

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE BIOLOGIE MEDICALE
(décret du 23 janvier 2003)

et

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 23 octobre 2017 à Poitiers
par **Sandra Riffaud**

Place des composants allergéniques de la gamme ImmunoCAP®
dans le diagnostic de l'allergie aux trophallergènes végétaux

Composition du Jury

Président : Professeur Jean-Claude Lecron

Membres : Professeur Gilles Thibault
Docteur Cyrille Hoarau
Docteur David Lepage

Directeur de thèse : Professeur Hervé Watier

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE BIOLOGIE MEDICALE
(décret du 23 janvier 2003)

et

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 23 octobre 2017 à Poitiers
par **Sandra Riffaud**

Place des composants allergéniques de la gamme ImmunoCAP®
dans le diagnostic de l'allergie aux trophallergènes végétaux

Composition du Jury

Président : Professeur Jean-Claude Lecron

Membres : Professeur Gilles Thibault
Docteur Cyrille Hoarau
Docteur David Lepage

Directeur de thèse : Professeur Hervé Watier

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, oncérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 12/2017**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne (**émérite à/c du 25/11/2017**)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Maître de conférences des universités de médecine générale

- BOUSSAGEON Rémy (**disponibilité d'octobre à janvier**)

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- LOVELL Brenda Lee, maître de langue étrangère

Professeurs émérites

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (**émérite à/c du 25/11/2017 – jusque 11/2020**)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2018)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino-Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

PHARMACIE

Professeurs

- COUET William, pharmacie clinique PU-PH
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique PU-PH
- MARCHAND Sandrine, pharmacocinétique PU-PH

- CARATO Pascal, chimie thérapeutique PR
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie PR
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie PR
- IMBERT Christine, parasitologie PR
- OLIVIER Jean Christophe, galénique PR
- PAGE Guylène, biologie cellulaire PR
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique PR
- SARROUILHE Denis, physiologie PR
- SEGUIN François, biophysique, biomathématiques PR

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, immunologie-hématologie MCU-PH
- RAGOT Stéphanie, santé publique MCU-PH (**en mission jusque 12/2017**)
- THEVENOT Sarah, hygiène et santé publique MCU-PH

- BARRIER Laurence, biochimie MCF
- BODET Charles, bactériologie MCF
- BON Delphine, biophysique MCF
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie MCF
- BUYCK Julien, microbiologie, MCF
- CHARVET Caroline, physiologie MCF
- DEBORDE-DELAGE Marie, sciences physico-chimiques MCF
- DEJEAN Catherine, pharmacologie MCF
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique MCF
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire MCF
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie, MCF

- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie MCF
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique MCF
- INGRAND Sabrina, toxicologie MCF
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile pharmacochimie MCF
- PAIN Stéphanie, toxicologie MCF
- RIOUX BILAN Agnès, biochimie MCF
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacochimie MCF
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire MCF
- WAHL Anne, chimie analytique MCF

Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

Attaché Temporaire d'Enseignement et de recherche (ATER)

- JUIN Camille,

Professeur 2nd degré - anglais

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - anglais

- LOVELL Brenda Lee

REMERCIEMENTS

Je remercie le professeur Hervé Watier, pour son encadrement actif, son intérêt pour l'immunologie et la médecine, sa rigueur et son bon-sens. Je le remercie également pour son empathie, ses conseils et sa confiance.

Je remercie le professeur Jean-Claude Lecron, pour sa confiance et son soutien, lors du stage d'immunologie, lors de l'année recherche et pour ce travail d'allergologie.

Je remercie le professeur Thibault et les docteurs Hoarau et Lepage de m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury de thèse et de s'être ainsi intéressés à mon travail.

Je remercie toutes les personnes ayant pu m'encadrer lors de mes différents stages de biologie médicale, qui m'ont fait découvrir, approfondir et aimer la discipline.

Je remercie mon chéri Sébastien, pour son soutien, sa personnalité, nos projets...

Je remercie ma soeur Laurence, pour sa présence, sa gentillesse, son courage et son enthousiasme.

Je remercie mes parents, ainsi qu'Anne et Pierre, pour leur soutien immense, leur accueil, tous les moments que l'on va encore passer ensemble.

Je remercie Anaëlle, Côme et François, pour leur gentillesse et leur charisme.

Je remercie mes chères grand-mères, cousines, cousins, oncles et tantes. Aussi ma super Marraine et mon cher Parrain. Pour leur présence continue.

Je remercie mes collègues Alexandra, Samia et Siham pour ces années de soutien mutuel. Et aussi Cong Tri, Thibault, Franck, Céline et Céline, Mathieu, Kevin, Ali, Adeline et Camille.

Je remercie mes amis : Alexandra, Samia, Siham, Bénédicte, Violaine, Marine, Emilie et Emilie, Domitille, Noï, Amandine, Elise, Roxane, Yoann, Quentin, Anne-Claire, Marjolaine, Cloé, Eléonore, Yves, Diane, Lise, Joëline, Sylvie, Maud, Mélanie, Solène et Julien, Christophe et Marie-Noëlle, Christelle.

Je remercie ma belle-famille pour leur accueil et leur joie de vivre : Maryse et Philippe, Pierre et Mélanie, Thierry, Mauricette, Maxime, Tom et Clémence.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AIEPIA : Anaphylaxie Induite par l'Exercice Physique et l'Ingestion d'Aliments

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

ALK : *Allergologisk Laboratorium Kobenhavn*

ASC : Aire Sous la Courbe

AUC : *Area Under the Curve*

CCD : *Cross-reactive Carbohydrate Determinant*

CLA : *ChemiLuminescent Assay*

CRD : *Component -Resolved Diagnosis*

EAACI : *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*

E. coli : *Escherichia coli*

EIA : *Enzyme ImmunoAssay*

ELISA : *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*

EU : Etats-Unis

FEIA : *Fluorescent Enzyme ImmunoAssay*

HMW : *High Molecular Weight*

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

IgE : Immunoglobuline E

ISAC : *Immune Solid Phase Allergen Chip*

IT : ImmunoThérapie

ITO: ImmunoThérapie par voie Orale

IUIS : *International Union of immunological Societes*

LMW : *Low Molecular Weight*

LR : *Likelihood Ratio*

nsLTP : *non specific Lipid Transfer Protein*

PFS : *Pollen-Food Syndrom*

PR-10 : *Pathogenesis-Related plant protein class 10*

RAST : *RadioAllergoSorbent Test*

RIST: *RadiImmunoSorbent Test*

ROC : *Receiver Operating Characteristic*

RV: *Rapport de Vraisemblance*

S : *coefficient de sédimentation de Svedberg*

TC : *Tests Cutanés*

TFS : *Thermo Fisher Scientific*

TLP : *Thaumatoin-Like Protein*

TP : *Test de Provocation*

TPL : *Test de Provocation Labial*

TPO : *Test de Provocation Orale*

TPODA : *Test de Provocation Orale en Double Aveugle*

VPP : *Valeur Prédictive Positive*

VPN : *Valeur Prédictive Négative*

WDEIA : *Wheat Dependent Exercise Induced Anaphylaxis*

Place des composants allergéniques de la gamme ImmunoCAP®
dans le diagnostic de l'allergie aux trophallergènes végétaux

TABLE DES MATIÈRES

I- Introduction	11
II- Généralités	13
1) Clinique de l'allergie, notamment alimentaire	13
2) Traitement de l'allergie	23
3) Allergènes, composants et classification	24
a) Définition du mot allergène	24
b) Découverte des allergènes moléculaires	24
c) Dénomination officielle par l'IUIS	25
d) Histoire du CRD et disponibilité croissante des allergènes de la gamme ImmunoCAP®	
e) Familles allergéniques (trophallergènes végétaux)	27
f) Glycosylation des protéines, CCD	34
4) Diagnostic biologique de l'allergie	35
a) Naissance du test de dosage des IgE spécifiques	35
b) Tests multiplexes	38
c) Tests ImmunoCAP® : principe, calibration, contrôles de qualité, remboursement	
III- Objectif	44
VI- Méthode	46
V- Résultats	50
1) Allergie à l'arachide	51
2) Allergie à la noisette	64
3) Allergie à la noix commune	71
4) Allergie à la noix de cajou	74
5) Allergie à la noix du Brésil	78
6) Allergie au blé	80
7) Allergie au soja	87
8) Allergie au céleri	91
9) Allergie à la pomme	95
10) Allergie à la pêche	99
11) Allergie au kiwi	106
VI- Discussion	110
VII- Conclusion et perspectives	115
Références bibliographiques	117
Résumé et mots clés	
Serment	

I- INTRODUCTION

L'allergie est une maladie fréquente en France et dans le monde. Les formes graves peuvent entraîner le décès et les formes moins graves être néanmoins invalidantes. Nous préciserons ce que nous nommons « allergie » et ferons un bref rappel au sujet du rôle des Immunoglobulines E (IgE). Nous nous intéresserons aux principaux signes cliniques de l'allergie, en nous focalisant sur les allergies alimentaires. Nous insisterons sur l'évaluation de la gravité et décrirons quelques cas particuliers de manifestations allergiques. Nous décrirons le principe de réalisation et d'interprétation des tests cutanés et de provocation oral, pouvant aider le clinicien dans sa démarche lors de la consultation. Nous évoquerons les principaux traitements, en insistant sur l'utilisation de l'adrénaline. Par la suite, nous nous pencherons sur la(ou les) définition(s) du mot « allergène », pouvant désigner la source allergénique ou, plus précisément, la molécule au sein de cette source, étant responsable de l'allergie. Nous verrons comment l'exploration de la réactivité envers les composants allergéniques a pu être permise, puis nous expliquerons l'intérêt d'avoir créé des composants recombinants et décrirons très succinctement leur biosynthèse. On verra qu'il a fallu harmoniser la dénomination des multiples allergènes découverts. Puis nous nous intéresserons aux familles de protéines, car la majorité des composants allergéniques en sont, en nous focalisant sur les protéines végétales. Nous ferons un point bref sur leur glycosylation, puisque les glycanes peuvent aussi interagir avec les IgE, en définissant la notion de CCD (*Cross-reactive Carbohydrate Determinant*). Ensuite, avant de décrire le principe du dosage des IgE spécifiques par ImmunoCAP® et les étapes permettant de nous assurer de la qualité des résultats rendus, nous ferons un détour par l'histoire de la naissance de ce test pour comprendre la suprématie de Phadia/TFS sur le marché du diagnostic biologique de l'allergie. Nous aurons évoqué également quelques tests multiplexes d'exploration des IgE spécifiques (CLA, puce ISAC) avec leurs principaux avantages et limites. Nous expliciterons précisément l'objectif de cette thèse et la méthode utilisée. Nous nous intéresserons ensuite à chaque allergie alimentaire aux

végétaux pour laquelle un(ou des) composant(s) allergénique(s) est(sont) disponible(s) pour le dosage des IgE spécifiques par test ImmunoCAP®. Nous tenterons de mettre en évidence l'utilité ou l'inutilité de ces tests, en discutant de la qualité des études permettant d'avancer de telles conclusions. Nous aurons rappelé le contexte de la découverte de ces allergènes et quelques unes de leurs caractéristiques propres lorsque cela était possible. Nous aurons également approché l'épidémiologie et les limites de l'interrogatoire et des tests cutanés pour chacune des allergies alimentaires aux végétaux. Nous proposerons une critique de notions décrites jusque là de façon peut-être abusive (comme la notion d'allergies croisées, d'allergènes « majeurs » et « mineurs », des tests dits « d'orientation diagnostique »). Nous terminerons par proposer des perspectives sur d'éventuels travaux à poursuivre ou à entreprendre.

II- GÉNÉRALITÉS

1) CLINIQUE DE L'ALLERGIE, NOTAMMENT ALIMENTAIRE

L'allergie englobe un ensemble de manifestations cliniques qui peuvent se produire chez quelques individus lorsqu'ils entrent en contact avec un élément appelé allergène, habituellement bien toléré parmi la population. Quand nous parlerons d'« allergie », nous ferons référence aux seules hypersensibilités de type I de la classification de Gell et Coombs. L'allergie est donc une réaction clinique immédiate (quelques minutes à quelques heures), secondaire à la libération de substances vasoactives libérées par les mastocytes et les basophiles (substances préformées avec l'histamine notamment, et substances néoformées), lorsque l'allergène engage les IgE qui lui sont spécifiques, et qui sont elles-mêmes préalablement fixées au récepteur FcεRI des mastocytes et des basophiles (figures 1, 2 et 3).

L'allergie suppose donc l'existence de réponses immunitaires humorales caractérisées par la synthèse d'IgE par les plasmocytes, après commutation isotypique. Certains patients présentent une prédisposition génétique à synthétiser des IgE spécifiques de façon anormale, au contact d'allergènes rencontrés communément dans l'environnement. Ils sont atteints d'atopie, dont les manifestations cliniques peuvent être une rhinite, un asthme ou encore un eczéma atopique (Johansson *et al.*, 2004). Il faut cependant préciser que l'allergie ne survient pas uniquement chez les patients atopiques. Les signes de l'allergie peuvent être cutanés, oculo-nasaux, digestifs, respiratoires, cardio-vasculaires et/ou neurologiques. Ils sont notamment dus à l'action de l'histamine, pouvant entraîner une vasodilatation et une bronchoconstriction, ce qui sera traité plus loin. Par ailleurs, la gravité peut varier d'une simple urticaire, gênante mais ne mettant pas en jeu le pronostic vital, au choc anaphylactique nécessitant des soins intensifs et parfois responsable de décès. C'est le cas pour les allergies alimentaires, auxquelles nous nous intéressons dans cette thèse, qui peuvent être sévères du fait d'une atteinte systémique possible.

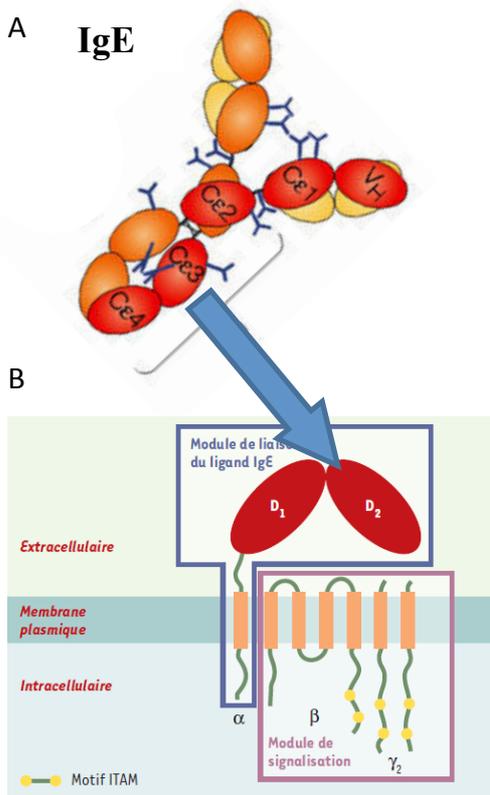


Figure 1. Schéma d'une IgE et de son récepteur FcεRI. **A. Structure d'une IgE.** En rouge, la chaîne lourde composée d'un domaine variable (VH) et de quatre domaines constants (Cε ou CH). Un domaine constant assure la jonction entre les fragments Fab (antigène-binding fragment) et Fc (fragment cristallisable) à la place de la charnière des IgG (Woof *et al.*, 2004). **B. Récepteur de type I de la portion Fc des IgE (FcεRI)** situé sur la membrane plasmique des mastocytes et des basophiles. C'est un tétramère αβγγ, où les deux chaînes γ permettent la transduction du signal grâce à leurs motifs ITAM (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif*) et où α est la chaîne responsable de la liaison à l'IgE grâce à ses deux domaines immunoglobuliniques D1 et D2 (Blank *et al.*, 2003). Le site d'interaction du FcεRI est situé dans D2 et interagit avec les deux domaines Cε3 de l'IgE. Le N-glycane situé entre les CH3 assure l'écartement nécessaire permettant au D2 de s'insérer entre. D2 n'étant pas symétrique, il interagit différemment avec chacun des deux CH3, d'abord avec l'un, puis avec l'autre.

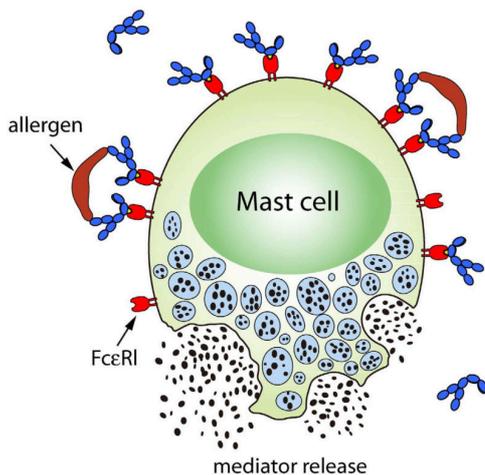


Figure 2. Dégranulation d'un mastocyte faisant suite à la liaison de l'allergène sur deux IgE préalablement fixées aux FcεRI. L'interconnexion de deux récepteurs FcεRI est nécessaire pour déclencher la dégranulation (Wright *et al.*, 2015).

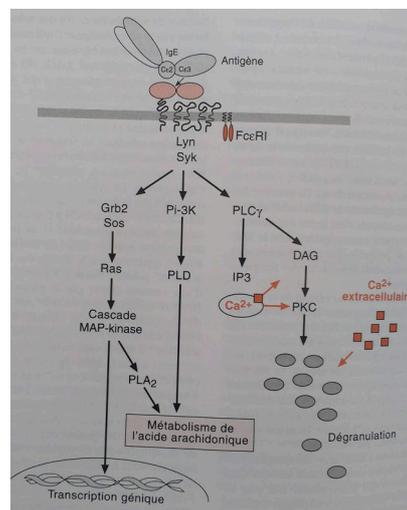


Figure 3. Voies de signalisation intramastocytaires (Male, 2007) induisant la dégranulation des substances préformées et néoformées. La transduction du signal passant par les chaînes γ induit un afflux de calcium et déclenche la dégranulation.

Par exemple, en France en 2002, 107 cas d'anaphylaxie alimentaire sévère avaient été recensés par le réseau d'allergo-vigilance, dont un cas de décès dû à l'arachide (Moneret-Vautrin *et al.*, 2004). En 2007 et en 2014, dans l'Ain puis près de Marseille, deux enfants de 9 ans sont décédés d'un choc anaphylactique dans leur cantine.

Les signes cliniques de l'allergie peuvent être subjectifs ou objectifs. Les premiers étant décrits par le patient mais non observés par le médecin (par exemple, un prurit) et ne seront généralement pas pris en compte pour établir le diagnostic. Les signes cliniques objectifs d'allergie alimentaire sont aspécifiques et non limités aux appareils oro-pharyngé et digestif. En effet, Sampson *et al.*, en 2012, décrivaient les signes possiblement présents, organe par organe :

- Pour la peau : une urticaire importante, un œdème important de la face ou des lèvres, un érythème sur au moins 50 % de la surface corporelle ;
- Pour le système respiratoire supérieur : un frottement continu des yeux ou du nez, une série d'éternuements, une rhinorrhée persistante associés ou non à un gonflement péri-oculaire ;
- Pour le système respiratoire inférieur : une respiration sifflante, un enrouement, une toux sèche persistante, un stridor ;
- Pour le système gastro-intestinal : au moins 2 ou 3 épisodes de vomissement ou de diarrhée, ou au moins un de chaque associés ;
- Pour les systèmes cardio-vasculaire et neurologique : une diminution de la tension artérielle, une modification de l'état de conscience.

En outre, la gravité de la réaction allergique doit être évaluée rapidement. L'anaphylaxie est une réaction allergique systémique sévère. Elle est due à une pénétration systémique de l'allergène et, en conséquence, des phénomènes de dégranulation mastocytaire disséminés, potentiellement massifs. C'est la réaction que l'on redoute en premier lieu. Il faut être attentif aux premiers signes pouvant conduire à ce diagnostic. En 1977, Ring et Messmer proposaient une classification clinique des réactions « anaphylactoïdes ». Entre parenthèse, ce terme reste parfois employé pour

désigner l’histaminolibération non médiée par les IgE due, par exemple, à C3a et C5a ou à des antigènes directement ou à des médicaments comme la codéine (utilisée comme témoin positif lors des TC), la morphine, des antibiotiques comme la vancomycine, des produits de contraste (Male *et al.*, 2007). Cette classification est parfois encore utilisée. Ils distinguaient un premier grade où le patient ne présente que des signes cutanéomuqueux. On ne considère pas ce grade comme de l’anaphylaxie, mais il peut en être un signe annonciateur. Il en est de même pour des signes digestifs isolés. La définition de l’anaphylaxie validée par l’Académie européenne d’allergologie et d’immunologie clinique en 2007, et toujours utilisée en 2016 par la Société française de médecine d’urgence (SFMU), en partenariat avec la Société française d’allergologie (SFA) et le Groupe francophone de réanimation et d’urgences pédiatriques (GFRUP), est fondée sur les critères de Sampson *et al.* de 2006 (tableau 1). Elle consiste en une atteinte cutanéomuqueuse associée à des signes respiratoires et/ou une hypotension artérielle ou des signes de mauvaise perfusion d’organes ; ou bien une atteinte de deux organes : cutanée et/ou respiratoire et/ou vasculaire et/ou digestive ; ou encore une chute de la tension artérielle (Gloaguen *et al.*, 2016).

