	
• CCD = 1,93 kUA/L	⚡



CCD

- CCD :
 - **Cross-reactive Carbohydrate Determinants.**
 - **Seldom associated to symptoms.**
 - **Present in the majority of plants.**



4. ♀, 7ans :

- f13 (arachide) = 0,44 kUA/L
 - SPT+ : bouleau, pomme, pêche, banane, ail et arachide.
- Gonflement des lèvres
- Quels sont les risques ?
 - Sensibilisation au bouleau...

Cas cliniques

Intérêt des allergènes recombinants (4)

Arachide (f13) = 0,44 kUA/L

Ara h 2 (f423) < 0,1 kUA/L

- Sensibilisation aux profilines (Bet v 2)
- Rarement associées à des symptômes cliniques sauf des OAS. De très rares réactions sévères dans une minorité de patients.
- Présence de profilines dans de nombreux fruits et légumes.
 - Bouleau (Bet v 2), pomme (Mal d 4), pêche (Pru p 4), banane (Mus a 1), ail (All c 4), arachide (Ara h 5).

Arachide(f13) : Pos

Ara h 2 : Nég

Risque de réaction sévère?

Comment explorer ?
Recommandations

Testés

- Ara h 1 < 0,1 kUA/L
- Ara h 3 < 0,1 kUA/L
- Ara h 9 < 0,1 kUA/L
- Ara h 8 < 0,1 kUA/L
- CCD < 0,1 kUA/L



Bet v 2 = 4,6 kUA/L

- Ara h 5 : **Profilin**
 - **Cross-reactions between many fruits and vegetables.**



5. ♂, 8 ans:

- f13 (arachide) = 1,73 kUA/L
- f17 (noisette) = 4,23 kUA/L
 - IgEs + : fruits, légumes, féculents... dont pomme, pêche, noisette et arachide.
- Atopie, troubles gastro-intestinaux, rhinoconjonctivite, OAS et angioedème
- Quels sont les risques ? ...angioedème...



Arachide (f13) = 10.1 kUA/L
Ara h 2 (f423) <0,1 kUA/L

Noisette (f17) = 1.51 kUA/L
Cor a 8 (f425) = 2.1 kUA/L

Arachide (f13) : Pos
Ara h 2 : Nég

Noisette (f17) : Pos
Cor a 8 = 2.10 kUA/L

Risque de réaction sévère?

Très haut risque de réaction sévère

Comment explorer?
Recommandations

Test :	Risques
• Ara h <0,1kUA/L	
• Ara h 3 <0,1kUA/L	
• Ara h 9 = 14.1 kUA/L	⚡⚡⚡
• Ara h 8 <0,1kUA/L	
• CCD <0,1kUA/L	



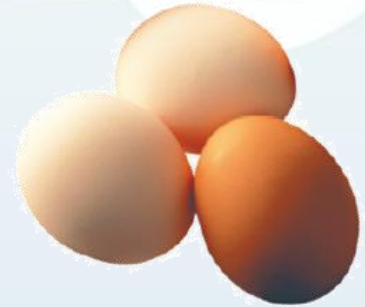
nsLTP

- Sensibilisation aux nsLTP :
 - Marqueur de réaction croisée.
 - Associé à des réactions sévères.
 - Principalement dans le sud de l' Europe.
 - Sensibilisation à la pomme (Mal d 3), pêche (Pru p 3), noisette (Cor a 8) et arachide (Ara h 9).

- Ara h 9 : nsLTP
 - Very resistant to heat and digestion.
 - Severe reaction >> systemic reactions.



- Allergie à l'œuf :
 - Principalement ovalbumine et ovomucoïde
- ♀, 9 mois :
 - Eczéma ++ (en amélioration sous régime d'éviction).
 - Erythème ++ lors d'un shampoing aux œufs
 - ⇒ Allergie au blanc d'œuf
 - Tests cutanés : réaction significativement positive pour le blanc d'œuf.
 - IgE tot = 23.7 kA/L (cut-off >17.5 kU/L).
 - IgE spécifiques positifs (>0.10 kUA/L) :
 - Blanc d'œuf (f1) = 3.70 kUA/L.
 - Comment évoluera cette allergie au cours du temps ?
 - Persistance versus Résolution
 - Ovomucoïde (nGal d 1) = 3.53 kUA/L.
 - Allergie persistante dans le temps, éviction de l'œuf cru et cuit.

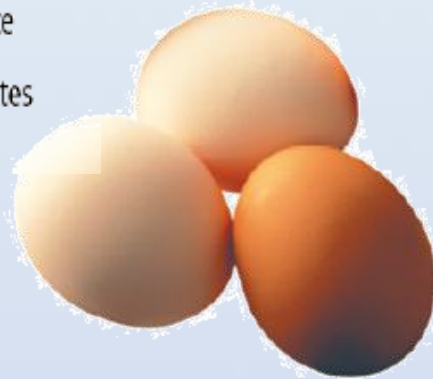


Allergie aux œufs

Intérêt des allergènes recombinants

Ovomucoid ImmunoCAP® Allergen f233

- Absence of IgE antibodies to ovomucoid indicates tolerance to ingestion of cooked egg
- The presence of serum IgE antibodies to ovomucoid indicates an increased risk for persistent egg allergy



Test with ImmunoCAP® Allergen
Egg white (f1) + Ovomucoïd (f233)

Egg white: neg
Ovomucoid: neg

Low risk for clinical
reactions to egg

Egg white: pos
Ovomucoid: neg

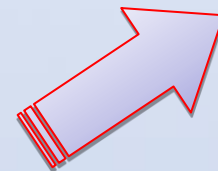
Risk for clinical
reactions to egg

Absence of
IgE antibodies to
ovomucoïd indicates
tolerance to ingestion
of hard-boiled and
egg in baked cakes

Egg white: pos
Ovomucoid: pos

High risk for clinical
reactions to egg

Increased risk for
persistent egg allergy



Ovomucoid = 3,53 kUA/L !!!

- ♂, 3 ans :
 - Historique
 - 6 mois : Dermatite atopique débutante, troubles gastro-intestinaux.
 - Dosages d'IgE : Mis sous régime d'éviction lait de vache et oeuf
 - Amélioration des symptômes
 - 9 mois : Eczéma ++, rhinite
 - 16 mois : Rhinite perannuelle, encombrement nasal, toux
 - 20 mois : Syndrome oral allergique (pomme)
 - 2 ans : Angioedème
 - => Investigations plus poussées

Some other components less useful in Belgium could be available.
Don't hesitate to ask to your Lab in case of specific clinical history.