Tableau 1. Critères de Sampson *et al.* de 2006. Une anaphylaxie est probable lorsque l’une des trois situations apparaît brutalement (Gloaguen *et al.*, 2016).

1	Installation aiguë (minutes à quelques heures) d’une atteinte cutanéomuqueuse de type urticarienne ^a ET au moins un des éléments suivants : • Atteinte respiratoire ^b • Hypotension artérielle ou signe de mauvaise perfusion d’organes ^c
2	Au moins deux des éléments suivants apparaissant rapidement après exposition à un probable allergène pour ce patient (minutes à quelques heures) : • Atteinte cutanéomuqueuse ^a • Atteinte respiratoire ^b • Hypotension artérielle ou signes de mauvaise perfusion d’organes ^c • Signes gastro-intestinaux persistants ^d (douleurs abdominales, vomissements, etc.)
3	Hypotension artérielle après exposition à un allergène connu pour ce patient (minutes à quelques heures) : • De 1 mois à 1 an, PAS < 70 mmHg • De 1 à 10 ans, PAS < 70 + (2 × âge) mmHg • De 11 à 17 ans, PAS < 90 mmHg • Adulte, PAS < 90 mmHg ou baisse de plus de 30 % par rapport à sa valeur habituelle
PAS : pression artérielle systolique. ^a Éruption généralisée, prurit, flush, œdème des lèvres, de la langue ou de la luette, etc. ^b Dyspnée, bronchospasme, hypoxémie, stridor, diminution du débit expiratoire de pointe, etc. ^c Syncope, collapsus, hypotonie, incontinence. ^d Le groupe propose d’entendre par « persistant » une symptomatologie encore présente au moment du contact médical.	

Le diagnostic d'anaphylaxie est primordial, devant amener à l'administration sans retard du traitement d'urgence qui consiste en l'injection d'adrénaline par voie intramusculaire (IM), ainsi que des traitements complémentaires si nécessaires (β 2-mimétiques en cas de bronchospasme, remplissage vasculaire en cas de collapsus, oxygénothérapie, etc...). On doit aussi l'administrer dès la présence de signes respiratoires ou cardiovasculaires, sans forcément attendre l'atteinte de deux organes. Cela est essentiel à savoir, car les auteurs français ont constaté un retard fréquent quant à l'administration de l'adrénaline, probablement du fait d'une sous-évaluation de la gravité de l'épisode. Ils insistent sur le fait que l'adrénaline par voie IM ne comporte aucune contre-indication absolue (Gloaguen *et al.*, 2016).

Muraro *et al.*, précisent qu'il est possible d'identifier un groupe à risque élevé d'anaphylaxie sévère, mais impossible d'identifier un groupe à faible risque (2007). Moneret-Vautrin *et al.* semblent également dire que le risque de réaction grave est imprédictible par rapport aux antécédents de réactions immédiates (2004). De ce fait, la Société française d'allergologie (SFA), en 2014, recommandait aussi le traitement par adrénaline chez les enfants présentant une urticaire généralisée par allergie alimentaire, ainsi que dans les situations où il existe un risque de réaction sérieuse : terrain d'asthme, allergies alimentaires multiples, dose réactogène faible, mastocytose, aliment à risque (par exemple, arachide ou fruits à coque).

Concernant l'évolution des allergies alimentaires, la plupart disparaîtrait après 3 ans (lait, œufs, blé, soja), tandis que d'autres perdureraient dans le temps (arachide, noix, poisson, crustacés).

Une forme particulière d'anaphylaxie est celle qui est induite par l'exercice physique et l'ingestion d'aliments (AIEPIA). La première description concernait un homme de 31 ans qui s'entraînait de façon intensive à la course à pied et se nourrissait fréquemment de fruits de mer. L'association des deux provoquait des symptômes d'anaphylaxie. Ses tests cutanés étaient positifs pour les fruits de mer. L'arrêt de leur consommation lui a permis de ne plus présenter ces signes (Maulitz *et al.*, 1979). Kidd *et al.*, en 1983, décrivaient le cas de trois jeunes adultes qui présentaient une réaction allergique

lorsque l'effort était associé à la consommation de céleri. Ils avaient tous les trois des tests cutanés positifs au céleri et à de nombreux autres allergènes végétaux. De nombreuses études ont incriminé les farines de céréales et notamment la gliadine du gluten, dont nous parlerons dans le chapitre dédié à l'allergie au blé. L'hypothèse de Chen *et al.* quant à la physiopathologie de ce type d'anaphylaxie serait la diminution de sécrétion des enzymes gastriques pendant l'exercice, et donc du maintien de l'intégrité des allergènes absorbés, notamment des allergènes instables à la digestion enzymatique qui causent habituellement seulement un syndrome oral. Ils s'appuient sur de nombreux travaux montrant une diminution de la circulation vasculaire intestinale et de l'acidité gastrique pendant l'exercice, ainsi que l'observation d'allergènes entiers ayant pu accéder à la circulation générale après l'exercice (Chen *et al.*, 2013).

Parmi les réactions allergiques alimentaires de gravité moins importante *a priori* que l'anaphylaxie, le syndrome oral ou syndrome de Lessof est un ensemble de symptômes (prurit oropharyngé, œdème des lèvres) provoqués par exposition de la muqueuse oropharyngée à des allergènes alimentaires essentiellement d'origine végétale.

La consultation d'allergologie suit généralement un épisode grave ou des épisodes invalidants provisoirement résolus. Une partie importante de cette consultation est donc dédiée à l'interrogatoire minutieux, « policier ». L'allergologue recueille les antécédents, se renseigne à propos du mode de vie du patient, tente de savoir si la réaction faisait suite à l'ingestion d'un aliment bien identifié ou non, fait préciser les signes qui ont été observés. Des difficultés peuvent apparaître si les signes rapportés sont mal décrits ou mal évalués ; en effet, étant peu spécifiques, ils peuvent être dus à d'autres pathologies. Par ailleurs, il n'est pas toujours aisé de connaître l'aliment responsable de l'épisode. On a également besoin de savoir si les patients sont potentiellement allergiques à d'autres aliments non encore ingérés, dans le cas d'une première allergie alimentaire. L'examen clinique peut alors être complété par des tests cutanés (TC). On pratique des tests cutanés à lecture immédiate, en anglais *skin prick tests*, les intradermo-réactions ne se pratiquant pas pour les allergies alimentaires (le

grand livre des allergies, 2012). Il s'agit de provoquer un contact entre les allergènes suspectés et les mastocytes du derme, en déposant par exemple une goutte de l'extrait allergénique sur la peau (à la face antérieure de l'avant-bras) et en piquant au travers à l'aide d'une pointe standardisée en plastique. Pour interpréter correctement les tests, il est nécessaire d'avoir un témoin négatif, constitué du diluant des allergènes (ou de sérum physiologique), et un témoin positif constitué d'histamine (ou de phosphate de codéine). On mesure, après 15 minutes, les diamètres de la papule, notés en millimètres (mm). En théorie, le résultat est positif si le diamètre de la papule est au moins égal à 3 mm (Konstantinou *et al.*, 2010). Pour les fruits et légumes, on peut utiliser les allergènes natifs, frais ou congelés, crus ou cuits (Le grand livre des allergies, Fédération française d'allergologie, 2014). On pique dans le fruit ou le légume, puis dans la peau du patient (« *prick-prick* »), ou bien dans la peau à travers l'aliment (« *prick in prick* »). Bien que meilleures que celles des TC avec des extraits commerciaux, les performances des TC avec des aliments frais sont en général insuffisantes, la sensibilité variant de 50 à 100 % et la spécificité de 26 à 68 % (Živanović *et al.*, 2017).

On ne peut pratiquer des tests cutanés que si le patient ne présente pas un eczéma ou une urticaire extensifs, ou un dermographisme, et si le traitement antihistaminique a pu être interrompu. En principe, les témoins positif et négatif servent à éliminer ces éventuels problèmes d'interprétation. Dans le cas où les TC ne peuvent pas être réalisés, le dosage des IgE spécifiques pourra apporter des informations supplémentaires.

Le test de provocation orale (TPO) par ingestion de l'aliment suspect, en double aveugle (TPODA), reste *in fine* le *gold standard* diagnostique (un test de provocation en ouvert pouvant suffire pour les enfants en bas âge). Il permet d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic en cas de doute, mais également de déterminer la dose maximale tolérée et/ou le seuil réactogène. Par exemple, certains patients réagissent dès la présence d'une quantité infime d'allergène (« traces »).

L'Académie américaine d'allergie, d'asthme et d'immunologie, ainsi que l'Académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique, ont publié des recommandations en 2012, afin de standardiser le TPODA pour les allergies alimentaires.

L'éviction de l'aliment est préconisée pendant environ deux semaines dans le cas d'une maladie atopique non stabilisée (Sampson *et al.*, 2012). L'estomac doit être vide de préférence. On ne doit pas proposer de TPO si le patient souffre d'une maladie sous-jacente représentant un risque lors de l'anaphylaxie, ou lors de la prise d'adrénaline, comme une angine de poitrine, un trouble du rythme cardiaque ou une maladie pulmonaire chronique sévère. La grossesse est aussi une contre-indication au TPO. Les traitements anti-histaminiques, ou autre traitement pouvant masquer les signes, devraient être préalablement arrêtés, sur une période de cinq demi-vies. Les corticoïdes topiques ou inhalés, les anti-calcineurine, les anti-leucotriènes, ou les β -mimétiques peuvent être poursuivis à faible dose. Si le patient a besoin d'un traitement par corticoïdes à forte dose ou par omalizumab (figure 4), il faudra reporter le TPO. L'aspirine ou les AINS, les IEC, l'alcool, les antiacides peuvent favoriser une réponse positive lors du TPO chez certains patients. Les β -bloquants peuvent poser problème si le recours à l'adrénaline s'avère nécessaire.

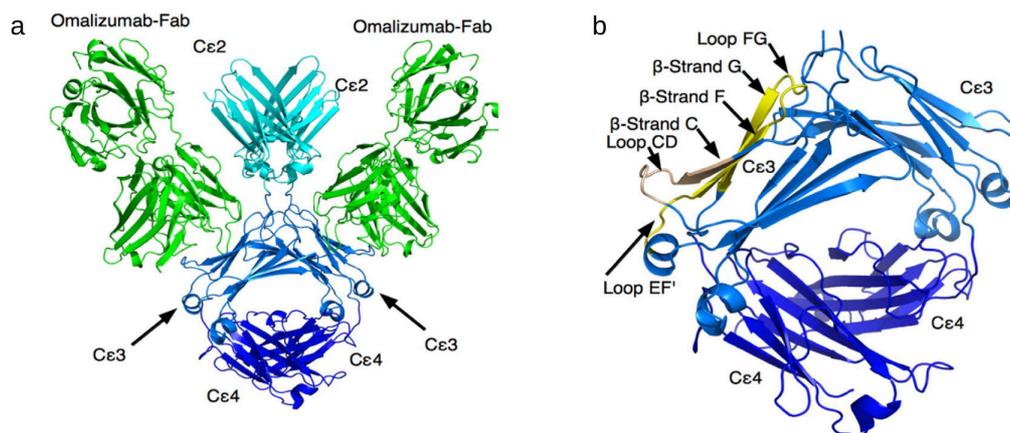


Figure 4. Interface IgE/omalizumab. **a.** Portions Fab de deux molécules d'omalizumab (anticorps monoclonal anti-IgE) liant les deux domaines CH3 d'une IgE. **b.** Site de liaison à l'omalizumab (jaune) au sein du CH3 de l'IgE (Wright *et al.*, 2015).

Il peut avoir lieu dans différents lieux de soins allant de la consultation externe aux soins intensifs, en passant par une hospitalisation de jour, mais on observe 20 à 40 % de réactions sévères, notamment lors de l'administration des premières doses, d'où la nécessité de bien s'entourer de précautions et de se donner le maximum de sécurité. Il doit être réalisé sous contrôle médical. Certains aliments sont plus souvent responsables de réactions sévères. Le personnel doit être formé à réagir aux réactions allergiques aiguës et, si possible, les TPO doivent avoir lieu dans des centres ayant l'habitude de les pratiquer. Les traitements de l'anaphylaxie doivent être disponibles à proximité. Les patients doivent être perfusés s'ils rapportent une histoire de réaction sévère, ou si l'on pressent que la voie veineuse peut être difficile à poser. Dans le cas de certains aliments comme l'arachide ou les fruits à coque, on évaluera cela au cas par cas. Les patients peuvent être généralement libérés après une période de deux heures, sauf si l'histoire clinique rapportait une réaction survenue plus longtemps après. Si une réaction est observée pendant le TPO, le temps d'observation sera alors adapté à la sévérité de la réaction, entre 4 et 12 à 24 heures.

La dose initiale est choisie selon le but de l'étude, par exemple déterminer la dose la plus faible réactogène ou les doses pour lesquelles on n'a aucune réaction. On augmente progressivement les doses en choisissant de les doubler, ou de les augmenter plus vite ou plus lentement. Souvent, les programmes comprenant des doses initiales élevées, comportent une augmentation des doses plus progressives mais administrées à intervalles plus courts (15 minutes). Les programmes comprenant des doses initiales faibles, où l'augmentation est plus rapide, comportent des intervalles entre les doses un peu plus longs (20-30 minutes). Ces derniers présentent un risque de faux négatifs plus important (Niggemann *et al.*, 2012) du fait de la dose cumulée moindre (description des études de 2004 à 2010, surtout dans le cadre des allergies au lait de vache). Dans le cas où on commence par administrer seulement quelques microgrammes de protéines (donc moins de chance de provoquer une réaction dès le départ), on préfère que l'augmentation des doses soit logarithmique afin de pouvoir atteindre la dose maximale en un temps acceptable, tout en essayant de limiter les effets secondaires. Des intervalles de 15-20 minutes sont recommandés.

La dose maximale à atteindre doit être d'au moins 2 grammes de protéines. Il est donc recommandé d'administrer les doses de protéines de 3, 10, 30, 100, 300, 1000, et enfin 3000 mg. Les quantités d'aliment à ingérer sont à adapter en fonction de leur teneur en protéines, des tables étant disponibles pour les aliments fréquemment testés. Un TPODA négatif doit être suivi de la consommation de l'aliment natif dans une proportion de consommation habituelle afin de démontrer la négativité du test (soit l'absence d'allergie) en ne laissant persister aucune ambiguïté. Il est préférable d'administrer l'aliment et le placebo à des jours différents (Sampson *et al.*, 2012).

Pendant le TPO, le patient doit être examiné avant chaque administration par le clinicien qui notera les signes subjectifs et objectifs. Pour l'évaluation de la fonction respiratoire, la spirométrie, le test à la métacholine, de même que la mesure du NO n'ont pas leur place ici car les changements sont trop tardifs. On peut les prévoir malgré tout après la dernière dose, afin d'être en possession de paramètres chiffrés comparables.

En théorie, un TPO est déclaré positif en présence de signes objectifs. Cependant, il peut y avoir des exceptions lorsque des signes subjectifs surviennent de façon répétée ou si ceux-là empirent ou s'ils concernent plusieurs organes, mais ce doit être alors décrit précisément et cela risque d'augmenter le nombre de faux positifs (Sampson *et al.*, 2012).

2) TRAITEMENT DE L'ALLERGIE

Le traitement de l'allergie peut être préventif ou curatif, symptomatique ou à visée étiologique.

En effet, si l'allergène a été identifié, on conseille dans un premier temps son éviction, durant l'attente avant la consultation d'allergologie, en cas, par exemple, de réaction suite à la consommation de fruits à coque. Le traitement symptomatique est à adapter à la gravité. Ainsi comme on l'a vu, le traitement d'urgence de l'anaphylaxie est l'adrénaline ainsi que les traitements complémentaires nécessaires. Pour les réactions moins graves, on prescrit des antihistaminiques et parfois des corticoïdes. La durée de la surveillance sera adaptée à la gravité de la réaction (entre 4 et 24 heures).

Un traitement très spécifique de l'allergie immédiate est apparu ces dernières années ; il s'agit de l'omalizumab (Xolair®), un anticorps monoclonal humanisé de classe IgG1, ayant la capacité de se lier aux IgE circulantes (sur le Fc des IgE comme on l'a vu précédemment). Au départ, l'indication de l'omalizumab était uniquement le traitement de l'asthme allergique persistant sévère, après échec des traitements conventionnels, chez les adultes et adolescents de plus de 12 ans puis également chez les enfants de plus de 6 ans, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel. Des études sont en cours quant à une éventuelle efficacité de l'omalizumab dans le traitement des allergies alimentaires.

Par ailleurs, une fois l'allergène désigné, le traitement étiologique de l'allergie consiste en la désensibilisation, qui consiste à administrer l'aliment incriminé de façon assez prolongée, dans le but d'induire une tolérance pour cet aliment. Par exemple, le traitement étiologique à l'arachide est la désensibilisation orale (ou immunothérapie orale : ITO) et consiste à faire ingérer régulièrement de l'arachide aux patients allergiques, à dose progressivement croissante jusqu'à obtenir la tolérance pour une dose cible, ou d'emblée à une dose de maintenance. La tolérance est habituellement testée à la fin de l'ITO par un TPO.

3) ALLERGÈNES, COMPOSANTS ET CLASSIFICATION

a) Définition du mot allergène

Avant toute chose, rappelons qu'un allergène est un antigène responsable d'une réaction allergique. En théorie, il induit la production d'anticorps correspondants (immunogénicité), ou s'y lie au minimum (antigénicité et donc ici allergénicité), il est également capable d'induire une réponse tissulaire (Lockey, 1998). En pratique, certains allergènes peuvent se lier aux IgE sans avoir été les initiateurs de la sensibilisation. Par ailleurs, une sensibilisation (présence d'IgE spécifiques circulantes) n'est pas toujours associée à une réponse tissulaire.

On parle d'« allergène » aussi bien pour décrire des substances comme un aliment ou un pollen par exemple, que pour décrire leurs composants, découverts plus récemment. En 1865, en Angleterre, Blackley découvrait le premier allergène en affirmant que la cause du rhume des foins était le pollen d'une graminée (David, 2016). Parmi les substances allergéniques découvertes depuis, on distingue essentiellement les pneumallergènes qui pénètrent dans l'organisme par les voies aériennes, les trophallergènes qui pénètrent par ingestion (aliments), les venins d'hyménoptères et les médicaments.

b) Découverte des allergènes moléculaires

C'est seulement dans les années 1970 que les techniques électrophorétiques de séparation des protéines furent appliquées aux sources allergéniques pour étudier leur composition. Puis, la technique d'*immunoblotting* (Matus *et al.*, 1980) a permis d'identifier les molécules auxquelles se lient les IgE. Il s'agissait de réaliser une électrophorèse des protéines, c'est-à-dire de les séparer dans un gel selon leur taille grâce à un gradient électrique, puis de les transférer sur une membrane de nitrocellulose, de les faire ensuite incuber avec le sérum du patient et ses potentielles IgE, et enfin, révéler leur présence grâce à un anticorps secondaire lié à une enzyme

suivi de l'ajout d'un substrat. On a alors nommé « allergène majeur », un allergène pour lequel des IgE spécifiques étaient détectées chez plus de 50 % des patients allergiques, et « mineur » si moins de 50 % des patients étaient concernés.

On a alors pensé que la détection des IgE spécifiques de chaque composant, contrairement à celles des extraits entiers, pourrait permettre d'accroître la sensibilité ou la spécificité du test, de comprendre ou prédire les allergies croisées, de prédire la gravité de l'allergie, de prédire la réponse à l'immunothérapie de désensibilisation, voire de pratiquer des désensibilisations plus ciblées. De nombreuses études sont encore en cours afin de tenter de le déterminer.

c) Dénomination officielle par l'IUIS

Il a fallu harmoniser la dénomination des composants qui étaient découverts. La première nomenclature officielle, publiée en 1986 par l'IUIS (*International Union of immunological Societies*) (Marsh *et al.*, 1986) est encore utilisée aujourd'hui. Elle est fondée sur le nom latin de l'espèce dont provient la substance allergénique, en écrivant les trois premières lettres du genre et la première lettre de l'espèce. Le préfixe « n » ou « r » désigne qu'il s'agit d'un composant obtenu par purification (« n » pour natif) ou par génie génétique (« r » pour recombinant). Le chiffre qui suit désigne habituellement l'ordre de découverte et s'il est suivi d'un point et d'un autre chiffre, c'est qu'il s'agit d'une des isoformes. Par exemple, rAra h 2.02 est une des isoformes de rAra h 2, Ara h 2 étant le composant d'*Arachis hypogaea* (l'arachide) qui fut découvert juste après Ara h 1.

« Allergen.org » est le site officiel de la nomenclature des allergènes, approuvé par l'OMS (Organisation mondiale de la santé) et l'IUIS.

Concernant les allergènes alimentaires, on décrivait en 1986 seulement quelques composants de la morue et du blanc d'oeuf de poule. Pour recevoir une dénomination conforme à ce système, le chercheur devait citer la technique utilisée pour la purification, ainsi que «s'efforcer de définir l'importance de la substance isolée comme allergène, dans une sous-population de sujets qui possédaient des IgE ou qui

réagissaient positivement lors d'une épreuve cutanée à un extrait normalisé bien caractérisé du mélange allergénique brut à partir duquel l'allergène purifié était préparé ». La démarche actuelle n'a pas beaucoup changé.

d) Histoire du CRD et disponibilité croissante des allergènes de la gamme ImmunoCAP®

A la fin des années 80, les techniques de biologie moléculaire ont permis la production d'allergènes « recombinants », c'est-à-dire issus du génie génétique. Au départ, c'était moins dans le but de développer de meilleurs tests de diagnostic biologique que pour mieux caractériser ces allergènes. Le premier clonage a concerné la molécule Der p 1, allergène majeur des acariens (Chua *et al.*, 1988). En 1989, ce fut le tour de Bet v 1, allergène majeur des pollens de Fagales (Breiteneder *et al.*, 1989). Un des premiers allergènes alimentaires clonés a été Sin a 1, allergène majeur de la moutarde (Gonzales *et al.*, 1996). On a rapidement pensé, malgré tout, à les utiliser dans une visée diagnostique, c'était la naissance du « CRD » (*Component Resolved Diagnosis*) (Valenta *et al.*, 1999). Le principe de la biosynthèse des allergènes recombinants est d'intégrer l'ADN codant le composant allergénique d'intérêt dans une cellule « hôte » qui va assurer la synthèse protéique et la sécrétion, ce qui permettra de l'extraire et de contrôler son intégrité. Dans le cas des tests ImmunoCAP®, la cellule usine est pratiquement toujours la bactérie *E. coli*, chez qui on n'observe pas de modification post-traductionnelle, notamment pas de glycosylation, ce qui permet d'éliminer la crainte d'une réactivité allergénique due à ces motifs. En ce qui concerne les ponts disulfures, le cytosol est normalement peu favorable à leur existence. On parvient tout de même à en obtenir au sein des molécules d'intérêt, par exemple pour rAra h 2, grâce à l'obtention d'une *E. coli* dont le cytoplasme a pu devenir oxydant (Lehmann *et al.*, 2003). Ce n'est pas le plus classique ; le plus souvent, on obtient des corps d'inclusion facilitant la purification mais nécessitant la dénaturation et la renaturation dans des conditions d'oxydoréduction appropriées pour que les ponts disulfures se reforment et que la protéine acquière sa structure normale. Une alternative courante est la production dans le périplasma.

Bien que la plupart des composants allergéniques disponibles dans les tests ImmunoCAP® soient recombinants, issus du génie génétique, certains composants allergéniques adsorbés actuellement sur les ImmunoCAP® sont natifs, extraits de la source allergénique purifiée. Les avantages des premiers sont qu'ils peuvent être synthétisés en quantité plus importante lorsque la source est difficile à purifier et disponible en faible quantité (l'arachide par exemple) et de manière standardisée. Dans le cas du lait ou du blanc d'œuf, il est plus facile d'obtenir les composants natifs. Pour revenir à l'histoire du CRD, en 1989, le premier test de détection des IgE spécifiques ImmunoCAP® était commercialisé, avec sa mousse de polymère hydrophile. Puis dans les années 95-2000 on a vu apparaître les premiers tests automatisés avec, en 1995, la commercialisation de l'appareil ImmunoCAP® 100. En parallèle, le nombre d'allergènes découverts a cru de manière exponentielle. En effet en 2015, environ 3000 allergènes étaient alors recensés dans allergen.org, avec environ 1500 recombinants (Matricardi *et al.*, 2016). Tous ne sont pas commercialisés pour les tests de diagnostic, mais ceux-là arrivent sur le marché de plus en plus. En effet, en ce qui concerne le dosage des IgE spécifiques, environ 500 tests ImmunoCAP® sont commercialisés en 2017, dont environ 400 extraits ou mélanges d'allergènes, et environ 100 allergènes moléculaires (Thermo Fisher Scientific).

e) Familles allergéniques (trophallergènes végétaux)

Pour bien comprendre le degré de participation de chaque allergène protéique dans le phénomène allergique, il semble important d'étudier les caractéristiques globales de la famille à laquelle il appartient, concernant notamment la structure, la fonction, ainsi que la résistance ou non aux températures élevées (cuisson) et à la digestion enzymatique. On a pu penser que la classification des protéines en familles suffirait à comprendre les allergies ou réactivités croisées, mais on verra que ce n'est pas toujours le cas.

Au départ, afin de classer les différents allergènes protéiques, on utilisait leurs propriétés biochimiques. Les protéines végétales étaient donc d'abord classées en

albumines 2S et en globulines 7S ou 11S, selon leur taux de sédimentation (S : unité Svedberg), les albumines étant solubles dans l'eau et les globulines dans les solutions salines. Une autre classe de protéines comprend les glutens, « non solubles », c'est-à-dire non solubles dans les solutions aqueuses ou salines, mais solubles dans l'alcool pour les gliadines, avec notamment les omega-gliadines dont l'une d'elle semble être un allergène majeur (figure 5) ; et solubles dans les solutions acides ou basiques pour les gluténines.

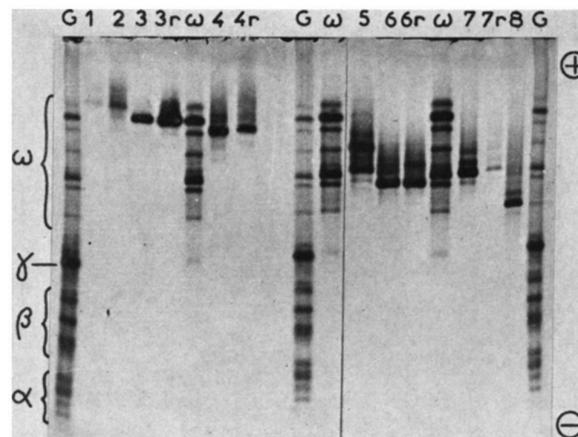


Figure 5. Electrophorèse réalisée à pH 3,2 ; G étant la gliadine totale, w étant la fraction d'omega-gliadine obtenue par chromatographie (Chabonnier *et al.*, 1974). En effet, les glutens comprennent les gluténines et les gliadines. Ils appartiennent à la superfamille des prolamines, du fait de leur teneur importante en glutamine et en proline. Les gliadines, sont divisées en α -, β -, γ - et Ω -gliadines, comme on peut le voir, selon leur migration électrophorétique. Par exemple, Tri a 19, ou Ω -5 gliadine, migre plus rapidement que les autres Ω -gliadines (appelée aussi « fast Ω -gliadine »). La superfamille des prolamines est par ailleurs divisée en trois groupes : le premier riche en soufre (α et γ -gliadines, gluténines « LMW » pour *low molecular weight* ou faible poids moléculaire de type B ou C), le second pauvre en soufre (ω -gliadines), et le troisième de haut poids moléculaire (dont les gluténines « HMW » pour *high molecular weight*) (Balakireva *et al.*, 2016). On verra que la superfamille des prolamines comprend de nombreux autres membres, comme les albumines 2S et les nsLTP notamment.

Les albumines et les globulines sont des protéines de stockage présentes surtout dans les plantes dicotylédones, tandis que les glutens sont les protéines de stockage des grains des céréales qui sont des plantes herbacées monocotylédones (figure 6) (Adachi *et al.*, 2003).

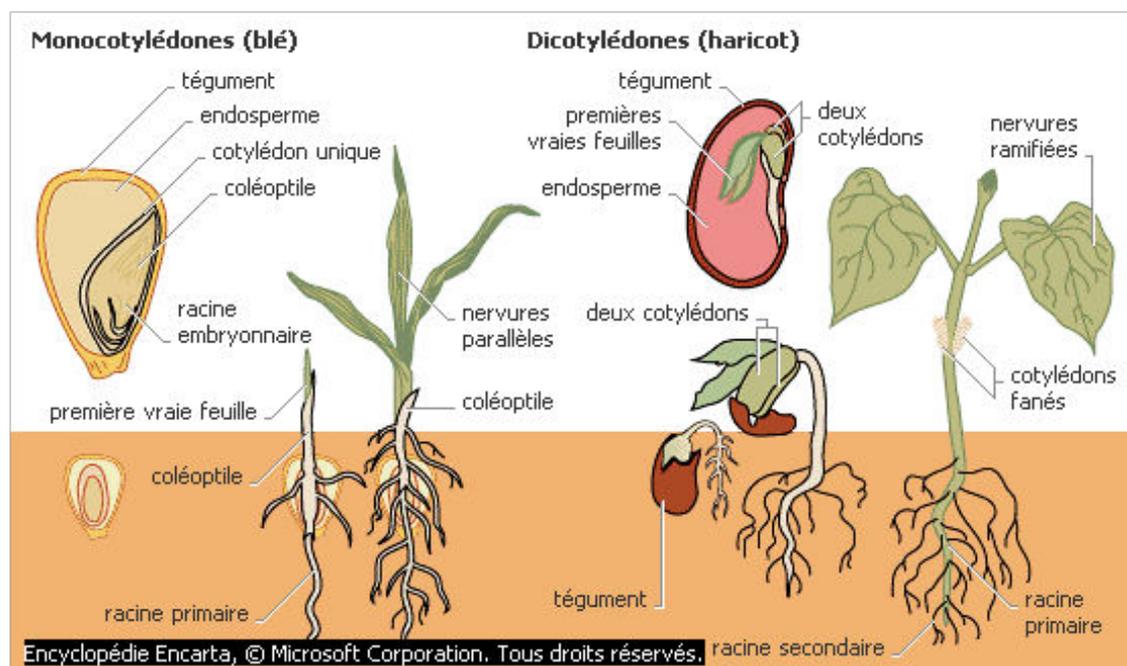


Figure 6. Dessin décrivant quelques caractéristiques différenciant les plantes mono- et dicotylédones. Ces deux catégories appartiennent aux angiospermes qui sont les plantes à fleurs et dont les graines sont contenues dans un fruit, contrairement aux gymnospermes dont les graines sont mises à nues (par exemple, les conifères). <http://anoland.xooit.fr/t594-Monocotyledones-et-Dicotyledones.htm>

Les albumines sont riches en lysine, ainsi qu'en acides aminés soufrés comme chaque membre de la superfamille des prolamines à laquelle elles appartiennent, les albumines 2S sont caractérisées par le motif $CX_nCX_n-CCX_nCXCX_nCX_nC$, comprenant au moins huit résidus cystéine (Lehmann *et al.*, 2006) leur permettant l'établissement de nombreux ponts disulfures, ce qui leur confère une résistance importante aux températures élevées et à la digestion. Par exemple, Ara h 2 est l'albumine 2S de l'arachide (figure 9).

Les globulines sont riches en arginine ainsi qu'en acide aspartique et glutamique. Elles sont aussi impliquées dans la résistance à la dessiccation, la défense contre les microorganismes, la liaison aux hormones, le stress oxydatif (Kesari *et al.*, 2017). Elles appartiennent à la superfamille des cupines, du terme latin *cupa* : petit baril ou petit tonneau, du fait de leur structure en hélice β observée en cristallographie (Woo *et al.*, 1998). Plus précisément, les globulines 7S et 11S sont des bicupines comprenant deux

domaines en tonneau, provenant probablement de la duplication d'un domaine ancestral unique. Les globulines 7S (ou 8S) se regroupent en trimères, non reliées par des ponts disulfures. Elles sont aussi appelées aussi vicilines, ou portent d'autres noms selon l'aliment auxquelles elles appartiennent : conarachine de l'arachide (Ara h 1) (figure 7), β -conglycinine du soja. En ce qui concerne les globulines 11S, appelées aussi légumine (Kesari *et al.*, 2017), de nombreuses études se sont d'abord focalisées sur celle du soja nommée glycinine. Dans l'arachide, il s'agit d'Ara h 3 (figure 8). Elles sont composées de domaines acides et basiques et renferment des ponts disulfures, des liaisons hydrogènes, hydrophobes et ioniques. Elles forment d'abord un trimère, puis elles se regroupent en hexamère. Lors de la germination, le pH des vacuoles dans lesquelles elles sont stockées passe de 6 à 5,5 et, de ce fait, les ponts disulfures reliant les deux trimères se dissocient et la protéine devient alors plus sensible aux protéases (Adachi *et al.*, 2003).

Les nsLTP (*non specific Lipid Transfer Proteins*) forment une grande famille et sont présentes dans toutes les plantes terrestres (figure 10). Découvertes il y a 35 ans, leurs fonctions ne sont pas encore très bien connues. Ce sont de petites protéines de moins de 10 kDa (7 à 9 kDa environ), solubles et basiques (Salcedo *et al.*, 2007), riches en cystéines. Elles possèdent quatre ou cinq hélices α et quatre ponts disulfures qui leur confèrent une stabilité à la chaleur et aux agents dénaturants (Salminen *et al.*, 2016). Ces molécules comportent une cavité « *tunnel-like* » pour le transport des lipides. Elles jouent un rôle dans la défense contre les bactéries et les champignons, ainsi qu'un rôle possible dans la production des parois hydrophobes. Elles sont absentes des algues vertes. Les allergies aux LTP sont plus fréquentes sur le pourtour méditerranéen (Van Winkle *et al.*, 2014), sans savoir si la sensibilisation se fait par voie respiratoire ou par voie orale (Egger *et al.*, 2010). En effet, les pollens peuvent contenir des LTP, comme les pollens d'olivier, de platane, d'armoise ou de pariétaire, pouvant entraîner une sensibilisation, et on peut observer chez certains patients une sensibilisation concomitante à un pollen et à un fruit ou une graine (détection des IgE par puce ISAC) (Pascal *et al.*, 2016). Cependant, les auteurs notent que la sensibilisation n'est pas forcément synonyme d'allergie.

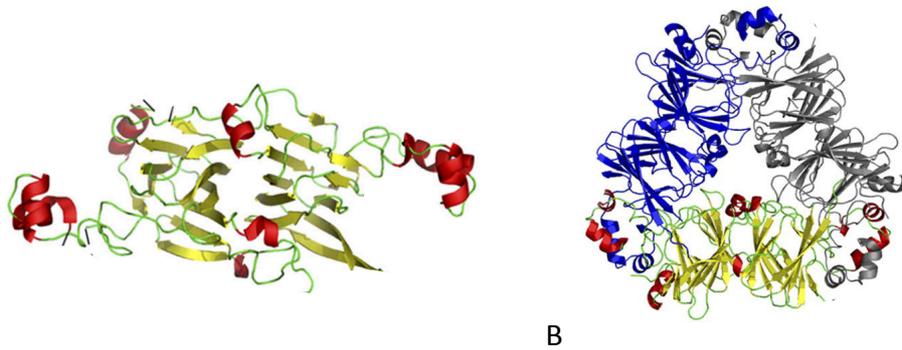


Figure 7. Structure tridimensionnelle d'Ara h 1, globuline 7S de l'arachide de 63 kDa.
A. Molécule Ara h 1. On peut observer les deux barils formés par les feuillets β .
B. Molécules d'Ara h 1 regroupées en trimère (Chruszcz *et al.*, 2011).

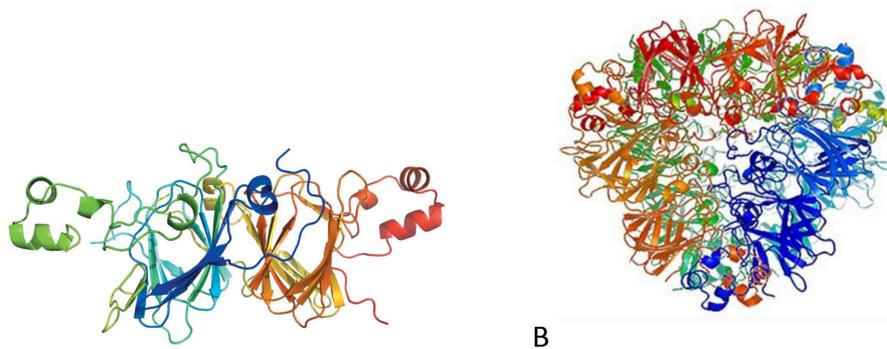


Figure 8. **A.** Structure tridimensionnelle d'Ara h 3, globuline 11S de 60 kDa de l'arachide (Jin *et al.*, 2007). **B.** Molécules d'Ara h 3 regroupées en hexamère (Zhao *et al.*, 2017).

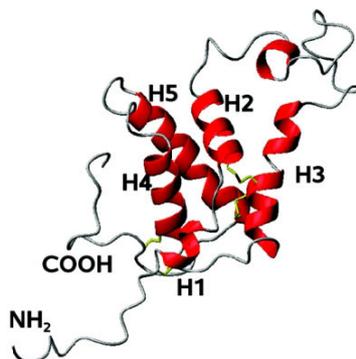


Figure 9. Structure tridimensionnelle d'Ara h 2, l'albumine 2S de 17 kDa de l'arachide.
 H : hélices α (Lehmann *et al.*, 2006).

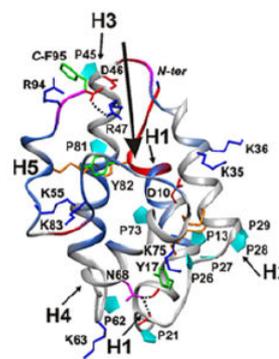


Figure 10. Structure tridimensionnelle de Ps-LTP 1, la LTP du petit pois, *Pisum sativum*. H : hélices α (Bogdanov *et al.*, 2016).

Les protéines de défense des plantes ou « PR » (*Pathogenesis-Related plant proteins*) sont réparties en 17 classes. Les PR de classe 10 (PR-10) peuvent être responsables d'allergies. Par exemple, Ara h 8 est la PR-10 de la cacahuète (figure 11), pouvant être responsable de syndrome oral. Ce sont des protéines exprimées par les plantes agressées, notamment par des microorganismes, le froid ou les rayons UV. Leurs différents rôles sont encore à découvrir car elles ont pu aussi être observées de façon constitutive dans certaines plantes (Fernandes *et al.*, 2013). Actuellement, plus de cent PR-10 ont été découvertes, dans plus de soixante-dix espèces de plantes mono- ou dicotylédones. Leurs motifs conservés suggèrent une fonction indispensable. Leur structure est très bien décrite, avec la présence de sept feuilletts β antiparallèles embrassant une longue hélice α et deux autres hélices plus petites, formant une cavité hydrophobe.

Habituellement, une sensibilisation à une PR-10 est souvent associée à des symptômes qui ne sont pas plus sévères que le syndrome oral. Cependant, de rares cas d'anaphylaxie ont pu être décrits, comme après l'ingestion de céleri, de jus de pomme ou de jus de soja (Röseler *et al.*, 2013).

La superfamille des protéines « Bet v 1-like » comprend les PR-10, comme d'autres protéines pouvant être responsables de réactivités croisées avec la protéine Bet v 1, une PR-10 du bouleau *Betula verrucosa* (Chruszcz *et al.*, 2013). Leurs séquences n'ont pas forcément un pourcentage d'identité très élevé, mais elles partagent des épitopes communs. Par exemple, Act d 11, une protéine du kiwi (*Actinidia chinensis*), est une MLP/RRP (*Major Latex Protein/Ripening-Related Protein* : protéines majeures du latex/protéines liées à la maturation) et appartient à la superfamille des « Bet v 1-like », sans pour autant être une PR-10 au sens strict.