June 2009

Grass pollens :

- g6 Phleum pratense**
- rPhl p 1 *Phleum pratense* g205
- rPhl p 2 *Phleum pratense* g206
- nPhl p 4 *Phleum pratense* g208
- rPhl p 5b *Phleum pratense* g215
- rPhl p 6 *Phleum pratense* g209
- rPhl p 7 **Calc. Bind. Prot.** *Phleum pratense* g210
- rPhl p 11 *Phleum pratense* g211
- rPhl p 12 **Profilin** *Phleum pratense* g212
- Mix** rPhl p 1, rPhl p 5b *Phleum pratense* g213
- Mix** rPhl p 7, rPhl p 12 *Phleum pratense* g214

Weed pollens :

- w6: *Artemisia vulgaris*
- nArt v1 *Artemisia vulgaris* w231

Tree pollens :

- t3: Betula verrucosa**
- rBet v 1 **PR10** *Betula verrucosa* t215
- rBet v 2 **Profilin** *Betula verrucosa* t216
- rBet v 4 **Calc. Bind. Prot.** *Betula verrucosa* t220
- rBet v 6 *Betula verrucosa* t225
- Mix** rBet v 2, rBet v 4 *Betula verrucosa* t221
- t9: Olea europaea**
- nOle e 1 *Olea europaea* t224

Mites

- d1: Dermatophagides pteronyssinus**
- nDer p1 *Dermatophagides pteronyssinus* d202
- rDer pz *Dermatophagides pteronyssinus* d203
- rDer p10 **Tropomyosin** *Dermatophagides pteronyssinus* d205

Microorganisms

- m3 : Aspergillus fumigatus**
- rAsp f 1 *Aspergillus fumigatus* m218
- rAsp f 2 *Aspergillus fumigatus* m219
- rAsp f 3 *Aspergillus fumigatus* m220
- rAsp f 4 *Aspergillus fumigatus* m221
- rAsp f 6 *Aspergillus fumigatus* m222
- m6 : Alternaria alternata**
- rAlt a 1 *Alternaria alternata* m229

Epidermals & other proteins

- e4: Cow Bos spp**
- nBos d 6 **BSA Serum albumin** *Bos spp.* e204
- e5: Dog Canis familiaris**
- rCan f 1 *Canis familiaris* e101
- rCan f 2 *Canis familiaris* e102
- nCan f 3 **Serum albumin** *Canis familiaris* e221
- e1: Cat Felis domesticus**
- rFel d 1 *Felis domesticus* e94
- nFel d 2 **serum albumin** *Felis domesticus* e220
- e83: Swine Sus scrofa**
- Swine serum albumin *Sus scrofa* e222

- f85: Celery Apium graveolens**
- rApi g 1.01 **PR10** *Apium graveolens* f417

En pratique, ...

- f82: Peanut Arachis hypogaea**
- rAra h 2 *Arachis hypogaea* f423
- rAra h 3 *Arachis hypogaea* f424
- rAra h 8 **PR10** *Arachis hypogaea* f352
- rAra h 9 **LTP** *Arachis hypogaea* f427
- f17: Hazelnut Corylus avellana**
- rCor a1 **PR10** *Corylus avellana* f428
- rCor a8 **LTP** *Corylus avellana* f425

- f18: Brazil nut Bertholletia excelsa**
- rBer e 1 *Bertholletia excelsa* f354

- f14: Soy Glycine max**
- rGly m 4 **PR10** *Glycine max* f353

- f95: Peach Prunus persica**
- rPru p 1 **PR10** *Prunus persica* f419
- rPru p 3 **LTP** *Prunus persica* f420
- rPru p 4 **Profilin** *Prunus persica* f421

- f4: Wheat Triticum spp**
- rTri a 19; **Omega-5 Gliadin** *Triticum spp.* f416

f1 Egg white

- nGal d 1 **Ovomucoid** *Gallus spp.* f233
- nGal d 2 **Ovalbumin** *Gallus spp.* f232
- nGal d 3 **Conalbumin** *Gallus spp.* f323
- nGal d 4 **Lysozyme** *Gallus spp.* k208

f2: Milk Bos spp

- nBos d 4 **α-lactalbumin** *Bos spp.* f76
- nBos d 5 **β-lactoglobulin** *Bos spp.* f77
- nBos d 8 **Casein** *Bos spp.* f78
- Bovine lactoferrin** *Bos spp.* f334

f24 Shrimp

- rPen a 1 **Tropomyosin** *Penaeus aztecus* f351

f3: Fish (cod)

- rCyp c 1 **Parvalbumin** *Cyprinus carpio* f355
- rGad c1 **Parvalbumin** *Gadus morhua* f426

Occupational allergens

- k82: Hevea brasiliensis**
- rHev b 1 *Hevea brasiliensis* k215
- rHev b 3 *Hevea brasiliensis* k217
- rHev b 5 *Hevea brasiliensis* k218
- rHev b 6.01 *Hevea brasiliensis* k219
- rHev b 6.02 *Hevea brasiliensis* k220
- rHev b 8 **Profilin** *Hevea brasiliensis* k221
- rHev b 9 **Enolase** *Hevea brasiliensis* k222
- rHev b 11 *Hevea brasiliensis* k224

Enzymes

- nAna c 2 **Bromelin** *Ananas comosus* k202
- nApi m 1 **Phospholipase A2** *Apis mellifera* k203
- nCar p 1 **Papain** *Carica papaya* k201
- nGal d 4 **Lysozyme** *Gallus spp.* k208
- α-amylase** From *Aspergillus oryzae* k87
- Alkalase** From *Bacillus sp.* k205
- Maxatase** From *Bacillus licheniformis* k204
- Pepsin** From *Sus scrofa* k213
- Savinase** From *Bacillus sp.* k206

Carbohydrate Determinants (CCD)

- Bromelin** k202
- CCD; MUXF3** (from bromelin) Ro214

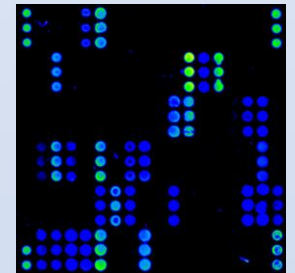
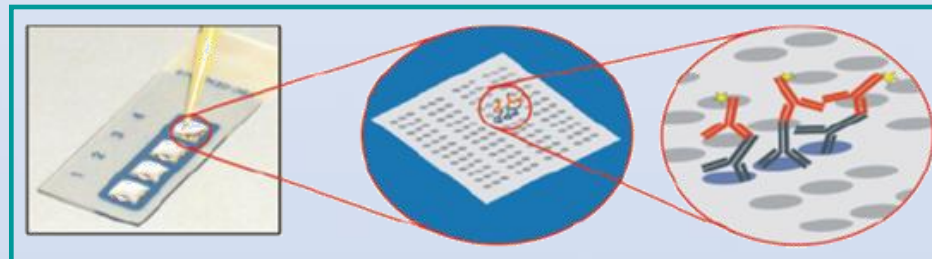
r = Recombinant
n = Natif

En théorie, c'est possible..**En pratique, ...**

Docteur: Nom: **Allergologue X**
Adresse: **CHU de Liège**

Date de demande: **Aujourd'hui**
Signature: 

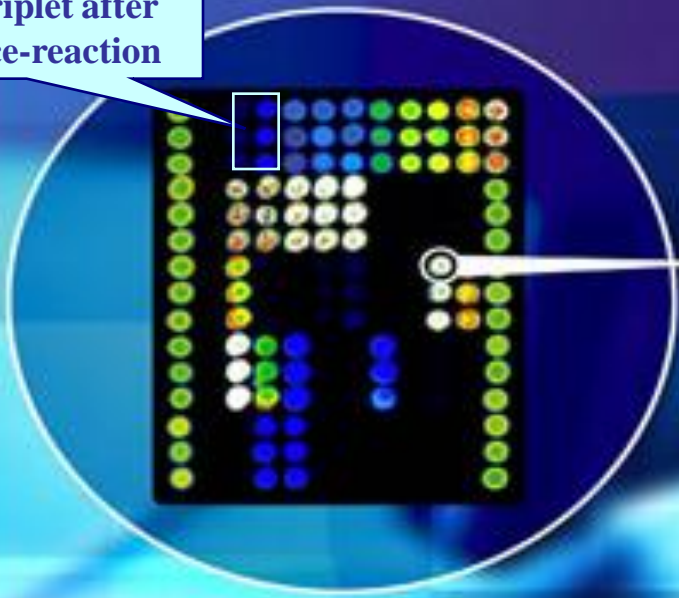
- VBC Genomics (expert en microarrays) et Phadia (expert dans le domaine du diagnostic in-vitro des allergies), commercialisation en 2008.
 - *Harwanegg C et al, Expert Rev Mol Diagn 2004*
 - Plate-forme d'immunoessais miniaturisée pour la mesure des IgE spécifique de >40 sources allergéniques différentes en une seule étape.
 - Basé sur la technologie des allergènes recombinants et des protéines naturelles purifiées, destiné aux spécialistes en allergologie.
 - 103 allergènes recombinants ou naturels purifiés immobilisés sur un support solide.
 - Permet de réaliser du CRD facilement et “à moindre coût”.
 - Intérêt en pédiatrie : 30 microL de sérum nécessaire.



ISAC Immuno Solid-phase AllergenChip

VBC-GENOMICS

Allergen-triplet after fluorescence-reaction



Allergen molecule

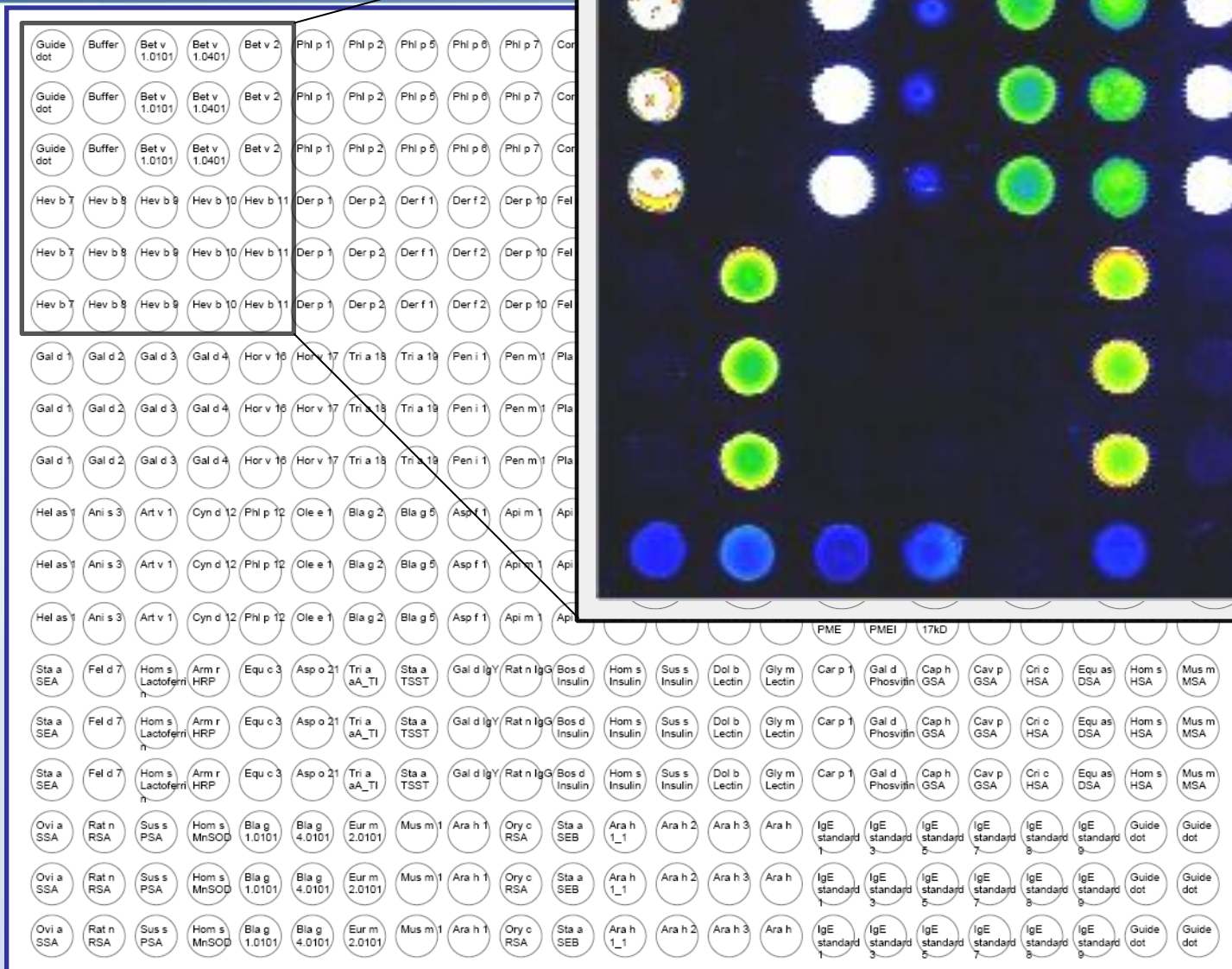
IgE-antibody (in the patient's serum)