Les profilines sont des protéines de 12 à 16 kDa (figure 12) capables de lier l'actine globulaire, ainsi que le domaine riche en proline de la formine, facteur de nucléation et d'élongation de l'actine. Elles sont présentes chez toutes les cellules eucaryotes, sauf chez quelques protistes (Rodriguez Del Rio *et al.*, 2017). Celle du melon est thermostable, mais sensible à la digestion enzymatique (Rodriguez-Perez *et al.*, 2003).

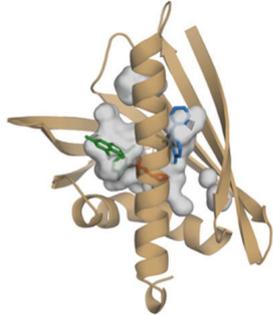


Figure 11. Structure tridimensionnelle d'Ara h 8, PR-10 de 17 kDa, pouvant lier différents ligands dans sa cavité hydrophobe formée par les feuillets β et la longue hélice α (Hurlburt *et al.*, 2013).

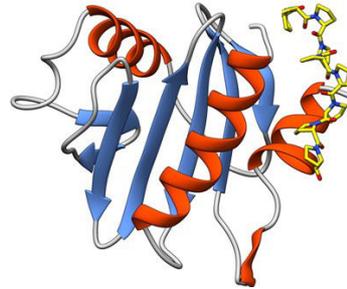


Figure 12. Structure tridimensionnelle de Amb a 8, la profiline de l'ambrosie, *Ambrosia artemisiifolia*. En bleu les feuillets β , en rouge les hélices α et en jaune la séquence de polyproline (Offermann *et al.*, 2016).

Les protéines « thaumatine-like » ou TLPs (*Thaumatococcus*-Like Proteins) sont des protéines de défense du groupe 5 (PR-5), de 20 à 30 kDa, compactes grâce à 8 ponts disulfures (Azofra García *et al.*, 2014). Elles sont résistantes à la chaleur et à la digestion.

Les oléosines sont des protéines lipophiles de 18 à 20 kDa, absentes des extraits allergéniques aqueux. On décrit des syndromes oraux, mais aussi des réactions allergiques sévères dues à des oléosines trouvées dans l'arachide, la noisette, le sésame (Jappe *et al.*, 2017).

Les défensines sont également des protéines lipophiles, obtenues par extraction par chloroforme et méthanol. Par exemple, Ara h 12 et 13, découvertes récemment dans l'arachide, ont une séquence similaire aux défensines précédemment décrites et présentent, comme elles, une activité antifongique (Petersen *et al.*, 2015).

Après cette classification en familles ou superfamilles fondée sur leurs propriétés biochimiques, on a ensuite regroupé les allergènes en familles moléculaires, par rapport à leurs séquences ou certains motifs caractéristiques. Le pourcentage

d'identité, ou degré d'homologie permet de suspecter une allergie croisée quand il est élevé, même si ce n'est pas toujours le cas. Par exemple, certains patients sont allergiques au lait de chèvre mais pas au lait de vache, du fait d'IgE spécifiques de la bêta-caséine caprine qui a pourtant 91% d'identité de séquence avec la bêta-caséine bovine, car ces IgE se lient sur 5 acides aminés présents uniquement sur la bêta-caséine caprine (Hazebrouck, 2014). Des allergènes de familles différentes ayant des domaines protéiques communs peuvent entraîner des allergies croisées, comme par exemple, dans le syndrome « latex-fruits exotiques ». En effet, l'hévéine est la partie N-terminale de la pro-hévéine, clivée lors de la coagulation du latex, et les chitinases dérivées des plantes de classe I ont un domaine N-terminal similaire à l'hévéine (appelé "HLDs" pour *Hevein-Like Domains*), comme dans l'avocat ou de la châtaigne (Radauer *et al.*, 2011). Les chitinases sont des enzymes clivant la chitine, polymère de N-acétylglucosamine (glcNAC), composant l'hexosquelette d'insectes, champignons, levures. Les chitinases servent donc à la défense des plantes.

f) Glycosylation des protéines, CCD

Les IgE spécifiques sont parfois dirigées contre des motifs osidiques. Le terme CCD (*Cross-reactive Carbohydrate Determinant*, pour déterminants carbohydrates de réactivité croisée) a été créé pour désigner des glycanes qui étaient dits « responsables des réactivités croisées » même si, comme on l'a vu précédemment, les réactivités croisées peuvent aussi être dues à des motifs protéiques similaires au sein de protéines d'aliments différents (ex., PR-10 ou profilines). Les motifs de glycosylation diffèrent selon les espèces. Les CCD dits « classiques », retrouvés au sein des plantes et des hyménoptères, sont caractérisés par la présence de xylose et/ou de fucose. Ils pourraient jouer un rôle important dans l'allergie à la tomate par exemple (Foetisch *et al.*, 2003). Seules les N-glycosylations peuvent être pressenties au sein d'une séquence de protéines sur le motif Asn-X-[Ser/Thr], alors que les O-glycosylations peuvent se situer n'importe où. Les recombinants ne sont pas glycosylés du fait de leur biosynthèse dans *E. coli*.

4) DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'ALLERGIE

a) Naissance du test de dosage des IgE spécifiques

La firme Pharmacia, devenue Phadia au sens de TFS, est le fournisseur des ImmunoCAP®, à partir desquels travaillent la plupart des laboratoires d'immunologie, pour le dosage des IgE spécifiques. Il est le premier à avoir mis au point un test pour réaliser le dosage des IgE, puis il a maintenu son avance technologique dans le temps sur ses concurrents. En effet, dans les années 1960, Wide s'inspira du radioimmunos dosage compétitif de Yalow et Berson pour mettre au point le premier dosage des IgE (Wide, 2005). Cependant, juste avant les IgE, il travaillait sur le dosage de divers analytes. Il faisait incuber ces analytes non marqués à doser avec des anticorps spécifiques adsorbés sur des globules rouges (GR), en présence d'analytes similaires marqués par un radioisotope, puis il lavait les GR afin d'éliminer les analytes non liés aux anticorps (figure 13).

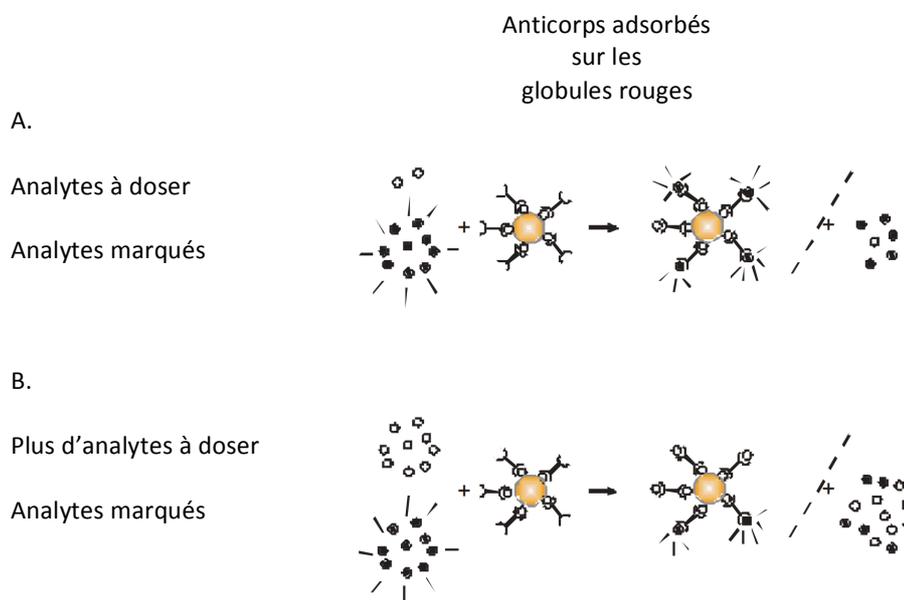


Figure 13. Principe du radioimmunos dosage compétitif. Des anticorps spécifiques des analytes à doser sont adsorbés sur des globules rouges (GR) (en orange). Des analytes similaires à ceux qui sont à doser sont marqués par un radioisotope. Ils sont ajoutés aux GR en même temps que les analytes à doser, venant entrer en compétition avec eux pour la liaison aux anticorps. Si l'analyte à doser est en faible concentration (A), l'analyte marqué peut se lier de façon importante aux GR. En revanche, si l'analyte à doser est en concentration élevée, il inhibe la liaison de l'analyte marqué aux GR (B) (Wide, 2005).

La concentration en anticorps d'intérêt était inversement proportionnelle à celle des analytes marqués liés aux GR. Par la suite, il remplacera les GR par une phase solide faite d'un polymère (répétition de nombreuses sous-unités) insoluble, comme la cellulose (glucide constitué d'une chaîne linéaire de molécules de D-glucose) ou le dextran (polymère ramifié de glucose, en solution colloïdale où ces particules sont de taille nanométrique). Sephadex® était le nom trouvé à cette époque pour « SEparation PHArmacia DEXtran », ce dernier ayant été lancé par la société Pharmacia (Wide, 2005). C'est ainsi que Wide et la société Pharmacia commencèrent à collaborer. Wide choisit d'activer le Sephadex® par le bromure de cyanogène (CNBr) pour y coupler ses anticorps par adsorption, ce qui permettait des résultats plus reproductibles. Il mit ensuite au point une méthode « sandwich » non compétitive, où les anticorps spécifiques de l'analyte à doser adsorbés au Sephadex® étaient incubés avec l'analyte à doser, puis dans un second temps avec des anticorps spécifiques marqués par un radioisotope (figure 14).

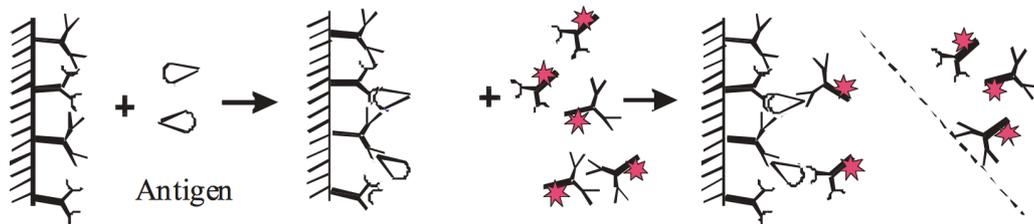


Figure 14. Dosage non compétitif d'analytes utilisant des anticorps marqués par un radioisotope. Des anticorps polyclonaux spécifiques de l'analyte (*antigen*) à doser sont couplés à la phase solide. Sont ajoutés les analytes à doser puis des anticorps polyclonaux également spécifiques de l'analyte marqués par un radioisotope (Wide, 2005).

Les anticorps servant au dosage étaient polyclonaux. Cette méthode était plus sensible et plus précise que la méthode compétitive, et possédait un temps de réaction plus court (Wide, 2005).

A la même période, la découverte des IgE était née de la conjonction d'un ensemble d'évènements quasi-concomitants. D'un côté, en 1966, Ishizaka et son équipe aux Etats-Unis identifiaient dans le sérum de patients allergiques, une substance qu'ils appelaient « réagine » responsable d'érythème (d'où le E, choisi par la suite pour nommer les IgE), grâce au test de Prausnitz-Küstner, qui consistait à déclencher des signes d'allergie chez des sujets sains, suite à l'injection sous-cutanée des anticorps de patients allergiques et des allergènes correspondants (Chase, 1947).

D'un autre côté, en Suède, l'exploration diagnostique d'un myélome (Johansson *et al.*, 1968) mettait en évidence une protéine sanguine anormale qui n'était ni une IgA, ni une IgD, ni une IgG, ni une IgM. A ce moment-là, Wide proposa d'immuniser des lapins contre cette protéine, isolée du sérum du patient atteint de myélome, pour obtenir des anticorps dirigés contre elle, il put ainsi adapter sa méthode sandwich non compétitive au dosage de ce composant inconnu. Suite à cela, en testant les sérums des chercheurs américains, il a pu découvrir que les réagines étaient des anticorps du même type, reconnus par les anticorps anti-chaîne lourde ϵ (Wide, 2005).

Wide et la société Pharmacia proposaient alors en 1972 « Phadebas IgE Test[®] » pour le dosage des IgE totales (appelé également « RIST[®] » pour *RadioImmunoSorbent Assay*), qu'ils considéraient alors comme le premier test de diagnostic des allergies, même s'il s'avéra plus tard que ce n'était pas le cas et que ses indications sont assez différentes aujourd'hui. En effet, maintenant le dosage des IgE « totales » ne doit plus servir au diagnostic de l'allergie car 20 % des sujets sains auraient une concentration élevée et 20 % des allergiques auraient une concentration faible ; les indications des IgE totales restent la dermatite atopique, certaines infections parasitaires, l'aspergillose bronchopulmonaire allergique, certains déficits immunitaires congénitaux (Wiskott-Aldrich, Job-Buckley) et l'ajustement posologique de l'omalizumab.

Wide a ensuite remplacé les particules de Sephadex[®] par un disque de papier, pour pouvoir se passer de l'étape de centrifugation. En 1976, le test amélioré pour le dosage des IgE « totales » s'appelait alors Phadebas IgE PRIST[®] (P pour *paper*).

En 1974, ils lançaient « Phadebas RAST[®] » (*RadioAllergoSorbent Test*) pour la mesure des IgE spécifiques, après adsorption des allergènes à la phase solide. Le panel initial

n'incluait qu'un tout petit nombre d'allergènes (squames de chats, chiens, chevaux, pollens de bouleau et graminées, crustacés et acariens) qu'ils se procuraient à la pharmacie. Il s'agissait d'une méthode sandwich, non compétitive, mais faisant appel cette fois à des interactions antigène-anticorps différentes : allergènes adsorbés-IgE spécifiques et IgE spécifiques-anticorps anti-IgE (les anticorps marqués étant dirigés contre la chaîne lourde des IgE). Wide avait trouvé un moyen pour que le dosage ne soit pas perturbé dans le cas où d'autres anticorps non IgE se liaient aux allergènes, en adsorbant une quantité d'allergènes « en excès » sur la phase solide (Wide, 2005).

En 1981, ils introduisaient « Phadezym RAST® » où le marqueur n'était plus radioactif, mais enzymatique, malgré l'appellation RAST qui restait. Le système enzymatique utilisait la galactosidase et comme substrat le 0-nitrophenyl-galactoside. Il s'agissait d'une méthode moins sensible et moins spécifique que la méthode radioactive (Monneret-Vautrin *et al.*, 1990) mais elle permettait de se passer des mesures de radioprotection. Les résultats étaient exprimés en « *Pharmacia RAST Unit* » (PRU/ml) déterminant 5 classes (De Blay *et al.*, 1993).

Enfin, en 1989, le CAP System®, « RAST de deuxième génération », remplaçait l'ancien disque papier par une nouvelle phase solide, appelée ImmunoCAP®, dont nous allons voir précisément le principe. Celle-ci permettait d'obtenir à nouveau une excellente sensibilité (Jeep *et al.*, 1992).

b) Tests multiplexes

Contrairement aux tests ImmunoCAP® qui sont principalement des tests unitaires, il existe des dosages simultanés d'IgE spécifiques, permis grâce à des tests multiplexes comme le CLA (*ChemiLuminescent Assay*) ou la puce ISAC (*Immuno Solid phase Allergen Chip*).

Le CLA 30, commercialisé par la société Hitachi Chemical Diagnostics, permet de détecter simultanément les IgE de trente allergènes séparés (pneumallergènes, trophallergènes, ou CLA mixte). C'est un test semi-quantitatif (Pollatschek, 2008). Les pipettes du CLA contiennent des fils de cellulose et possèdent chacune des contrôles

internes positif et négatif. Les antigènes sont fixés aux fils de cellulose. Après l'incubation du sérum puis du conjugué lié à une enzyme, un substrat photoréactif est ajouté. La chimiluminescence mesurée ensuite (en ULs, unités de luminescence) est proportionnelle à la concentration des IgE. Ce test contient les trophallergènes végétaux suivants :

- Noix : Amande, Noisette
- Fruits exotiques : Avocat, Banane, Mélange d'agrumes
- Solanacées : Tomate, Pommes de terre
- Légumineuses : Petit pois, Arachide, Soja,
- Ombellifère : Céleri
- Condiments : Ail, Oignon, Levure
- Farines : Graine de sésame, Riz, Maïs, Blé

La puce ISAC permet, à partir de 30 µL de sérum (contre 40 µL pour un dosage ImmunoCAP®), de détecter les IgE contre 112 allergènes moléculaires couvrant 51 sources allergéniques (en 2003, elle détectait les IgE de 23 allergènes). Néanmoins, il s'agit d'une méthode semi-quantitative, moins sensible que l'ImmunoCAP® du fait de la faible quantité d'allergène par spot (50 à 200 fg, comparé à 1 à 2 µg pour l'ImmunoCAP®) et c'est un test manuel.

c) Tests ImmunoCAP® : principe, calibration et contrôles de qualité, remboursement

Les tests de détection des IgE spécifiques ImmunoCAP® reposent sur une technique de FEIA (*Fluorescent Enzyme ImmunoAssay*, en français : dosage immuno-fluoro-enzymatique) (figure 15). Ils sont commercialisés par Thermo Fisher Scientific (TFS) et utilisés avec les automates Phadia® UniCAP 100 ou Phadia® UniCAP 250 le plus souvent, entièrement automatisé. L'opérateur charge les réactifs, les échantillons et les stylos ImmunoCAP®. Ces derniers sont placés dans un stockage réfrigéré. La chambre de réaction est divisée en deux parties, l'une pour l'immuno-réaction et l'autre pour la réaction enzymatique. La phase solide des tests ImmunoCAP® est constituée d'un dérivé cellulosique : une mousse de polymère hydrophile fortement alvéolée permettant une surface de fixation importante pour les allergènes et donc une augmentation de la sensibilité. Le substrat 4-méthyl-umbelliférone-galactoside est

364 nm et le spectre d'émission est de 448 nm, son rendement quantique est de 0,69 (Massart C, 2009). La β -galactosidase agit à un pH alcalin (Bouquelet, 1977).

La solution d'arrêt dénature l'enzyme et permet d'éluer le produit fluorescent pour l'amener devant le fluoromètre. Ce dernier mesure les valeurs brutes et les envoie au logiciel IDM (Phadia Information Data Manager) qui utilise les courbes de calibration des IgE totales pour convertir le résultat en unité de concentration : kU_A/L . Il s'agit d'unités arbitraires (U_A) car extrapolées à partir de la courbe de calibration des IgE totales (où 1 unité internationale (UI) représente 2,4 ng de protéine).

La gamme de calibration s'étend de 0,10 à 100 kU/L , grâce à l'utilisation de six calibrateurs. Des IgG anti-IgE sont adsorbés sur la mousse des stylos ImmunoCAP® (figure 17). Les calibrations ont été effectuées tous les 28 jours ou à chaque changement de lot du conjugué.

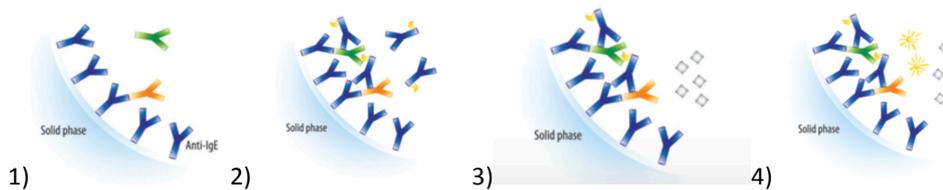


Figure 17. Principe de la calibration pour le dosage des IgE spécifiques. 1) Incubation du calibrateur pour fixation des IgE sur les anticorps anti-IgE adsorbés sur la mousse de cellulose. 2) Incubation du conjugué anti-IgE couplé à une enzyme. 3) Ajout de la solution de développement contenant le substrat. 4) Ajout de la solution d'arrêt puis lecture de la fluorescence.
(<http://www.phadia.com/fr/5/Produits/Dosages/1/Principe-du-test-ImmunoCAP-SpecificIgE/>)

Entre temps, des contrôles de courbe (CC) servent à contrôler deux points de la courbe de calibration. Les valeurs minimale et maximale des calibrateurs sont 0,10 et 100 kU/L . Pour un résultat $> 100 kU/L$, il faudra diluer l'échantillon si un résultat précis est souhaité. Par ailleurs, au début et en fin de chaque série, des contrôles internes de qualité (CIQ) sont mis en place sur quatre niveaux : négatif, bas, moyen et haut, testés avec les tests ImmunoCAP® préconisés par le fournisseur : d1 (acariens), e1 (squames

de chat) et t3 (bouleau). De plus, des contrôles externes de qualités (EEQ : évaluation externe de la qualité) sont à passer régulièrement (norme ISO 15189).