Fluorescence-labeled secondary anti-human IgE

4 reaction sites



Immuno Solid-phase Allergen Chip (ISAC)



2. Composants allergéniques classés par groupes protéiques

2.1 Origine végétale

INFORMATION ÉCHANTILLON	
ID ECHANTILLON :	0L27924_3
Date prélèvement :	19.10.2010
Test QC :	Passed
Date impression :	19.10.2010

INFORMATION PATIENT	
ID PATIENT :	rtly
Nom :	rtly
Date de naissance :	Age: 1
IDMR# :	Sexe: M

Composants principalement spécifiques d'espèce			
Kiwi	nAct d 1	Cystéine protéase	<0,3 ISU
	nAct d 2	Thaumatin-like protein	<0,3 ISU
	nAct d 5	Kiwellin	<0,3 ISU
Noix du Brésil	rBer e 1	Storage protein, 2S albumin	<0,3 ISU
Noix de cajou	rAna c 2	Lecumin-like protein	<0,3 ISU

INFORMATION MÉDECIN	
Médecin prescripteur :	Dr SEGHAÏEM-C
Adresse :	

1. Résumé des résultats des dosages d'IgE spécifiques

Composants spécifiques d'espèce

Pollens de graminées		
Chiendent digité	nCym d 1	Grass group 1
Phléole	rPhl p 1	Grass group 1
Pollens d'arbres		
Bouleau	rBet v 1	PR-10 protein
Aulne	rAln g 1	PR-10 protein
Pollen de noisetier	rCor a 1.0101	PR-10 protein
Olivier	nOle e 1	Common olive group 5
Moississure		
Aspergillus	rAsp	

Composants avec une réactivité croisée limitée

Protéines PR10		
Bouleau	rBet v 1	PR-10 protein
Aulne	rAln g 1	PR-10 protein
Pollen de noisetier	rCor a 1.0101	PR-10 protein
Noisette	rCor a 1.0401	PR-10 protein
Pomme	rMal d 1	PR-10 protein
Pêche	rPtu p 1	PR-10 protein
Soja	rGly m 4	PR-10 protein
Arachide	rAra h 8	PR-10 protein
Kiwi	nAct d 8	PR-10 protein
Céleri	rApi g 1	PR-10 protein

ISAC Standardized Units (ISU)	Taux
< 0.3	Indétectable
0.3 - 0.9	Faible
1 - 14.9	Modéré/élevé
≥ 15	Très élevé

Composants avec une réactivité croisée limitée

Protéines PR10			
Bouleau	rBet v 1	PR-10 protein	32 ISU
Aulne	rAln g 1	PR-10 protein	10 ISU
Pollen de noisetier	rCor a 1.0101	PR-10 protein	5,2 ISU
Noisette	rCor a 1.0401	PR-10 protein	2,5 ISU
Pomme	rMal d 1	PR-10 protein	9,7 ISU
Pêche	rPtu p 1	PR-10 protein	19 ISU
Soja	rGly m 4	PR-10 protein	1,9 ISU
Arachide	rAra h 8	PR-10 protein	9,8 ISU
Kiwi	nAct d 8	PR-10 protein	0,7 ISU
Céleri	rApi g 1	PR-10 protein	2,1 ISU
Carotte	rDau c 1	PR-10 protein	<0,3 ISU

Dans le nord et le centre de l'Europe, les pollens de bouleau ou d'arbres apparentés sont considérés comme les principaux agents sensibilisants et provoquent souvent des symptômes respiratoires. La présence de protéines PR10 dans de nombreux aliments d'origine végétale est souvent responsable de symptômes par réactivité croisée. La plupart de ces protéines sont thermosensibles et les aliments cuits sont souvent tolérés. Cette sensibilisation est souvent associée à des symptômes locaux tels que le syndrome oral et est également souvent associée à des réactions à des fruits et légumes dans le nord de l'Europe.

Les protéines PR10 sont instables à la chaleur. L'aliment cuit est toléré en général. Cette sensibilisation est associée à des symptômes locaux comme l'Oral Allergy Syndrome (OAS) et est associée à des réactions allergiques aux fruits et légumes au Nord de l'Europe.

Bouleau	rBet v 2	Profilin	<0,3 ISU
Olivier	nOle e 2	Profilin	<0,3 ISU
Latex	rHev b 8	Profilin	<0,3 ISU
Mercuriale	rMer a 1	Profilin	<0,3 ISU
Phléole	rPhl p 12	Profilin	<0,3 ISU

Panallergène présentant une grande homologie et responsable d'une large réactivité croisée entre les plantes, y compris d'espèces éloignées. Rarement associé à des symptômes mais peut avoir une importance clinique et même provoquer des réactions sévères chez une petite minorité de patients allergiques notamment au citron, au melon, à la banane, au litchi et à la tomate.

Protéines liant le calcium			
Bouleau	rBet v 4	Calcium binding 2-EF-hand prot.	<0,3 ISU
Phléole	rPhl p 7	Calcium binding 2-EF-hand prot.	<0,3 ISU

Marqueur de réactivité croisée entre pollens, qui n'est pas présent dans les aliments d'origine végétale.