Concernant les allergies alimentaires, TFS commercialise 208 extraits allergéniques entrant dans la composition des différents tests ImmunoCAP® (144 aliments d'origine végétale et 64 d'origine animale), ainsi que 37 composants allergéniques (26 pour les aliments d'origine végétale et 11 pour ceux d'origine animale).

Les codes des tests ImmunoCAP® comportent des lettres relatives à la catégorie de l'allergène, par exemple « f » pour « food ». « Fx » désigne les mélanges d'allergènes alimentaires, comportant des allergènes de la même famille comme fx22 (noix de pécan, noix de cajou, pistache et noix), ou bien des aliments fréquemment impliqués dans l'allergie comme fx26 (blanc d'œuf, lait de vache, arachide et moutarde) ou fx27 (poisson, noisette, soja et blé). Phadia® propose aussi les « tests d'orientation diagnostique » Trophatop® : pour les enfants jusque 15 ans (blanc d'œuf, lait de vache, arachide, moutarde, poisson, noisette, soja, blé, crevette, kiwi, bœuf et sésame) et pour les adultes (blanc d'œuf, lait de vache, poisson, arachide, soja, blé, noisette, crevette, kiwi, banane, graines de sésame, levure de bière, ail et céleri).

Le remboursement des tests d'allergologie se fait, en 2017, selon la version 45 de la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). Le nombre de tests remboursé (nombre maximal de codes) est limité :

- « IgE spécifiques dépistage, recherche pneumallergènes mélangés » : B 51, nombre maximal de codes : 1 ; pour les trophallergènes mélangés : 3 codes
- « IgE spécifiques, identification allergène unique » (pneumallergènes ou trophallergènes) : B 51, nombre maximal de codes : 5 par catégorie ; pour le latex : 1 seul code
- « Tryptase » : B 80

Les tests de dépistage et d'identification ne peuvent pas être remboursés s'ils sont sur une même prescription. Seulement cinq IgE spécifiques unitaires peuvent être remboursées par catégorie d'allergènes, sauf pour le latex où on ne pourra réaliser

qu'un seul dosage. De même, les dosage des IgE totales et des IgE spécifiques ne peuvent pas être cumulés. Remarque, une unité de B, aujourd'hui, est égale à 0,25 euros ; un test unitaire coûte donc 12,75 euros, qu'il s'agisse d'un extrait allergénique ou d'un composant.

III- OBJECTIF

L'allergie alimentaire est un problème de santé publique dont la prévalence est probablement croissante au cours de ces dernières années.

Il est important de bien diagnostiquer les formes potentiellement graves afin de pouvoir adapter le traitement, qu'il soit symptomatique ou étiologique par désensibilisation. Le diagnostic clinique repose sur les données de l'interrogatoire, les patients relatant fréquemment un épisode passé sauf s'ils sont pris en charge pour un épisode grave par le Samu ou les urgences, où les médecins peuvent constater des signes objectifs d'allergie, mais sans pour autant être toujours certains de l'allergène responsable. Afin de pouvoir incriminer le bon allergène, les cliniciens disposent des tests cutanés, mais aussi du test de provocation (TP) considéré comme le *gold standard*. Ce dernier devant être pratiqué à l'hôpital, il est coûteux et chronophage, et certains patients le redoutent car il peut entraîner des réactions potentiellement graves. Pour pallier ces inconvénients, les tests biologiques d'aide au diagnostic doivent être performants et apporter une information la plus juste possible, dans le but de remplacer le TP. Au laboratoire d'immunologie du CHRU du Tours, nous disposons des tests de détection des IgE spécifiques par la technique de FEIA-ImmunoCAP®. Ces dernières années, sont apparus les tests de détection des IgE contre les composants allergéniques, qui promettent un diagnostic plus précis, avec une meilleure sensibilité, une meilleure discrimination entre allergies primaires et allergies croisées, ainsi qu'une prédiction de la sévérité. Comme on l'a vu, ces tests sont apparus dans les années 80-90 pour les recombinants allergéniques, et ils sont de plus en plus nombreux à être disponibles sur le marché. Aujourd'hui, une centaine de composants moléculaires sont commercialisés, dont une trentaine dédiée aux allergies alimentaires aux végétaux, venant s'ajouter aux extraits allergéniques, déjà disponibles précédemment. Les composants sont souvent recommandés par les fournisseurs comme des tests de deuxième intention, puisqu'ils proposent de préciser la réactivité des IgE face aux différents composants lorsque l'on détecte des IgE contre un extrait

allergénique. Parfois, les tests dits « de dépistage », comprenant différents extraits mélangés, ont été prescrits en amont. La somme des examens demandés peut être conséquente.

Il est donc important d'étudier, pour chaque allergène, les travaux apportant la preuve de l'utilité de ces nouveaux tests, en comparer leurs données à celles du *gold standard*, afin de pouvoir mettre en exergue les meilleurs marqueurs et de bien les positionner dans un arbre décisionnel diagnostique. En effet, il est utile de détecter une élévation anormale de la concentration d'IgE spécifiques de l'allergène ou des composants allergéniques concernés (synonyme d'une sensibilisation) seulement si cette élévation est un marqueur réel de l'allergie. Un résultat « faux » aura un impact important sur la prise en charge des patients, soit en sous-estimant le risque de réaction grave, à cause d'un test peu sensible, soit en conduisant à tort à la pratique d'un nombre trop important d'évictions alimentaires, si le test est peu spécifique (une sensibilisation peut ne pas s'accompagner de manifestations cliniques). Ajouté à cela, leur coût important (13 euros par test, si l'on prescrit à deux reprises un bilan comprenant une dizaine de tests, l'exploration aura coûté 260 euros) ; on évitera de prescrire des tests redondants ou peu utiles, en hiérarchisant leur utilisation. Il faut donc prouver un lien de causalité, ou au moins une association, entre le marqueur et la maladie. Nous verrons dans la partie « méthode » comment étudier ces associations, et nous pourrons ainsi vérifier pour chaque test, si une telle association a été démontrée.

IV- MÉTHODE

Il s'agissait d'un recueil bibliographique. Nos recherches se faisaient principalement grâce à Pubmed, en utilisant les mots-clés : allergy – anaphylaxis - immunoCAP - component- recombinant – IgE – double-blind placebo controlled food challenge – diagnosis.

Nous nous sommes aperçus que les données des fiches techniques de TFS étaient souvent obsolètes, que la plupart des stratégies proposées reposaient sur des études faites avec d'autres tests qu'ImmunoCAP® et/ou avec des effectifs de patients trop réduits et/ou avec une méthodologie présentant des insuffisances.

Nous nous sommes alors tournés, en premier lieu, vers la sélection des seules études utilisant le test immunoCAP®, réalisant un TPODA chez les patients afin d'affirmer le diagnostic, avec, si possible, au moins 30 patients dans chaque groupe. De plus, la sélection des patients devait être réalisée dans ces études, dans l'idéal, de façon similaire au recrutement des patients dans un centre tertiaire d'allergologie, qui ont présenté soit une histoire clinique faisant craindre une allergie, soit une sensibilisation lorsque l'aliment n'a pas encore été ingéré. Il était important de noter également sur quels critères les patients étaient répartis entre le groupe allergique et le groupe contrôle, ce dernier étant soit un groupe de témoins tolérants-sensibilisés ou un groupe de témoins sains non sensibilisés. Les critères diagnostiques changeant au cours du temps, il est important d'y prêter attention afin de savoir si les études sont comparables ou non. Lorsque la littérature était abondante, avec de nombreuses études robustes réalisées récemment avec les tests ImmunoCAP®, nous tentions de comparer les résultats obtenus en essayant d'en dégager une stratégie concrète pour notre laboratoire. Lorsque le nombre d'études avec les tests ImmunoCAP® était faible, ou si ces études présentaient trop d'insuffisances méthodologiques, nous nous intéressions aux études réalisées avec d'autres tests, sans pouvoir établir de stratégie directement applicable à l'utilisation des tests ImmunoCAP®, mais nous avons essayé

de proposer des travaux à effectuer afin de parvenir à mieux connaître l'utilité de ces tests, tout en décrivant les tendances observées.

En ce qui concerne l'évaluation objective de la performance diagnostique d'un test, elle repose sur des paramètres chiffrés. Il nous paraissait donc important de rappeler des notions de base à propos des principaux outils d'évaluation des tests, comme la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives, l'AUC, l'index de Youden, le rapport de vraisemblance. En voici les définitions.

Pour commencer, sont comptabilisés dans un tableau de contingence, les malades ayant un test positif (vrais positifs), les non malades ayant un test négatif (vrais négatifs) ainsi que les non malades ayant un test positif (faux positifs) et les malades ayant un test négatif (faux négatifs). En sont déduites la sensibilité (Se), qui est le pourcentage de chance que le test soit positif si le patient est malade, la spécificité (Spe), qui est le pourcentage de chance que le test soit négatif si la personne n'est pas malade, la VPP (valeur prédictive positive) qui est le pourcentage de risque que le patient soit malade si le test est positif, et la VPN (valeur prédictive négative) qui est le pourcentage de chance que le patient soit non malade si le test est négatif. En théorie, les VPP et VPN doivent prendre en considération la prévalence de la maladie, il faut donc s'assurer que la population étudiée (et la prévalence de la maladie au sein de celle-ci) ressemble bien à celles de l'étude.

La courbe ROC (*Receiver Operating Characteristic*) permet de visualiser sur un graphique la sensibilité et la spécificité d'un test pour des seuils de concentration différents. Elle permet la recherche du meilleur compromis pour déterminer le seuil de positivité. La superposition des courbes ROC de différents tests permet de comparer leurs performances respectives. Pour chiffrer la comparaison, on peut utiliser l'AUC (*Area Under the Curve*, en français « aire sous la courbe ») ou bien l'index de Youden. L'AUC permet de chiffrer les performances d'un test de façon globale. Elle est calculée soit manuellement, si le test est non paramétrique, c'est-à-dire si la sensibilité et la spécificité sont connues pour un nombre limité de seuils, soit grâce à un logiciel informatique si le test est paramétrique. On doit en théorie savoir si les différences d'AUC sont significatives d'un point de vue statistique. Cependant, il est généralement

admis que le test n'est d'aucune utilité si l'AUC est égale à 0,5 ; si l'AUC est comprise entre 0,5 et 0,69 : le test est peu informatif ; si l'AUC est entre 0,7 et 0,89 : le test est moyennement informatif ; si l'AUC est entre 0,9 et 0,99 : le test est très informatif ; et enfin si l'AUC est égale à 1 : le test est parfait.

L'index de Youden (sensibilité + spécificité – 1) est un paramètre supplémentaire permettant d'évaluer la performance d'un test, pour chaque seuil de positivité testé, permettant ainsi de définir le (ou les) seuil(s) le(s) plus intéressant(s) pour la pratique clinique (Delacour, 2005).

On utilise aussi les rapports de vraisemblance (RV) ou *Likelihood Ratios* (LR) pour décrire la qualité d'un test. Le RV positif est égal à sensibilité/(1-spécificité) et RV négatif à (1-sensibilité)/spécificité. Ces rapports sont indépendants de la prévalence, donc ils peuvent s'appliquer à des populations distinctes. Les RV positif et négatif quantifient le gain diagnostique d'un test. Un malade a (RV+) fois plus de chance d'avoir un test positif qu'un non malade, et inversement. Plus le RV+ est élevé et plus le RV- est faible, plus le test est informatif (tableau 2).

Tableau 2. Apport diagnostique d'un test en fonction de la valeur des rapports de vraisemblance (Delacour, 2009).

Rapport de vraisemblance positif	Rapport de vraisemblance négatif	Apport diagnostique
> 10	< 0,1	Très fort
5–10	0,1–0,2	Fort
2–5	0,2–0,5	Modéré
1–2	0,5–1	Faible
1	1	Nul

Un nomogramme permet de déterminer la probabilité post-test en fonction de la probabilité pré-test et du RV (figure 18).

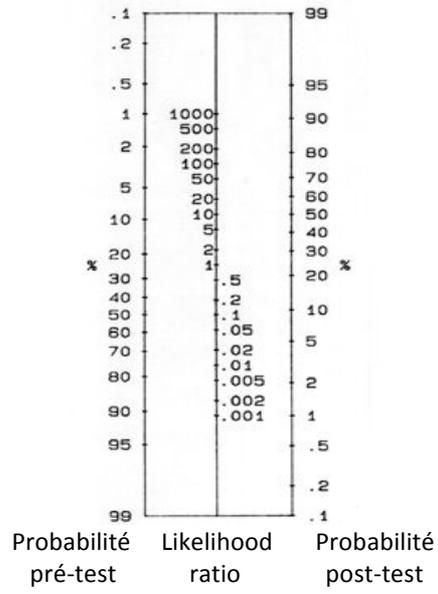


Figure 18. Nomogramme pour l'interprétation des tests diagnostiques.
 (http://www.med.uottawa.ca/sim/data/Sensitivity_f.htm)

V- RÉSULTATS

1) ALLERGIE A L'ARACHIDE

L'arachide (*Arachis hypogaea*) est une graine appartenant à la famille des *Fabaceae* (anciennement légumineuses), récoltée dans le sol.

C'est le premier allergène responsable d'allergie alimentaire chez les enfants de 3 à 15 ans (49,3 % des allergies alimentaires à cet âge) ; il est impliqué dans environ 10 % des allergies alimentaires de l'adulte. La prévalence de cette allergie est de 1 % chez les enfants âgés de 6 à 10 ans. Avec les fruits à coque, elle est le premier pourvoyeur d'anaphylaxie sévère (Moneret-Vautrin, 2008). En 2002 par exemple, un cas de décès était dû à la consommation d'un macaron dit « aux amandes » contenant de l'arachide sous forme masquée (Moneret-Vautrin *et al.*, 2004). L'allergie à l'arachide perdure fréquemment dans le temps, contrairement à la majorité des allergies alimentaires qui disparaît dans l'enfance (lait, œuf, blé, soja) (Sicherer *et al.*, 2014). Seulement 15 à 20 % des enfants deviendront spontanément tolérants (Nozawa *et al.*, 2014).

L'histoire clinique rapportée par les patients (ou le plus souvent par les parents) ne suffit pas au diagnostic. En effet, Eller *et al.*, en 2012, ont inclus leurs patients sur la base d'une histoire clinique convaincante, mais seulement 30 sur 205 patients présentaient des signes objectifs d'allergie lors du test de provocation orale.

Les performances des tests cutanés sont très variables d'une étude à l'autre, mais on observe, pour la plupart, un manque de spécificité. Par exemple, Kagan *et al.*, en 2003, trouvaient une sensibilité de 100 % mais une spécificité de 12,5 % pour un seuil de 5 mm. Rancé *et al.*, en 2002, proposaient de se passer du TPO pour un TC < 3 mm ou > 16 mm mais le pratiquer entre les deux. Dang *et al.*, en 2012, trouvent une AUC de 0,94 mais c'est une exception ; notons que l'inclusion des patients et des témoins reposait justement sur le résultat des TC, ce qui représente donc un biais majeur.

Pour tenter d'étayer biologiquement le diagnostic de l'allergie à l'arachide, on a dosé les IgE spécifiques de l'extrait d'arachide. Dès 1976, Gillepsie *et al.* détectaient par RAST des IgE dirigées contre l'extrait de cacahuète.

Aujourd'hui, le test ImmunoCAP® avec l'extrait d'arachide (f13) est sensible mais peu spécifique (DunnGalvin *et al.*, 2011 ; Glaumann *et al.*, 2012 ; Eller *et al.*, 2013 ; Martinet *et al.*, 2016) (tableau 3). Van Nieuwaal *et al.* montraient en 2010 que si l'on augmentait le seuil de détection pour gagner en spécificité, on perdait alors vite en sensibilité. Il semblerait en fait que beaucoup de faux positifs des IgE spécifiques de l'extrait d'arachide soient dûs aux CCD.

Tableau 3. Performances diagnostiques des IgE spécifiques de l'extrait d'arachide (dosage ImmunoCAP®).

Etude/pays	Seuils choisis	Sensibilité	Spécificité
Nieuwaal <i>et al.</i> Pays-Bas, 2010	24,1 kU/L	48 %	98 %
DunnGalvin <i>et al.</i> , Irlande, 2011	0,35 kU/L	75 %	46 %
Glaumann <i>et al.</i> , Suède, 2012	0,35 kU/L	100 %	31 %
Eller <i>et al.</i> , Danemark, 2013	0,35 kU/L 2,6 kU/L	95 % 76 %	0 % 80 %
Martinet <i>et al.</i> , France, 2016	0,1 kU/L 0,5 kU/L	100 % 94 %	56 % 76 %

Ni les tests cutanés, ni les IgE spécifiques de l'extrait d'arachide n'étaient assez performants par rapport au TPO pour le diagnostic de l'allergie à l'arachide, on s'est alors intéressé aux réactivités des IgE face aux différents composants de l'arachide, dans l'idée de trouver un(ou des) meilleur(s) marqueur(s). De ce fait, les allergènes de

l'arachide ont été isolés et caractérisés l'un après l'autre. On en connaît aujourd'hui 17 (tableau 4).

Dès 1916, l'industrie alimentaire s'était intéressée aux fractions protéiques des globulines de l'arachide, qu'ils avaient nommées alors arachine et conarachine, bien avant que les immunologistes ne cherchent à identifier les allergènes. Puis Ara h 1 a été purifié par Burks *et al.* en 1991, et des IgE spécifiques de ce composant étaient retrouvées en ELISA chez 6 patients (TPO+, versus 2 patients contrôles négatifs). Peu de temps après, la même équipe isolait, en 1995, l'ADN codant Ara h 1 et le faisaient produire par *E. coli*. Seize patients sur 18 ayant des tests cutanés positifs vis-à-vis de l'extrait avaient des IgE contre rAra h 1 (contre 17 sur 18 pour nAra h 1). Ara h 1 est thermostable, devenant moins soluble encore du fait de la chaleur et son allergénicité est stable également après ce processus (Koppelman *et al.*, 1999). Ont ensuite été décrits Ara h 2 et Ara h 3, qui sont avec Ara h 1 les allergènes majeurs, même si cela peut varier d'une population à l'autre (Bernard *et al.*, 2003), en fonction par exemple des habitudes alimentaires.

On a cru que les IgE spécifiques de rAra h 1 et 3, lorsqu'elles étaient trouvées de façon concomitante aux IgE spécifiques de rAra h 2, étaient prédictives de la sévérité. Ceci découle notamment de l'étude de Astier *et al.* qui, en 2006, avançait que les patients polysensibilisés (rAra h 2+1, ou 2+3, ou 2+1+3) avaient un score clinique plus élevé que ceux qui étaient monosensibilisés pour rAra h 2 ($p < 0,02$). Mais cette étude ne s'appuyait que sur 30 patients et des dosages ELISA, et ces résultats ne semblent pas confirmés dans d'autres études.

Concernant le dosage des IgE spécifiques par ImmunoCAP®, on dispose aujourd'hui de l'extrait d'arachide (f13) et des composants rAra h 1, 2, 3, 8 et 9 (tableau 4). Lorsque l'on s'intéresse uniquement aux études réalisant le dosage par cette technique et comportant un nombre relativement important de patients, où l'on vérifie par TPO que les malades sont bien allergiques, et où les populations témoins sont relativement

bien choisies, on s'aperçoit que les performances diagnostiques des IgE spécifiques de rAra h 2 sont bien meilleures que celles des IgE spécifiques de l'extrait d'arachide et des autres composants (tableau 5), en Europe et ailleurs.

Tableau 4. Composants allergéniques de l'arachide (allergen.org), en gras : ceux entrant dans la composition des ImmunoCAP® et servant au dosage des IgE spécifiques.

Composants	Famille biochimique	Poids Moléculaire (en kDa)	Code TFS
rAra h 1	Viciline	64	f422
rAra h 2	Alb 2S	17	f423
rAra h 3	Glycinine	60	f424
Ara h 4	Ara h 3.02		
Ara h 5	Profiline	15	
Ara h 6	Conglutine	15	
Ara h 7	Conglutine	15	
rAra h 8	PR-10	17	f352
rAra h 9	nsLTP	9,8	f427
Ara h 10	Oléosine	16	
Ara h 11	Oléosine	14	
Ara h 12	Défensine	12	
Ara h 13	Défensine	11	
rAra h 14	Oléosine	17,5	
Ara h 15	Oléosine	17	
Ara h 16	nsLTP	8,5	
Ara h 17	nsLTP	11	

Alb = albumine ; S = Svedberg ; nsLTP = non specific Lipid Transfer Protein ;
PR = Pathogenesis Related plant protein

En effet, au sein des 22 études réalisées entre 2003 à 2013 que Klemans *et al.* ont sélectionnées dans leur revue de la littérature, rAra h 2 a une sensibilité comprise entre 60 et 100 %, et une spécificité comprise entre 60 et 96 % ; alors que pour rAra h 1 et 3, la sensibilité varie de 26 à 92 % et de 21 à 84 %, et la spécificité varie de 41 à 95 % et de 44 à 91 %, respectivement. L'étude française de Martinet *et al.*, de 2016, met en évidence une sensibilité de 94,5 % et une spécificité de 100 % pour rAra h 2, pour un seuil de 0,35 kU/L. Les courbes ROC des études de Dang *et al.*, Kukkonen *et al.*, Beyer *et al.* et Martinet *et al.* illustrent bien ces résultats (figure 19). La plupart des études qui précèdent sont réalisées chez les enfants. Chez les adultes, on note une moins bonne performance du test de détection des IgE spécifiques de rAra h 2 (AUC de 0,76) mais il reste tout de même meilleur que celui des IgE spécifiques de l'extrait d'arachide (AUC de 0,70) (Klemans/Broekman *et al.*, 2013).

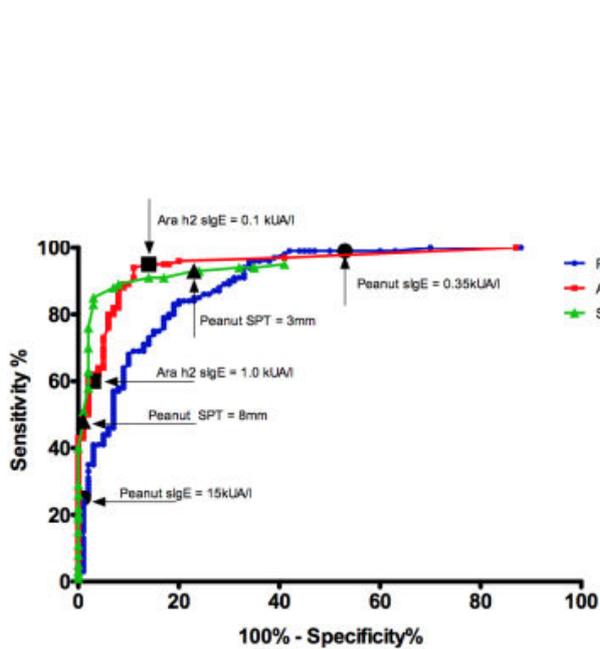
En ce qui concerne les critères permettant de sélectionner les études pertinentes, Klemans *et al.* rappellent qu'il est important d'inclure les patients qui rapportent une histoire clinique faisant craindre une allergie à l'arachide ou qui présentent une sensibilisation sans jamais avoir ingéré d'arachide ; ces deux situations correspondant le mieux à celles auxquelles sont confrontés les allergologues. Malgré cela, il persiste de nombreux biais parmi les vingt-deux études finalement sélectionnées. Klemans *et al.* admettent que dans 68 % d'entre elles, le TPO était réalisé en ouvert, et que pour deux études, il n'y avait pas eu de TPO du tout. D'autre part, les réactions suite à l'ingestion du placebo n'étaient jamais relevées, contrairement à Kukkonen *et al.* qui relevaient, dans ce cadre-là, des réactions anaphylactiques chez quatre patients. Une seule étude de la revue était française ; le dosage n'était malheureusement pas réalisé par ImmunoCAP® mais par ELISA.

On a tenté de savoir si la concentration des IgE contre rAra h 2 était prédictive de la sévérité. Par exemple, Martinet *et al.*, sur 48 patients allergiques, trouvent des seuils pour prédire à 95 % des manifestations légères (< 0,44 kU/L) ou graves (> 14 kU/L), mais il y a peu de patients, et la gravité était définie par une rhino-conjonctivite,

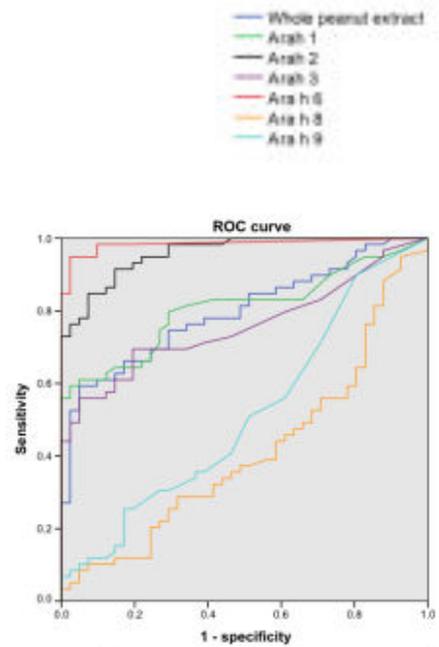
Tableau 5. Performances diagnostiques du test de détection des IgE spécifiques de rAra h 2 comparées à celles des IgE contre l'extrait d'arachide et les autres composants (ImmunoCAP®)

Etudes	rAra h 2	Extrait d'arachide et autres composants
<p>Dang <i>et al.</i>, Australie, 2012 100 TPO+/ 100 TPO- Age moy. 15 mois</p>	<p>AUC = 0,95</p>	<p>Extrait d'arachide : AUC = 0,89 TC : AUC = 0,94</p>
<p>Eller <i>et al.</i>, Danemark, 2013 175 TPO+/ 30 TPO- 1-26 ans</p>	<p>AUC = 0,90</p>	<p>Extrait d'arachide : AUC = 0,81 Ara h 1 : AUC = 0,64 rAra h 3 : AUC = 0,65 rAra h 8 : AUC = 0,43 rAra h 9 : AUC = 0,44</p>
<p>Klemans/Otte <i>et al.</i>, Pays-Bas, 2013 47 TPO+/ 53 TPO- Enfants</p>	<p>AUC = 0,90</p>	<p>Extrait d'arachide : AUC = 0,85</p>
<p>Klemans/Broekman <i>et al.</i>, Pays-Bas, 2013 53 TPO+/ 33 TPO- <u>Adultes</u></p>	<p>AUC = 0,76</p>	<p>Extrait d'arachide : AUC = 0,70</p>
<p>Lieberman <i>et al.</i>, EU, 2013 7 - 15 ans</p>	<p>AUC = 0,84 (p < 0,05)</p>	
<p>Beyer <i>et al.</i>, Allemagne, 2015 90 TPO+/ 120 TPO- 2 à 8 ans</p>	<p>AUC = 0,92</p>	<p>Extrait d'arachide : AUC = 0,83 Ara h 1 : AUC = 0,79 rAra h 3 : AUC = 0,73 rAra h 8 : AUC = 0,54</p>
<p>Kukkonen <i>et al.</i>, Finlande, 2015 69 TPO+ dont 61 modéré-sévère 9 ans</p>	<p>AUC = 0,96 (4 réactions placebo)</p>	<p>Extrait d'arachide : AUC = 0,80 rAra h 1 : AUC = 0,81 rAra h 3 : AUC = 0,77 rAra h 8 : AUC = 0,42 rAra h 9 : AUC = 0,52</p>
<p>Martinet <i>et al.</i>, France, 2016 48 TPO+/ 33 TPO- 3 à 11 ans</p>	<p>Index de Youden = 0,94 (seuil 0,35 kU/L)</p>	<p>Extrait d'arachide : index Youden = 0,7 (seuil 1.0 kU/L)</p>

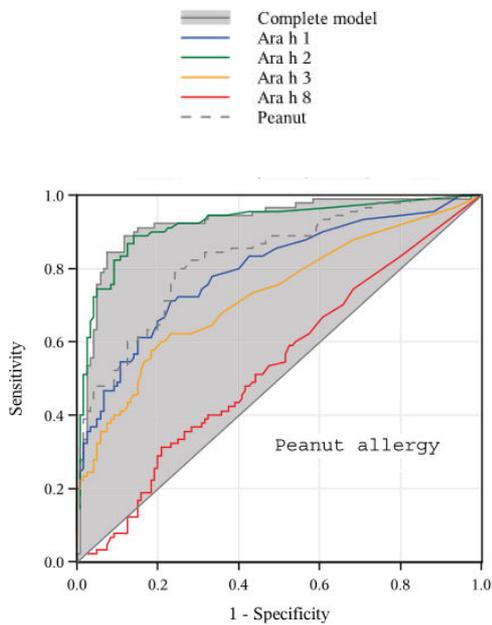
AUC = area under the curve ; TC = tests cutanés ; TPO = test de provocation orale



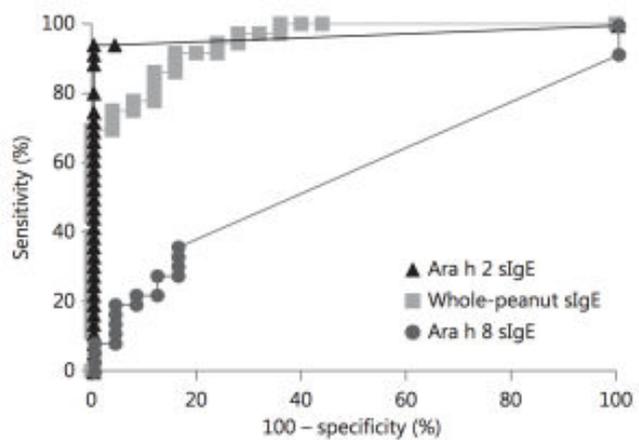
Dang *et al.*, 2012



Kukkonen *et al.*, 2015



Beyer *et al.*, 2014



Martinet *et al.*, 2016

Figure 19. Performances du test de détection des IgE spécifiques de rAra h 2 présentées sous forme de courbes ROC (dosage ImmunoCAP®), par rapport aux autres tests.

survenant lors de l'ingestion d'une petite dose, ou selon l'histoire clinique sans TPO, un seul organe touché n'était pas défini comme un épisode sévère alors que selon les recommandations françaises de 2016, des signes respiratoires ou cardio-vasculaires isolés doivent quand même être considérés comme sévères. La recherche de seuils prédictifs est à poursuivre (à discuter de l'utilité de tels seuils).

Le dosage des IgE spécifiques de nAra h 6 existe sur puce ISAC mais non en ImmunoCAP®. Il n'a pas été commercialisé de recombinant car « des variants d'Ara h 6 existent à l'état naturel, de sorte que l'utilisation diagnostique d'un recombinant unique peut s'avérer trop restrictif » (Bernard *et al.*, 2007). Il n'existe pas non plus de nAra h 6 en ImmunoCAP®, peut-être du fait qu'il est compliqué d'en purifier de grandes quantités.

Ara h 8 est une PR-10 pouvant lier différents ligands, cette capacité étant comparable aux albumines des mammifères. Selon Matricardi *et al.*, en 2016, comme Ara h 8 est thermolabile et que les cacahuètes sont fréquemment consommées grillées, bouillies ou incorporées dans des gâteaux cuits, le risque est de développer seulement un syndrome oral. Mais selon d'autres auteurs, elle serait relativement stable au traitement par la chaleur (Hurlburt *et al.*, 2013). Il a été décrit un cas d'anaphylaxie liée à une monosensibilisation à Ara h 8 en 2013 (Glaumann *et al.*, 2013). Mais c'est un cas exceptionnel. Un TPO pratiqué chez des 129 patients suédois aussi qui avaient une monosensibilisation à rAra h 8 (dosage ImmunoCAP®) a conduit à la présence de signes objectifs chez un seul enfant, mais le contrôle du sérum a montré aussi une positivité pour Ara h 6 (dosage avec recombinant synthétisé par les auteurs), empêchant de conclure. Cela montre que, dans la très grande majorité des cas (> 99 %) on n'observe pas d'allergie ou uniquement des signes subjectifs (Arsanoj *et al.*, 2012).

Ara h 9 a été isolé et cloné en 2009 (Krause *et al.*, 2009) sous la forme de deux isoformes. Il est présent en petite quantité dans l'arachide, par rapport aux protéines de stockage. En revanche, les LTP étant connues pour être stable à la chaleur et à la

digestion, et impliquées dans des manifestations anaphylactiques, les liens entre sensibilisation contre Ara h 9 et anaphylaxie ont commencé à être étudiés. Pour le moment, peu de patients sont concernés et il est difficile de conclure. On observe quand même des tendances. En effet, Arkwright *et al.*, 2013 au Royaume-Uni, observaient que parmi 198 patients dits « allergiques » selon l'histoire clinique, dix d'entre eux avaient des IgE positives contre Ara h 9, dont un seul qui n'avait pas d'autre sensibilisation. Les auteurs montrent la présence de bronchospasme plus importante chez ces derniers par rapport aux patients non sensibilisés à Ara h 9 (26 % versus 9 %) (étude sans TPO). Cela indique tout de même qu'Ara h 9 n'est pas très spécifique. Une étude espagnole de 2016 confirme ce manque de spécificité concernant les LTP de l'arachide, de la pêche, des noix, des noisettes et du blé (Pascal *et al.*, 2016). Il faudra alors se méfier d'une sensibilisation à Ara h 9, mais vérifier par un TPO si la personne présente quand même une vraie allergie.

Kukkonen *et al.* montrent que le dosage de nAra h 6 par puce ISAC aurait des performances similaires à rAra h 2 et semble même utile pour 3 patients allergiques qui n'avaient pas d'IgE contre rAra h 2. Dang *et al.* proposaient en 2012 une stratégie utilisant les tests cutanés, suivis du dosage des IgE contre rAra h 2, ce qui permettrait d'abaisser à 21/200 le nombre de TPO nécessaires (il n'était pas tenu compte de l'histoire clinique lors de l'inclusion, car n'étaient inclus que les enfants ayant présenté des tests cutanés > 1 mm). Par ailleurs, Martinet *et al.* ont décidé, pour leur stratégie diagnostique, une utilisation séquentielle des tests biologiques (figure 20). Ils proposent de ne doser en première intention que les IgE de rAra h 2. Si elles sont < 0,35 kU/L, ils proposent alors de reconsidérer l'histoire clinique, et de proposer : soit les IgE spécifiques de rAra h 8 (seuil de 0,1 kU/L) si le patient présente un syndrome oral, soit les IgE spécifiques de l'extrait d'arachide (seuil de 0,1 kU/L) et éventuellement des autres composants dans le cas d'une suspicion d'allergie autre que le syndrome oral, notamment une anaphylaxie. La stratégie utilisant les IgE de rAra h 2 suivie des IgE spécifiques de rAra h 8 et de l'extrait d'arachide a ici un index de Youden de 0,96 (sensibilité de 100 %).

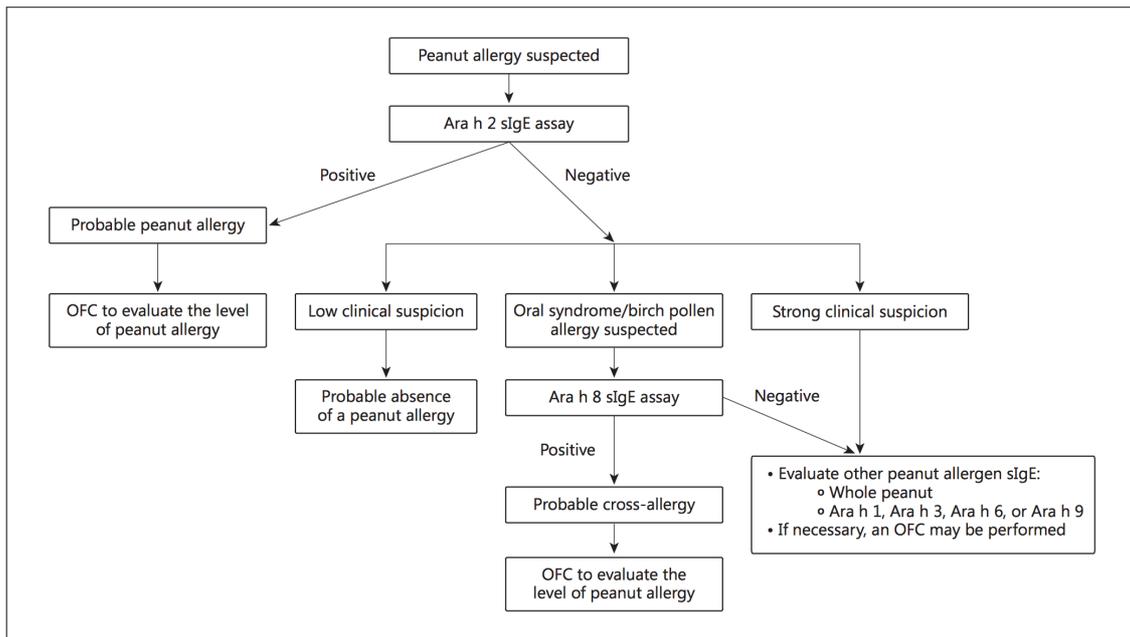


Figure 20. Stratégie diagnostique proposée par Martinet *et al.* en 2016 pour le diagnostic de l’allergie à l’arachide.

Stratégie proposée

Pour conclure, lorsque l’on suspecte une allergie à l’arachide, le test biologique le plus approprié à réaliser en première intention semble être le dosage des IgE spécifiques de rAra h 2. En présence d’IgE contre rAra h 2, on pourrait se passer quasiment toujours du TPO pour affirmer le diagnostic. Néanmoins, les quelques faux positifs conduisent tout de même à une surestimation du diagnostic et entraînent à tort une éviction et/ou une désensibilisation (donc une atteinte à la qualité de vie et un coût non justifiés). Je proposerais pour pallier cet inconvénient de faire pratiquer un TPO si la concentration de rAra h 2 est faible car c’est face à ces valeurs que le risque de faux positif semble être le plus important.

En outre, comme il existe également un risque de faux négatif, si la suspicion clinique reste avérée, il semble nécessaire de poursuivre les explorations. Ma proposition serait alors de faire un TPO ici aussi, en prélevant en parallèle un tube de sérum à mettre en sérothèque, dans le cadre d’un protocole établi entre les services cliniques et le

laboratoire, afin de pouvoir rechercher, si le TPO est positif, un nouveau marqueur éventuel. Aujourd'hui, on peut doser les IgE spécifiques de l'extrait d'arachide, de rAra h 8 et rAra h 9. La sensibilité de l'extrait d'arachide (f13) bien que proche de 100 %, si ce test est négatif, cela n'écarte pas la possibilité d'avoir des IgE contre un composant non présent dans l'extrait, comme les oléosines par exemple.

Suivi du traitement par désensibilisation

Le traitement étiologique de l'allergie à l'arachide est la désensibilisation orale (ou immunothérapie orale : ITO) et consiste à faire ingérer régulièrement de l'arachide aux patients allergiques, soit à des doses progressivement croissantes jusqu'à obtenir la tolérance pour une dose cible, soit d'emblée à une dose de maintenance. La tolérance est testée par un TPO à la fin de l'ITO.

Le dosage des IgE spécifiques, au cours de l'ITO et après, montre que l'on observe une élévation de leur concentration au cours des premières semaines, puis une décroissance jusqu'à revenir à la concentration de départ, voire en dessous. On observe ces deux phases, que l'ITO soit longue, étendue sur de longs mois (Vickery *et al.*, 2014), ou rapide sur quelques jours (Nozawa *et al.*, 2014), le retour à la normale semblant se faire plus rapidement dans le deuxième cas (mais cela se compte quand même en mois : 6 mois versus 18 mois). Dans les deux cas, la consommation d'arachide se poursuivait après l'ITO.

Certaines études suggèrent que la concentration d'IgE spécifiques pourrait prédire la réponse au traitement. En effet, Vickery *et al.*, en 2014 aux Etats-Unis, comparaient les IgE spécifiques de patients âgés de 1 an à 16 ans, ayant eu un succès ou bien un échec après un mois d'arrêt de l'ITO (réponse maintenue). Chez tous, on observait une diminution finale de la concentration des IgE spécifiques de l'extrait d'arachide (figure 21). Cependant, des différences significatives étaient observées entre les deux groupes (succès et échec) en ce qui concerne la concentration en IgE spécifiques avant l'ITO, et après (figure 22).