Marqueur de CCD			
Broméline	nAna c 2	CCD marker	<0,3 ISU

Marqueur de sensibilisation aux « cross-reactive carbohydrate determinants ». Rarement associé à des symptômes cliniques mais peut avoir une importance clinique et même provoquer des réactions sévères chez une petite minorité de patients.

ain, 11S globulin	NA ISU
ain, 2S albumin	<0,3 ISU
ain, 7S globulin	<0,3 ISU
ain, Conglutin	<0,3 ISU
ain, 11S globulin	<0,3 ISU
ain, Beta-conglycinin	<0,3 ISU
ain, Glycinin	<0,3 ISU
lectin 1	<0,3 ISU
adin	<0,3 ISU
se / Trypsin Inhibitor	<0,3 ISU
1	0,7 ISU
2	1,1 ISU
idge enzyme	<0,3 ISU
5	<0,3 ISU
	0,3 ISU
	0,3 ISU
	59 ISU
	0,3 ISU
	0,3 ISU
	0,3 ISU
	0,3 ISU
	0,3 ISU
	0,3 ISU
	<0,3 ISU
	<0,3 ISU
	<0,3 ISU
	<0,3 ISU
	<0,3 ISU

Composant de l'ISAC

Réactions croisées

FOOD ALLERGENS - VEGETAL ORIGIN			
English name	Allergens	Function	Latin name
Apple	rMal d 1	PR-10	Malus domestica
Peach	rPru p 1 nPru p 3	PR-10 nsLTP	Prunus persica
	nAct d 1 nAct d 2 nAct d 5 nAct d 8	Cysteine protease Thaumatococin-like protein kiwellin PR-10	Actinidia deliciosa
Bromelain	nAna c 2 HRP MUXF3 CCD	CCD CCD CCD	
Cashew nut	rAna o 2 Ana o 3	legumin-like protein Storage protein, 2S albumin	
Peanut	nAra h 1 nAra h 2 nAra h 3 rAra h 8 rAra h 9	Storage protein, 7S globulin Storage protein, Conglutin Storage protein, Glycinin PR-10 nsLTP	
Brazil nut	rBer e 1	Storage protein, 2S albumin	Bertholletia excelsa
Hazelnut	rCor a 1.0401 rCor a 8 nCor a 9	PR-10 nsLTP Storage protein, 11S globulin	
Walnut	Jug r 1 Jug r 2 Jug r 3 Jug r 4	Storage protein, 2S albumin Storage protein, vicillin nsLTP Storage protein, 11S globulin	
Sesame seed	nSes i 1	Storage protein, 2S albumin	Sesamum indicum
Celery	rApi g 1	PR-10	Apium graveolens
Carrot	rDau c 1	PR-10	Daucus Carota
Sojabean	rGly m 4 nGly m 5 nGly m 6 Gly m 2S	PR-10 Storage protein, b- conglymcinin Storage protein, glycinin Storage protein, 2S albumin	
Wheat	Tri a 14 nTri a 18 nTri a 19 Gliadin rTri a 19.0101 nTri a aA_T1	nsLTP Agglutinin isolectin 1 Gliadin Omega-5 gliadin Alpha-amylase/Trypsin inhibitors	Triticum aestivum
Buckwheat	Fag e 16kD	Storage protein, 2S albumin	

CCD

- A marker for sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants.
- Seldom associated with clinical symptoms but may cause demonstrable or even severe reactions in a small minority of patients.

LTP (non-specific Lipid Transfer Protein, nsLTP)

- A protein stable to heat and digestion causing reactions also to cooked foods.
- Often associated with systemic and more severe reactions in addition to OAS.
- Often associated with allergic reactions to fruit and vegetables in southern Europe.

Storage protein

- Protein found in seeds serving as source material during the growth of a new plant.
- Often stable and heat-resistant proteins causing reactions also to cooked foods.

Composant de l'ISAC

Réactions croisées

INHALENT ALLERGENS			
English name	Allergens	Function	Latin name
Bermuda Grass	nCyn d 1	Grass group 1	Cynodon dactylon
Timothy grass	rPhl p 1	Grass group 1	Phleum pratense
	rPhl p 11	Ole e 1-related protein	
	rPhl p 12	PFL	
	rPhl p 2	Grass group 2	
	nPhl p 4	Berberine bridge enzyme	
	rPhl p 5	Grass group 5	
	rPhl p 6	Grass group 6	
	rPhl p 7	Ca Binding protein	
Latex	rHev b 1	Rubber elongation factor	Hevea brasiliensis
	rHev b 3	Small rubber particle protein	
	rHev b 5	Acidic protein	
	rHev b 6	Hevein precursor	
	rHev b 8	PFL	
	rHev b 11	Chitinase	
Birch	rBet v 1	PR-10	Betula alba
	rBet v 2	PFL	
	rBet v 4	Ca Binding protein	
Hazel pollen	rCor a 1.0101	PR-10	Corylus avellana
Oak	Que a 1	PR-10	Quercus
Japanese cedar	nCry j 1	Pectase lyase	Cryptomeria japonica
Cypress	nCup a 1	Pectase lyase	Cupressus arizonica
Olive	nOle e 1	Common olive group 5	Olea europaea
	nOle e 2	PFL	
	Ole e 7	nsLTP	
	Ole e 9	Glucanase	
Plane tree	rPla a 1	Putative invertase inhibitor	Platanus acerifolia
	nPla a 2	Polygalacturonase	
	Pla a 3	nsLTP	
Alder	rAln g 1	PR-10	Alnus glutinosa
Mugwort	nArt v 1	Defensin	Artemisia vulgaris
	nArt v 3	nsLTP	
Annual mercury	rMer a 1	PFL	Mercurialis annua
Wall pellitory	rPar j 2	nsLTP	Parietaria judaica
Saltwort	nSal k 1	Pectin methylesterase	Salsola kali
Goosefoot	Che a 1	Trypsin inhibitor	
Ragweed	rAmb a 1	Pectase lyase	Ambrosia artemisiifolia
Plantain	Pla i 1	Pectase lyase	

Profilin

- An actin-binding protein showing great homology and cross-reactivity even between distant related species. • Recognized as a minor allergen in plants and plant related foods.
- Seldom associated with clinical symptoms but may cause demonstrable or even severe reactions in a small minority of patients.

PR-10 protein, Bet v 1 homologue

- A heat labile protein, cooked foods are often tolerated.
- Often associated with local symptoms such as oral allergy syndrome (OAS).
- Often associated with allergic reactions to fruit and vegetables in northern Europe.

Composant de l'ISAC

Réactions croisées

FOOD ALLERGENS - ANIMAL ORIGIN			
English name	Allergens	Function	Latin name
Ovomucoid	nGal d 1	Ovomucoid	Galus domesticus
Ovalbumin	nGal d 2	Ovalbumin	
Conalbumin	nGal d 3	Ovotransferrin	
Lysozyme	Gal d 4	Lysozyme	
CSA (livetin)	nGal d 5	Serum albumin	Parvalbumin
Carp	rCyp c 1	Parvalbumin	<ul style="list-style-type: none"> • A major allergen in fish. • A marker for cross-reactivity among different species of fish and amphibiaans. • A protein stable to heat and digestion causing reactions also to cooked foods.
Cod	rGad c 1	Parvalbumin	
Red meat	Alpha gal Alpha gal	Sugar epitope Sugar epitope	
Alpha-lactalbumin	nBos d 4	Alpha-lactalbumin	Bos domesticus
Beta-lactoglobulin	nBos d 5	Beta-lactoglobulin	
BSA	nBos d 6	Serum albumin	
Casein	nBos d 8	Casein	
Lactoferrin	nBos d lactoferrin	Transferrin	
Anisakis	rAni s 1 rAni s 3	Tropomyosin	Anisakis simplex
Shrimp	rPen a 1 nPen i 1 nPen m 1 Pen m 2 Pen m 4	Tropomyosin Tropomyosin Tropomyosin Arginine kinase Sarcoplasmic Ca binding protein	Penaeus aztecus Penaeus indicus Penaeus monodon
VENOMS			
English name	Allergens	Function	Latin name
Honey bee venom	nApi m 1 nApi m 4	Phospholipase A2 Melittin	Apis mellifera Apis mellifera
Paper wasp	Pol d 5	Ag 5	
Wasp	Ves v 5	Ag 5	Vespula vulgaris

Composant de l'ISAC

Réactions croisées

OTHER INHALENT ALLERGENS			
English name	Allergens	Function	
Cat	rFel d 1	Uteroglobulin	Lipocalin • Stable proteins and important allergens in animals • Allergen components displaying limited cross-reactivity between species.
	nFel d 2	Serum albumin	
	rFel d 4	Lipocalin	
Cockroach	rBla g 1	Cockroach group 1	
	rBla g 2	Aspartic protease	
	rBla g 4	Calycin	
	rBla g 5	Glutathione S-transferase	
	nBla g 7	Tropomyosin	
Moth	Plo i 1	Arginin kinase	
Dog	rCan f 1	Lipocalin	Serum albumin • A common protein present in different biological fluids and solids e.g. cows milk and beef, eggs and chicken. • Cross-reactions between albumins from different animal species are well known, for example between cat and dog and cat and pork.
	rCan f 2	Lipocalin	
	nCan f 3	Serum albumin	
	nCan f 5	Arginin esterase	
Horse	nEqu c3	Serum albumin	
	Equ c 1	Lipocalin	
House dust mite	rDer f 1	Cysteine protease	Dermatophagoides farinae Dermatophagoides farinae Dermatophagoides pteromyces
	rDer f 2	NCP2 family	
	nDer p 1	Cysteine protease	
	rDer p 10	Tropomyosin	
	nDer p 2	NCP2 family	
Storage mite	rEur m 2	NCP2 family	Tropomyosin • An actin-binding protein in muscle fibres. • A marker for cross-reactivity between crustaceans, mites and cockroach.
Blomia	Blo t 5	?	
Storage mite	Lep d 2	Group 2	
Mouse	nMus m 1	Lipocalin	Mus musculus
MOULDS			
English name	Allergens	Function	Latin name
Aspergillus	rAsp f 1	Mitogillin family	Aspergillus fumigatus
	rAsp f 2	Fibrinogen Binding Proteins	
	rAsp f 3	Peroxisomal protein	
	rAsp f 4		
	rAsp f 6	MnSOD	
Cladosporium	rCla h 8	Mannitol dehydrogenase	Cladosporium herbarum
Alternaria	rAlt a 1		Alternaria alternata
	rAlt a 6	Enolase	

Protéines, Réactions croisées :

11 PR-10 :

(protéines Bet v 1-like) :

- Bien représentée, intérêt **version 103**

4 nsLTP :

- En rajouter ?
 - Lesquelles?

5 Profilines :

- Tant de profilines existent
- Lesquelles sont les plus représentatives des familles botaniques ?
version 112

5 Protéines de stockage

2 Parvalbumines :

- Important !

- Lesquelles sont les plus représentatives?

4 Tropomyosines :

- Important !

– 5 albumines sériques :

- Lesquelles sont les plus représentatives?

– Venin de guêpe et d'abeille :

- Ajout prévu prochaine version

ImmunoCAP ISAC
est remplacé en Octobre 2011 par

ImmunoCAP ISAC

+20 allergènes différents

- ♂, 3 ans :
 - Historique
 - 6 mois : Dermatite atopique débutante, troubles gastro-intestinaux.
 - Dosages d'IgE : Mis sous régime d'éviction lait de vache et oeuf
 - Amélioration des symptômes
 - 9 mois : Eczéma ++, rhinite
 - 16 mois : Rhinite perannuelle, encombrement nasal, toux
 - 20 mois : Syndrome oral allergique (pomme)
 - 2 ans : Angioedème
 - ⇒ Investigations plus poussées pour définir précisément les risques
 - ⇒ Tests cutanés positifs pour tous les pneumallergènes et trophallergènes testés
 - ⇒ ImmunoCAP ISAC

1. Résumé des résultats des dosages d'IgE spécifiques positifs

Composants spécifiques d'espèce

Aliment d'origine végétale

Noix du Brésil	rBer e 1	Storage protein, 2S albumin	1,4 ISU
Noisette	nCor a 9	Storage protein, 11S globulin	0,5
Graine de sésame	nSes i 1	Storage protein, 2S albumin	15
Arachide	nAra h 1	Storage protein, 7S globulin	6,5
	nAra h 2	Storage protein, Conglutin	50
	nAra h 3	Storage protein, Conglutin	50
Soja	nGly m 5	Storage protein, Glycinin	1,4 ISU
	nGly m 6	Storage protein, Glycinin	1,4 ISU

Pollens : Rhinite allergique
Protéines de stockage

Composants spécifiques d'espèce

Acidic glycoprotein	0,4 ISU
Cysteine protease	87 ISU
Cysteine protease	82 ISU
NPC2 family	132 ISU