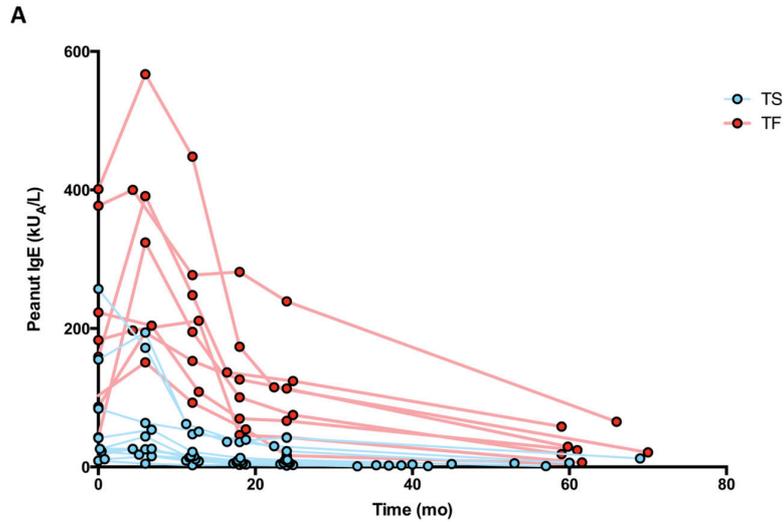


Figure 21. Concentration des IgE contre l'extrait d'arachide chez les patients, au cours de l'ITO. En bleu : TS : succès de l'ITO ; en rouge : TF : échec de l'ITO (Vickery *et al.*, 2014).

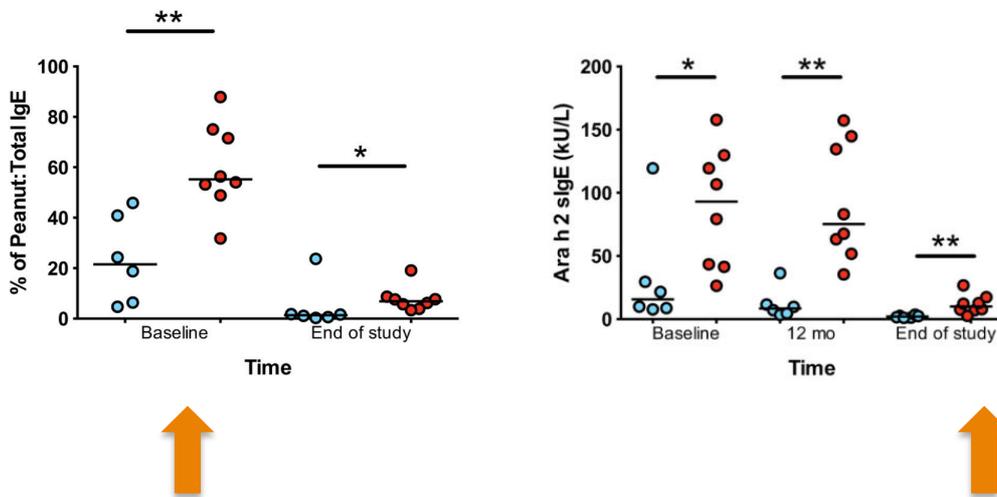


Figure 22. Pourcentage d'IgE contre l'extrait d'arachide sur IgE totales et concentration des IgE contre rAra h 2, avant (baseline) et à la fin de l'ITO (end of study) (même code couleur que la figure précédente) (Vickery *et al.*, 2014).

Juste avant l'ITO, le meilleur facteur prédictif de maintien de bonne réponse, selon les auteurs, semble être le ratio IgE contre l'extrait d'arachide/IgE totales (AUC = 0,96), alors que pour la fin de l'ITO, ça semble plutôt être la concentration d'IgE contre

rAra h 2 (AUC = 0,9). Le second facteur prédictif pour les deux temps semble être la concentration d'IgE contre l'extrait d'arachide. Cependant, on ne pourra pas retenir de seuil prédictif de bonne réponse, pour aucun des tests, puisqu'on observe un chevauchement des valeurs trop important entre les groupes. D'autre part, ces résultats ne concernent que 24 patients. On ne peut qu'affirmer qu'il existe une tendance, mais ce serait à confirmer avec un effectif plus conséquent et on verrait peut-être à ce moment-là s'il est possible de déterminer des seuils pour prédire une bonne ou une mauvaise réponse à l'ITO. A noter que dans cette étude, un patient ayant eu une réponse maintenue à un mois et des IgE spécifiques abaissées, avait finalement exclu l'arachide de son alimentation pendant un an, au bout duquel la concentration des IgE était remontée et les médecins avaient alors conseillé l'éviction. Vickery *et al.* montraient ensuite, en 2017 cette fois, que sur 37 enfants au départ (âgés de 9 à 36 mois), 78 % étaient parvenus à avoir une réponse maintenue à 4 semaines après l'ITO. La concentration des IgE spécifiques de l'extrait d'arachide diminuait chez eux mais pas au sein du groupe ayant pratiqué l'éviction. Dans cette étude-ci, le meilleur facteur prédictif semblait être, selon les auteurs, les IgE spécifiques de l'extrait d'arachide dosées avant l'ITO (devant le ratio IgE spécifiques sur IgE totales, les IgE de rAra h 2 n'étant pas dosées ici), mais il existait des exceptions. Les auteurs évoquaient le fait que, face à une concentration faible en IgE spécifiques, chez les patients initialement allergiques, on pourrait réintroduire plus rapidement l'arachide dans l'alimentation après l'ITO, sans refaire de TPO. Mais l'effectif n'est pas très important, ce serait à confirmer à plus grande échelle, en dosant les IgE de rAra h 2, afin de savoir s'il est possible d'avoir un seul marqueur de diagnostic et de suivi du traitement (rAra h 2), ou s'ils doivent être différents.

2) ALLERGIE A LA NOISETTE

En France, l'allergie aux fruits à coque représentait en 2007 environ 10 % des allergies alimentaires chez les enfants de 10 à 15 ans, et 58 % de celles-ci étaient des allergies à la noisette. La noisette est la cause de 25 % des cas d'anaphylaxie sévère dus aux fruits à coque. Apparemment le nombre de chocs anaphylactiques dus aux allergies alimentaires pourrait être sous-estimé, puisque dans la majorité des cas, les chocs pris en charge aux urgences étaient de cause indéterminée (Moneret-Vautrin, 2008). C'est une allergie qui aurait tendance à perdurer dans le temps, comme pour l'arachide (Sicherer *et al.*, 2014). Concernant surtout les adultes, l'étude EuroPrevall recensait les cas d'allergie alimentaire entre 2005 et 2010 en Europe, et notait pour la noisette une prédominance de signes oraux, dont la moitié était accompagnée d'autres signes, l'anaphylaxie représentant 3 % des cas (1,4 % en France à Strasbourg) (Datema *et al.*, 2015).

Comme pour l'arachide, l'histoire clinique rapportée par le patient ou sa famille ne suffit pas à établir le diagnostic. Par exemple, en 2012, la VPP de l'histoire clinique était de 59 % (Masthoff *et al.*, 2012).

Les TC commerciaux d'ALK montrent de bonnes performances avec une AUC de 0,87 chez 52 patients néerlandais avec, par exemple, une sensibilité de 74 % et une spécificité de 90 % pour un seuil de 8 mm (Masthoff *et al.*, 2012). On ne peut cependant pas toujours pratiquer de TC, et leur performance n'étant pas parfaite, les IgE spécifiques peuvent venir étayer la démarche diagnostique.

Avant 2007, le dosage des IgE spécifiques de l'extrait de noisette (f17) donnait des résultats imprécis, avec notamment une sensibilité trop faible, comme nous allons le voir. Pour rappel, le noisetier (*Corylus avellana*) appartient à la famille des *Betulaceae* et à l'ordre des *Fagales* (comme le bouleau et l'aulne). Comme il avait été observé des allergies suite à l'ingestion de noisettes chez des patients qui présentaient par ailleurs une allergie respiratoire, on pensait qu'il s'agissait d'une allergie croisée, faisant suite à

une sensibilisation primaire au pollen de noisetier, avec une extension de la sensibilisation à la noisette au cours du temps. L'allergène Cor a 1 (tableau 6) (PR-10, analogue de Bet v 1) a été découvert dans le cadre des allergies au pollen de noisetier, puis fut cloné par Breiteneder *et al.* en 1993. Depuis 2007, rCor a 1 a été ajouté à l'extrait de noisette dans le test ImmunoCAP® f17, en vue d'augmenter sa sensibilité, pour mieux diagnostiquer l'allergie alimentaire. Le code f17 est resté le même, avec parfois la précision « noisette R+ ». La sensibilité du test était augmentée grâce à cet ajout (Cor a 1 étant probablement dégradé lors de la purification de l'extrait). On préférerait alors se servir de ce test global, par rapport à Cor a 1 seul, pour ne pas passer à côté d'autres allergènes potentiellement impliqués, comme Cor a 2 ou Cor a 8. Même avec l'ajout de rCor a 1 à f17, les performances du test ImmunoCAP® restaient insuffisantes pour le diagnostic de l'allergie à la noisette. Ceci s'explique principalement par le fait que les critères diagnostiques ont changé au cours du temps. Ce qui satisfaisait à une époque s'est avéré insuffisant dans les études ultérieures. On ne pratiquait quasiment pas de TPO au départ, en vue de confirmer une vraie allergie, et peut-être aussi ne distinguait-on pas l'anaphylaxie, des allergies moins sévères et même des symptômes subjectifs. Dans une étude récente, Masthoff *et al.*, en 2012, montraient que la VPP des IgE contre l'extrait de noisette diminuait de 41 à 38 % avec l'ajout de rCor a 1 (seuil de 0,35 kU/L). Il subsistait de nombreux faux positifs. En revanche, pour écarter l'allergie à la noisette, la VPN semblait excellente (100 % pour cette étude, qui se basait sur 18 enfants/151 d'environ 6 ans qui avaient des IgE négatives et qui n'étaient pas allergiques, les 82 autres enfants non allergiques ayant des IgE positives). Les mêmes auteurs en 2013 montraient que sur 81 enfants d'environ 8 ans, chez qui les IgE spécifiques de l'extrait de noisette étaient présentes, 41 enfants avaient un TPO négatif. Les faux positifs semblaient être liés à une positivité de rCor a 1. Eller *et al.* en 2016 semblent aussi penser que les faux positifs sont essentiellement dus à une sensibilisation aux PR-10. Les études réalisées en pédiatrie ont permis de mettre en évidence de nouveaux allergènes.

Tableau 6. Composants allergéniques de la noisette (allergen.org), en gras : ceux entrant dans la composition des tests ImmunoCAP® commercialisés par TFS et servant au dosage des IgE spécifiques.

Composants	Famille	Poids Moléculaire (en kDa)	Code TFS
rCor 1	PR-10	18	f428
Cor 2	Profiline	14	
Cor 6	Homologue de l' <i>Isoflavone réductase</i>	35	
rCor 8	nsLTP	9	f425
nCor 9	Glob 11S	59	f440
Cor 10	<i>Luminal binding protein</i>	70	
Cor 11	Viciline -like	48	
Cor 12	Oléosine	17	
Cor 13	Oléosine	14-16	
rCor 14	Alb 2S	17	f439

Alb = albumine ; Glob = globuline ; S = coefficient de Svedberg ; nsLTP = non specific Lipid transfer protein ; PR = Pathogenesis Related plant protein

Cor a 9, appelée aussi coryline, est une globuline 11S comme Ara h 3. Elle a été purifiée et clonée en 2002 (Beyer *et al.*, 2002). Les auteurs montraient par immunoblot la présence d'IgE contre Cor a 9 chez 12 patients sur les 14 ayant présenté une réaction systémique suite à l'ingestion de noisette, et non allergiques au pollen. Le dosage des IgE contre nCor a 9 par ImmunoCAP® semble montrer de bonnes performances diagnostiques (tableau 7). Masthoff *et al.* en 2013, décrivaient pour ce test une sensibilité de 83 % et une sensibilité de 80 % pour un seuil à 0,35 kU/L et une spécificité de 95 % pour un seuil de 1 kU/L (sensibilité de 75 %) chez les enfants. Eller *et al.* montraient une AUC de 0,78 pour nCor a 9 (figure 23) et notaient une sensibilité de 63 % et une spécificité de 83 % pour un seuil de 1,37 kU/L. Beyer *et al.*

observaient que nCor a 9 avait une meilleure AUC que l'extrait de noisette (0,80 vs 0,71) (tableau 7).

Cor a 14, l'albumine 2S de la noisette (figure 23), a été découverte et clonée tardivement (Garino *et al.*, 2010) mais semble être le meilleur marqueur (figure 24).

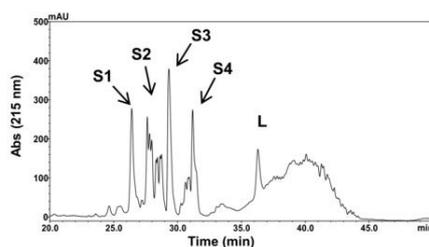


Figure 23. Chromatogramme de RP-HPLC (*Reverse-phase high-performance liquid chromatography*) de Cor a 14 réduite (Pfeifer *et al.*, 2015). Cor a 14 est une albumine 2S, composée de 2 domaines, un petit présentant différents variants (S1 à S4) de 4,5 à 8 kDa, et un plus gros domaine (L) de 8 kDa. Elle est résistante aux fortes températures, puisqu'il faut dépasser 80°C pour commencer à observer son dépliement et qu'à 95°C, elle n'est que partiellement dépliée tout en conservant ses hélices alpha, ceci étant réversible (Pfeifer *et al.*, 2009). Elle semble donc stable dans les plats cuisinés qui contiennent de la noisette. Elle résiste également aux enzymes protéolytiques, et donc vraisemblablement à la digestion gastrique et duodénale. Le traitement à 95°C pendant dix minutes n'affecte pas la fixation des IgE ; en revanche, la digestion enzymatique entraîne une diminution de la fixation de celles-ci chez la plupart des patients, en des proportions variables.

Masthoff *et al.* trouvaient en effet, que pour un seuil de 5 kU/L, rCor a 14 (ImmunoCAP®) avait une spécificité de 98 % et une sensibilité de 60 %. Beyer *et al.* décrivaient une sensibilité de 85 % et une spécificité de 81 % pour un seuil de 0,35 kU/L. Eller *et al.* trouvaient une sensibilité de 80 % et une spécificité de 92 % pour un seuil de 0,72 kU/L. Beyer *et al.*, en 2015 en Allemagne, notaient la supériorité de rCor a 14 avec une AUC de 0,89 (versus l'extrait de noisette qui avait une AUC de 0,71).

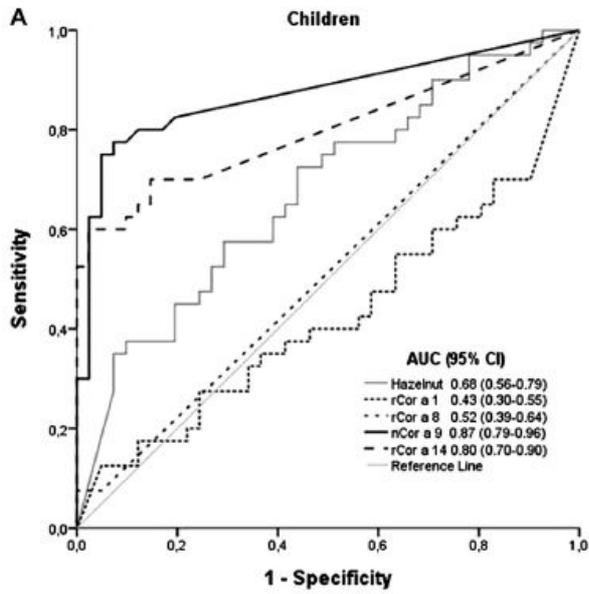
Discussion

Dans l'étude de Masthoff *et al.* de 2013, les patients inclus avaient des IgE positives contre l'extrait de noisette, sans considérer l'histoire clinique (donc les témoins pouvaient consommer la noisette sans problème, ce qui peut fausser les chiffres).

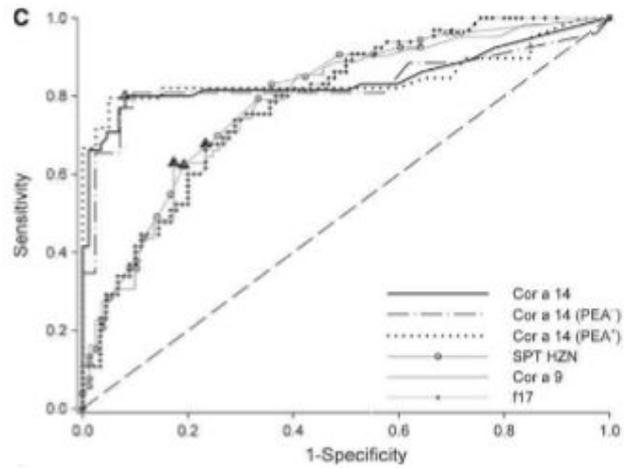
Tableau 7. Performances diagnostiques des IgE spécifiques de l'extrait de noisette, de nCor a 9 et de rCor a 14 (dosages ImmunoCAP®)

Etudes	Extrait de noisette	nCor a 9	rCor a 14
Masthoff <i>et al.</i>, Pays-Bas, 2013 40 TPO+/ 41 TPO- 7 à 12 ans	AUC = 0,68	AUC = 0,87	AUC = 0,80
Beyer <i>et al.</i>, Allemagne, 2015 31 TPO+/ 99 TPO- Enfants	AUC = 0,71	AUC = 0,80	AUC = 0,89
Eller <i>et al.</i>, Danemark, 2016 65 TPO+/ 90 TPO- 1 à 15 ans	AUC = 0,78	AUC = 0,78	AUC = 0,85

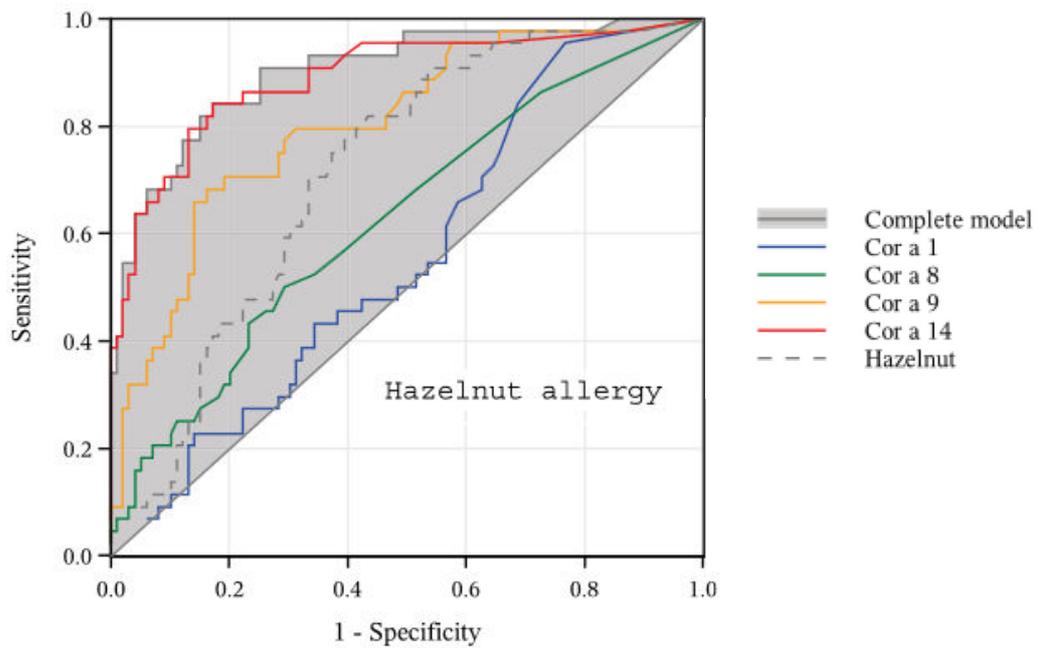
Tous les enfants avaient subi un TPO (contrairement aux adultes), il est donc possible de se fonder sur ces résultats. Seuls les composants nCor a 9 et rCor a 14 semblent performants pour le diagnostic de l'allergie à la noisette (figure 24), avec des AUC de 0,87 et 0,80 respectivement. En utilisant les deux tests simultanément, la sensibilité augmente à 83 % (au lieu de 75 % et 60 %) avec les seuils de 1 kU/L pour nCor a 9 et de 5 kU/L pour rCor a 14, en abaissant la spécificité à 93% (au lieu de 95 et 98 %). Beyer *et al.*, qui notaient la supériorité de rCor a 14, obtenaient une VPP de 90 % pour un seuil de 47,8 kU/L, mais n'obtenaient pas de VPP de 95 %. Dans cette étude non plus, un seul marqueur ne suffisait pas, l'exploration devant être poursuivie. Dans l'étude d'Eller *et al.*, où le TPO était positif chez 65 enfants et négatif chez 90, les AUC de rCor a 14 et de nCor a 9 n'étaient pas significativement différentes, mais les auteurs semblaient convaincus de la supériorité de rCor a 14 d'après les courbes ROC (figure 24) et les valeurs d'AUC de 0,85 et 0,78 respectivement).