Moisissures & acariens :
Rhinite perannuelle

Composants avec une réactivité croisée limitée

Protéines PR10

Bouleau	rBet v 1	PR-10 protein	112 ISU
Aulne	rAln g 1	PR-10 protein	39 ISU
Pollen de noisetier	rCor a 1.0101	PR-10 protein	51 ISU
Noisette	rCor a 1.0401	PR-10 protein	0,6 ISU
Pomme	rMal d 1	PR-10 protein	12 ISU
Pêche	rPru p 1	PR-10 protein	6,8 ISU
Soja	rGly m 4	PR-10 protein	5 ISU
Arachide	rAra h 8	PR-10 protein	13 ISU
Céleri	rApi g 1	PR-10 protein	3,8 ISU

Protéines de transfert des lipides

Noisette	rCor a 8	Lipid transfer protein (nsLTP)	0,6 ISU
Armoise	nArt v 3	Lipid transfer protein (nsLTP)	0,5 ISU

Composants avec une réactivité croisée large

Marqueur de CCD

Broméline	nAna c 2	CCD marker	1 ISU
-----------	----------	------------	-------

Tropomyosines

Crevette	rPen a 1	Tropomyosin	0,5 ISU
	nPen i 1	Tropomyosin	0,4 ISU
	nPen m 1	Tropomyosin	0,5 ISU

Albumines sériques

Chat	nFel d 2	Serum albumin	1,4 ISU
Chien	nCan f 3	Serum albumin	2,2 ISU

Ovomucoid	54 ISU
Ovalbumin	30 ISU
Serum albumin	
Beta-lactoglobulin	
Casein	

Lait et oeuf

PR-10 (homologue Bet v 1)
Tropomyosines
Albumines sériques
CCD

Cas d'allergies multiples

Intérêt des multiplex






- ♂, 2 ans :
 - Historique
 - Eczéma,
 - Rhinite perannuelle
 - Urticaire
 - Tests cutanés ininterprétables
 - Sous Anti-Histaminique en permanence

Cas d'allergies multiples



Intérêt des multiplex

Acariens : Rhinite perannuelle

Mite

D. pteronyssinus (HDM)	nDer p 1	Cysteine protease	69 ISU	
D. farinae (HDM)	nDer f 1	Cysteine protease	60 ISU	
D. pteronyssinus (HDM)	nDer p 2	NPC2 family	55 ISU	
D. farinae (HDM)	rDer f 2	NPC2 family	71 ISU	
Storage mite	rEur m 2	NPC2 family	3,6 ISU	

Animal food



Carp	rCyp c 1	Parvalbumin	1,6 ISU	
Cod	rGad c 1	Parvalbumin	2 ISU	
Egg	nGal d 3	Conalbumin	0,5 ISU	

Animal

Cat	rFel d 1	Uteroglobulin	8,6 ISU	
	rFel d 4	Lipocalin	6,5 ISU	

Parvalbumines
Chat

Tropomyosin

D. pteronyssinus (HDM)	rDer p 10	Tropomyosin	0,9 ISU	
Anisakis	rAni s 3	Tropomyosin	0,3 ISU	

Tropomyosines

Cas d'allergies multiples

Intérêt des multiplex

- ♂, 30 mois:
 - Historique
 - Eczéma depuis l'âge de 6 mois,
 - Douleurs gastro-intestinales,
 - Rhinite perannuelle majorée en période pollinique,
 - Gonflement des lèvres => inquiétude
 - Tests cutanés positifs pour de nombreux fruits et légumes, pollens et le latex.

Species specific components				
Plant food				
Kiwi	nAct d 1	Cysteine protease	2,5 ISU	
	nAct d 2	Thaumatococcus protein	1,4 ISU	
Soybean	nGly m 5	Storage protein, Beta-conglycinin	0,6 ISU	
	nGly m 6	Storage protein, Glycinin	0,4 ISU	
Grass pollen				
Bermuda Grass	nCyn d 1	Grass group 1	12 ISU	
Timothy Grass	rPhl p 1	Grass group 1	16 ISU	
	rPhl p 5	Grass group 5	16 ISU	
Tree pollen				
Birch	rBet v 1	PR-10 protein	0,4 ISU	
Olive	nOle e 1	Common olive group 5	0,4 ISU	
Plane tree	nPla a 2	Polygalacturonase	0,5 ISU	
Japanese cedar	nCry j 1	Pectate lyase	0,5 ISU	
Cypress	nCup a 1	Pectate lyase	0,5 ISU	

Kiwi, soja
Pollens

Cross-reactive components

Profilines

Profilin				
Birch	rBet v 2	Profilin	7,7 ISU	
Olive	nOle e 2	Profilin	3,8 ISU	
Latex	rHev b 8	Profilin	8,6 ISU	
Annual mercury	rMer a 1	Profilin	11 ISU	
Timothy grass	rPhl p 12	Profilin	6,4 ISU	

Components with limited cross-reactivity

PR10

PR-10 protein				
Birch	rBet v 1	PR-10 protein	0,4 ISU	
Soybean	rGly m 4	PR-10 protein	0,4 ISU	
Peanut	rAra h 8	PR-10 protein	0,5 ISU	
Celery	rApi g 1	PR-10 protein	3,8 ISU	
Carrot	rDau c 1	PR-10 protein	0,7 ISU	

Cas d'allergies multiples

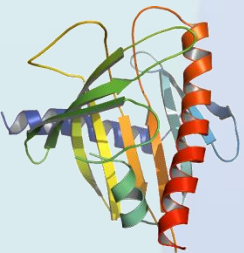
Intérêt des multiplex

- ♂, 8 ans :
 - Historique
 - Dermatite atopique sous allaitement maternel.
 - 1 an : vomissement après ingestion de pêche.
 - mis sous éviction pêche/abricot.
 - 7,5 ans : Douleurs abdominales, vomissement après tout type de repas et constipation.
 - IgE tot = 337 kU/L, IgE spécifiques pour les mixtures +++.
 - 8 ans:
 - Gastroskopie exclut une oesophagite à éosinophile.
 - Bilan allergologique via prise de sang et dosage IgE spécifiques.
 - » Multiples positivités aux extraits allergéniques puis aux allergènes recombinants.

Cas d'allergies multiples

Intérêt des multiplex

- Mise en évidence d'IgE spécifiques positifs pour la majorité des aliments induisant des réactions immédiates décrites < 30 minutes.
 - Principalement des allergènes végétaux.
- Quel type d'allergène incriminé ?
 - CCD ? Profilines ?
 - rare symptômes décrits => à tester
 - LTP ?
 - Multiples LTP très très rare en Belgique => peu probable !
- Mise en évidence d'une faible allergie aux divers pollens de graminées. Symptômes mineurs.
- Mise en évidence de rPru p 3 positif (LTP)
 - Confirmation de l'allergie aux LTP via microarray
 - LTP + :
 - Arachide, pêche, kiwi, froment, olive, raisin, orge, poire, prune...



	Tests cutanés	Dosages d'IgE s		
		Dosage par ImmunoCAP 250		Dosage par ImmunoCAP ISAC
		Extraits naturels (KUA/L)	composant allergénique LTP (KUA/L)	composant allergénique LTP (ISU)
Orge	Négatif	5.32	ND	ND
Seigle	Positif	0.43	ND	ND
Raisin	Positif	6.11	ND	ND
Poire	Positif	4.25	ND	ND
Soja	Positif	6.74	ND	ND
Orange	Négatif	3.46	ND	ND
Prune	Positif	16.8	ND	ND
Banane	Négatif	0.55	ND	ND
Pomme-de-terre	Négatif	0.31	ND	ND
Riz	Négatif	1.37	ND	ND
Froment	Positif	0.76	ND	0,6
Tomate	Négatif	1.81	ND	LTP négative
Noisette	Positif	1.51	2.10	0,8
Kiwi vert	NF	4.62	4.62	3,25
Kiwi doré	NF	ND	ND	1,7
Pêche	Positif	16.3	18.8	6,1
Arachide	Négatif	10.1	14.1	1,73
Céleri	Négatif	NF	ND	0,58
Noix	Positif	NF	ND	4,07
Mûre noire	NF	NF	ND	2,13
Olivier	NF	NF	ND	2,11
Platane	NF	NF	ND	1,92
Pariétaire	NF	NF	ND	2 LTP négatives
Armoise	Négatif	NF	6.58	2,7

Intolérance alimentaire

Tests in-vitro

Quid des IgG4 ?

- **Sont considérés comme des antagonistes des IgE.**
 - Mesurent l'allergie de type I asymptotique.
 - Peuvent être justifiables pour les intolérances à l'histamine.
 - **Mesurent la tolérance et non l'intolérance vis-à-vis des aliments**
- **N'interviennent que dans les allergies immédiates de type I**
 - **Ne jouent aucun rôle dans les allergies retardées.**
 - Mesurent l'allergie de type I asymptotique.
 - **Ne montrent aucune propriété pro-inflammatoire.**
 - Ne sont pas impliqués dans des processus inflammatoires chroniques des allergies alimentaires retardées.

Intolérance alimentaire

Tests in-vitro

Quid des IgG anti-antigènes alimentaires ?

- **Effet protecteur des IgG**
- **IgG sécrétés en fonction de ce que l'on consomme (réponse immunitaire normale indiquant une exposition)**
- Les taux d'IgG ne sont pas corrélés aux épreuves de provocation (Burks et al)
- **Pas de plus-value dans le diagnostic des allergies alimentaires (Shek et al)**
- Ne déclenchent pratiquement pas de symptômes cliniques lorsqu'ils sont présents.

• AUCUNE PERTINENCE CLINIQUE

- Les IgG4 sont importants uniquement pour les cas suivants :
 - Chez les jeunes enfants pour qui la réponse IgE ne s'est pas encore complètement développée.
 - Chez les adultes ayant une intolérance histamine (déficience DAO), 3-5% population.
 - Symptômes similaires à une allergie de type I, mais + tardifs.
 - Dosage d'IgEs négatifs, mais titres IgG4 élevés.
 - IgG provoquent une libération de l'histamine par les mastocytes (libération = 1% de la quantité totale rejetée sous l'influence des IgE!).
 - Symptômes avec une augmentation retardée des IgG4 après le passage intestinal de la denrée alimentaire.
 - Réactions pseudo-allergiques fréquentes causées par les IgG4.
- **Plusieurs organismes officiels ne recommandent pas la détermination des IgG4 pour diagnostiquer les allergies ou intolérances alimentaires.**
 - *Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool :*
EAACI Task Force Report. Steven O. Stapel et al. 2008.

- L'allergie alimentaire chez l'enfant a une forte prévalence.
- Une marche de l'allergie a été décrite...
- Ne pas confondre Allergie alimentaire et intolérance alimentaire.
- Les tests de laboratoires participent au diagnostic des allergies alimentaires mais actuellement, il n'y a pas de tests pertinents pour la mise en évidence des intolérances alimentaires...
 - IgG alimentaires : littérature très pauvre !!

- **La route de la découverte des profils de sensibilisation est tracée...**
 - **Les extraits allergéniques sont utiles :**
 - En première intention,
 - Ne permet pas de conclure dans tous les cas (multiple positivités des tests, manque de précision),
 - IgEs pour les extraits pas toujours significatifs.
 - Ne permettent pas d'évaluer la sévérité des réactions allergiques
 - Contribuent parfois à des régimes d'éviction trop larges...
 - Familles de protéines décrites, similarités de structure (homologie de chaînes d'acides-aminés ou homologie de structure)
 - Allergie à une seule protéine peut causer des réactions croisées à d'autres protéines de la même famille.
 - Permet d'apporter un pronostic
 - Disponibilité en CAP (et/ou en ISAC) ou en cours de développement...

ImmunoCAP ISAC

Contexte de prescription

- Allergie IgE-médiée, symptômes immédiats.
- Profil complexe.
 - Allergies multiples
 - Allergies dont le substrat moléculaire semble flou malgré une exploration moléculaire orientée.
- Profils moléculaires non accessible à l'exploration unitaire et dont l'éducation justifie un examen coûteux et non remboursé (fruits, sésame,...)
- Chocs d'allure anaphylactiques répétés, non élucidés par une enquête minutieuse et des tests orientés.
- Interprétation des résultats difficile :
 - Destiné aux spécialistes !
 - Nous sommes là pour vous aider...
 - romy.gadisseur@chu.ulg.ac.be
 - 04/366.76.89 ou 76.92



Service de Chimie Médicale - Endocrinologie, Allergologie, Lithiase -



Biologistes

Prof. J.P. CHAPELLE

Dr E. CAVALIER

Pharm. Biol. R. GADISSEUR

Romy.gadisseur@chu.ulg.ac.be

Laboratory technologists

Anne-Catherine BEKAERT

Claudette BORREMANS

Agnès CARLISI

Nunzio FERRANTE

Olivier ROUSSELLE

Georges SPRONCK





**Merci de votre
attention !!**