Masthoff *et al.*, 2013



Eller *et al.*, 2016



Beyer *et al.*, 2015

Figure 24. Performances diagnostiques des IgE spécifiques de l'extrait de noisette, de rCor a 14, de nCor a 9 et des autres composants (dosages ImmunoCAP®).

En utilisant rCor a 14 seul, avec un seuil à 0,72 kU/L, la sensibilité était de 80 % et la spécificité de 92 %. On pouvait augmenter la sensibilité à 89 % en combinant rCor a 14 avec nCor a 9 (seuil à 1,37 kU/L), mais on abaissait alors la spécificité à 77 %.

Stratégie proposée

Au total, nous avons en notre possession deux assez bons marqueurs diagnostiques qu'il conviendrait d'utiliser de façon successive plutôt que de façon simultanée, afin de ne pas abaisser la spécificité et ne pas augmenter le coût de façon inutile. Dans le cadre d'une suspicion d'allergie à la noisette, je propose donc de doser d'abord les IgE spécifiques avec le test ImmunoCAP® rCor a 14 en choisissant un seuil de 5 kU/L pour avoir une bonne spécificité (seuil à affiner éventuellement selon des études supplémentaires). En dessous de ce seuil, je propose de doser les IgE spécifiques de nCor a 9. Les seuils décisifs sont difficiles à déterminer du fait de l'hétérogénéité des différentes études. Notons que comme Cor a 14 est recombinant, ses résultats seront plus reproductibles que ceux de nCor a 9. Des études supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer au mieux ces seuils. L'extrait f17 n'est pas utile en première intention car, du fait de son manque de spécificité, on ne saurait pas interpréter un résultat positif ; rCor a 14 et nCor a 9 ont de bonnes sensibilités. Si ces deux marqueurs sont négatifs mais que la suspicion clinique est toujours forte et entraîne la réalisation d'un TPO, il serait utile de doser l'ensemble des tests restants à notre disposition, dans le cadre d'un protocole de recherche, afin de déterminer d'autres marqueurs pertinents éventuels.

3) ALLERGIE A LA NOIX COMMUNE

Comme pour l'arachide, les enfants allergiques aux fruits à coque ne tendent pas à perdre cette allergie au cours du temps.

La noix appartient à la famille des *Juglandaceae* (comme la noix de Pécan) ; le genre *Juglans* comprend 24 espèces mais nous nous intéresserons principalement à *Juglans regia*, la noix commune. Certaines études portent sur les composants de *Juglans nigra*, la noix noire, dont l'arbre est apprécié surtout pour son bois et moins pour la consommation de ses fruits en Europe. La production mondiale de noix a augmenté ces dernières années, du fait notamment de ses bienfaits pour la santé. En 2011, environ 3 millions de tonnes étaient produites, ce qui en faisait la 2^{ème} production de fruits à coque, juste derrière la noix de cajou.

Le dosage des IgE spécifiques de l'extrait de noix serait utile pour établir le diagnostic de l'allergie à la noix, mais pas pour prédire la gravité (Stiefel *et al.*, 2017). Par ailleurs, selon Stiefel *et al.*, ce test aurait une VPP de 99 % si les IgE sont \geq à 18,5 kU/L mais la sensibilité serait seulement de 17 %, ce qui suggère des performances insuffisantes. Dans une étude italienne, la concentration des IgE contre l'extrait de noix ne semblait pas non plus corrélée à la gravité de la réaction allergique, puisque l'on observait des valeurs élevées (autour de 20 et 30 kU/L) pour des manifestations subjectives et des valeurs relativement basses pour des chocs anaphylactiques (autour de 3 et 10 kU/L) (Pastorello *et al.*, 2004). Dans cette deuxième étude, les TPO étaient pratiqués seulement si les patients présentaient des signes subjectifs ; on ne peut donc pas être certain, pour les autres patients, que la noix était vraiment l'allergène responsable. Très peu de TPO sont réalisés chez les adultes (Ling *et al.*, 2016) pour les allergies alimentaires en général, et c'est le cas pour la noix en particulier. On a donc peu de possibilité de comparer les résultats des IgE à ceux du *gold standard*.

Dans le but de mieux comprendre et diagnostiquer l'allergie à la noix, son premier allergène, Jug r 1 (tableau 8) (l'albumine 2S de la noix) avait été cloné en 1998 par

Teuber *et al.* Les auteurs observaient que 12 enfants parmi les 16 qui étaient allergiques à la noix, avaient des IgE détectables contre Jug r 1 par immunoblot. Robotham *et al.*, en 2002, notaient également que Jug r 1 était reconnu par les IgE de la majorité des patients allergiques.

Tableau 8. Composants allergéniques de la noix (allergen.org), en gras ceux entrant dans la composition des tests ImmunoCAP® et servant au dosage des IgE spécifiques.

Composants	Famille	Poids moléculaire (en kDa)	Code TFS
rJug r 1	Alb 2S	16,4	f441
Jug r 2	Viciline	44	
rJug r 3	nsLTP	9	f442
Jug r 4	Glob 11S		
Jug r 5	PR-10	20	
Jug r 6	Viciline	47	

Alb = albumine ; Glob = globuline ; S = coefficient de Svedberg ; nsLTP = non specific Lipid Transfer Protein ; PR = Pathogenesis-Related plant protein

La viciline de la noix, Jug r 2, pourrait aussi être associée à des manifestations d’anaphylaxie. Par exemple, Teuber *et al.* qui isolaient cet allergène en 1999, observaient une réactivité contre cette protéine chez 9 patients sur les 15 qui avaient présenté une réaction anaphylactique après l’ingestion de noix. Il n’existe pas de test ImmunoCAP® commercialisé pour cet allergène pour le moment.

Jug r 3 (LTP) a été isolé et caractérisé en 2004 en Italie, où les patients « allergiques » semblaient être plus fréquemment sensibilisés à la LTP de la noix qu’à d’autres composants de celle-ci. En effet, 37 des 46 adultes allergiques avaient des IgE contre

Jug r 3 tandis que 10 patients étaient sensibilisés à Jug r 2 (immunoblot) (Pastorello *et al.*, 2004). La plupart des patients de cette étude ne présentaient que des signes subjectifs et le TPO était pratiqué pour ces cas-là uniquement. En Espagne, on observe des résultats similaires puisque les patients de plus de 14 ans, rapportant une allergie aux noix (et ayant des TC (ALK) ou des IgE contre l'extrait de noix (ImmunoCAP®) positifs) étaient dans 70,4 % des cas mono-sensibilisés à rJug r 3 (Goikoetxea *et al.*, 2016). Dans cette étude-là, il n'y avait pas de TPO et les témoins ne se plaignaient pas d'allergie alimentaire, les résultats sont donc à prendre avec prudence. Le test ImmunoCAP® (rJug r 3) était plus sensible que le test ISAC (nJug r 3).

Discussion/Stratégie

Il manque donc d'études comparant les résultats des tests ImmunoCAP® (avec l'extrait de noix et avec chaque composant) à des données de TPODA afin de pouvoir caractériser au mieux leurs performances. En France, la réactivité des IgE des patients ressemble peut-être plus à celle des Etats-Uniens plutôt qu'aux patients du pourtour méditerranéen. Si rJug r 1 est plus sensible et plus spécifique pour faire le diagnostic d'anaphylaxie aux noix, on pourrait ainsi le prescrire en première intention. Et en cas de dosage négatif et de suspicion clinique, on proposerait peut-être en seconde intention, le dosage des IgE contre l'extrait de noix et contre rJug r 3 (composant disponible par ImmunoCAP®). Mais cela est très hypothétique et il faudrait avant tout prouver l'utilité de ces tests en réalisant leur dosage au cours d'un protocole incluant des individus suspects, en France, pour la pratique de TPODA.

4) ALLERGIE A LA NOIX DE CAJOU

La noix de cajou (*Anacardium occidentale*) appartient à la famille des *Anacardiaceae* (comme la mangue et la pistache). Les Portugais découvraient les noix de cajou au Brésil au XVI^{ème} siècle et les exportèrent aux autres continents. Sur le plan botanique, c'est une graine et non une noix. Son prix est plus élevé que les autres fruits à coque car la transformation de la noix crue en noix comestible nécessite une main-d'œuvre importante, une couche d'huile toxique devant être ôtée en plus de la coquille.

Les concentrations d'IgE contre l'extrait de noix de cajou détectées par ImmunoCAP® (f202) ont été évaluées en France en 2003. Parmi les 42 enfants allergiques, les auteurs relevaient que 7 % d'entre eux avaient des IgE spécifiques négatives (< 0.35 kU/L), il n'y avait pas de sujets témoins dans l'étude pour déterminer la spécificité. Les IgE étaient donc négatives pour deux patients parmi les huit qui avaient eu un TPO positif, ainsi que pour un autre patient ayant rapporté un œdème laryngé. Les TC étaient par contre positifs pour tous (commerciaux ou avec la noix native écrasée et diluée) (entre 3 et 16 mm) (Rancé *et al.*, 2003).

Les composants de la noix de cajou (tableau 9) furent découverts dans les années 2000. Wang *et al.*, en 2002 purifiaient et clonaient Ana o 1, une viciline. La protéine native est glycosylée. Cinquante pour cent des vingt patients allergiques avaient des IgE spécifiques de rAna o 1 contre 25 % des sujets tolérants. La même équipe purifiait et clonait Ana o 2, la légumine de la noix de cajou. En parallèle, Teuber *et al.*, en 2002, montraient que 15 patients allergiques possédaient des IgE contre l'extrait de noix de cajou (immunoblot) mais aussi pour deux de ses composants, la globuline 13S et l'albumine 2S (pas ou peu pour les 8 témoins).

Ana o 3, l'albumine 2S de la noix de cajou, a été clonée par Robotham *et al.*, en 2005. Les IgE contre Ana o 3 (immunoblot et dot-blot) étaient positives chez 21 des 26 patients allergiques à la noix de cajou (histoire clinique d'allergie rapportée par les patients et IgE contre l'extrait positives).

Tableau 9. Composants allergéniques de la noix de cajou (allergen.org), en gras celui entrant dans la composition des ImmunoCAP® et servant au dosage des IgE spécifiques.

Composant	Famille	Poids moléculaire (en kDa)	Code TFS
Ana o 1	Viciline-like	50	
Ana o 2	Légumine-like	55	
rAna o 3	Alb 2S	12.6	f443

Alb = albumine ; S = coefficient de Svedberg

L'intensité retrouvée en immunoblot ne corrélait pas avec la sévérité de la réaction. Récemment, en Grèce, Savvatanos *et al.* étudiaient les performances de rAna o 3 par ImmunoCAP®, mais il ne pratiquaient quasiment pas de TPO. Cependant, ils trouvaient que ses performances étaient meilleures que celles de l'extrait de noix de cajou (figure 25) et celles de l'extrait de pistache, pour le diagnostic de l'allergie aux noix de cajou d'une part, et de l'allergie aux pistaches d'autre part.

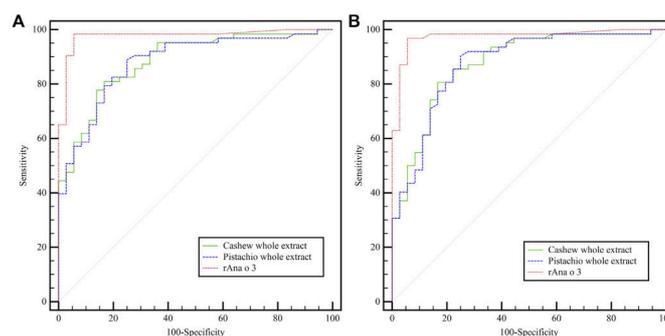


Figure 25. Courbes ROC illustrant les performances diagnostiques des tests ImmunoCAP® de détection des IgE spécifiques des extraits de noix de cajou et de pistache et spécifiques de rAna o 3, pour l'allergie à la noix de cajou (A) ou à la pistache (B) (Savvatanos *et al.*, 2015).

On ne retrouve pas d'autre étude pour confirmer ou infirmer ces données.

Par ailleurs, une étude néerlandaise étudiait les réactivités contre Ana o 1, 2 et 3 mais par le test Immulite®. Ces allergènes distinguaient les patients allergiques et tolérants (figure 26) (van der Valk *et al.*, 2017). Les enfants étaient classés en 137 TPO positifs et 36 TPO négatifs, sachant que le TPO était considéré positif si des signes objectifs ou subjectifs répétés survenaient (diagnostic sans doute excessif). Lorsque l'on tentait de différencier deux groupes parmi les TPO positifs, en réactions peu sévères et sévères (36 %), aucun marqueur ne pouvait prédire la gravité. Les TC montraient de bonnes performances, meilleures que celles des IgE contre l'extrait, mais en seconde position après les composants dans cette étude.

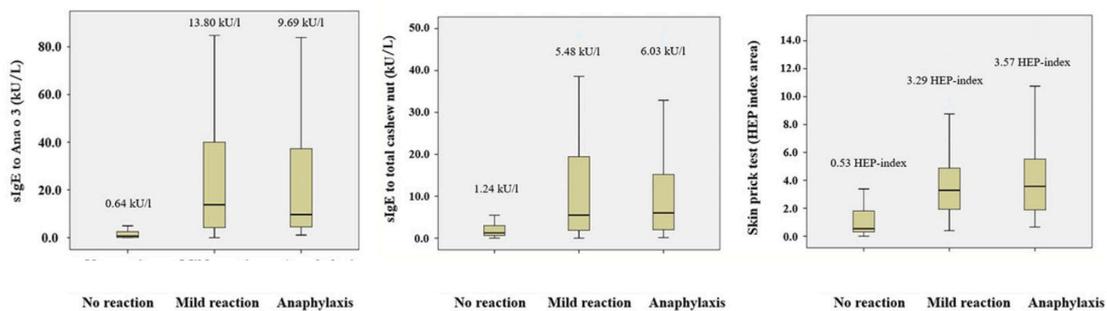


Figure 26. Résultats des tests Immulite® rAna o 3 et extrait de noix de cajou, ainsi que des tests cutanés, selon que les patients n'aient présenté aucune réaction, ou bien une réaction allergique légère ou une anaphylaxie, lors du TPO à la noix de cajou (van der Valk *et al.*, 2017).

Discussion/stratégie

Le peu d'études réalisées font penser à une éventuelle supériorité de rAna o 3, l'albumine 2S de la noix de cajou, mais en réalité on manque de données permettant de conclure sur la pertinence clinique des tests ImmunoCAP®. Il serait nécessaire de pratiquer un TPODA lorsqu'un patient consulte pour des manifestations probablement allergiques suite à l'ingestion de noix de cajou, ou lorsque l'on n'a pas encore introduit cet aliment dans l'alimentation d'un enfant et que l'on redoute une allergie du fait

d'autres allergies alimentaires. Il serait nécessaire de recueillir les données des tests ImmunoCAP® (extrait de noix de cajou et rAn a o 3) au cours de protocoles de recherche avec TPODA afin d'évaluer leurs performances, avec assez de patients et des témoins bien choisis. Apparemment, rAn a o 3 serait peut-être meilleur que l'extrait de pistache pour le diagnostic de l'allergie à la pistache, la démarche à suivre serait donc la même pour une suspicion d'allergie à la pistache.

5) ALLERGIE A LA NOIX DU BRÉSIL

La noix du Brésil (*Bertholletia excelsa*) pousse dans un arbre géant de la forêt d'Amazonie. Sa consommation peut être fortuite, lors de la consommation de cookies par exemple.

Le premier allergène de la noix du Brésil mis en évidence est Ber e 1 (tableau 10), une albumine 2S. Pastorello *et al.*, en 1998, montraient que la totalité des 11 patients ayant présenté une anaphylaxie suite à l'ingestion de la noix du Brésil, possédaient des IgE spécifiques de Ber e 1 (immunoblot) contre aucun des témoins qui consommaient cette noix sans problème. Rundqvist *et al.*, qui étudiaient la structure de Ber e 1, observaient, au sein de cette molécule, une cavité hydrophobe similaire à celle de la nsLTP du blé, ainsi qu'un site de liaison au cuivre (Rundqvist *et al.*, 2012). Ils rapportaient des cas d'allergie à Ber e 1, composant qui avait été transféré par génie génétique dans des semences de soja pour augmenter sa teneur en acides aminés soufrés, notamment en méthionine. Les IgE contre Ber e 1 avaient été dosées par *radioallergosorbent test* pour 4 patients, et par immunoblot pour 9 autres (Nordlee *et al.*, 1996).

Tableau 10. Composants allergéniques de la noix du Brésil (allergen.org), en gras celui entrant dans la composition des tests ImmunoCAP® servant au dosage des IgE spécifiques.

Composants	Famille	Poids moléculaire (en kDa)	Code TFS
rBer r 1	Alb 2S	9	f354
Ber e 2	Glob 11S	29	

Alb = albumine ; Glob = globuline ; S = coefficient de Svedberg

Au Royaume-Uni, Rayes *et al.* comparaient les résultats du dosage par ImmunoCAP® des IgE contre rBer e 1 et contre l'extrait de la noix du Brésil, chez 9 patients

allergiques (5 TPO+) et 15 sujets tolérants (Rayes *et al.*, 2016). Même si le nombre de sujet est trop faible pour en tirer des conclusions, on peut observer une tendance. En effet, Rayes *et al.* notaient que le test avec rBer e 1 semblait plus sensible que l'extrait de noix du Brésil f18 (sensibilité de 75 % contre 42 % pour des seuils de 0,25 et 1,51 kU/L) (figure 27), les deux tests ayant montré une bonne spécificité (94 et 93 %, respectivement), ces dernières étant à prendre avec prudence du fait du choix des témoins.

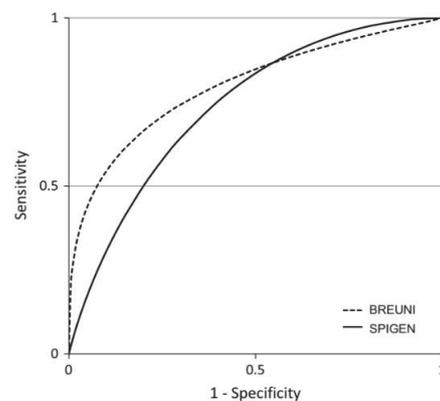


Figure 27. Courbe ROC illustrant les performances diagnostiques de rBer e 1 (BREUNI) et de l'extrait de noix du Brésil (SPIGEN) des tests ImmunoCAP® (Rayes *et al.*, 2016).

Discussion/Stratégie

Il sera intéressant de confirmer les performances de rBer e 1 à plus grande échelle, dans le cadre d'un protocole de recherche, en pratiquant un TPODA pour chaque patient et en prenant les témoins parmi les patients s'étant plaint d'une réaction suite à l'ingestion de noix du Brésil mais ayant un TPO négatif (dans l'étude de Rayes *et al.*, les témoins avaient eu un TC positif pour la noix du Brésil mais en consommaient sans problème).

6) ALLERGIE AU BLÉ

Le blé (*Triticum aestivum*) appartient à la famille des *Poaceae* ou *Gramineae*, il est composé d'albumines, de globulines et de glutens (solubles ni dans l'eau ni dans les solutions salines). Parmi ces derniers, on trouve les gliadines (solubles dans l'éthanol à 70°), elles-mêmes divisées en α -, β -, γ - et Ω -gliadines, selon leur migration électrophorétique. Les glutens comprennent aussi les gluténines (de haut et de bas poids moléculaire : HMW et LMW) qui sont non solubles dans l'éthanol à 70° (figure 28).

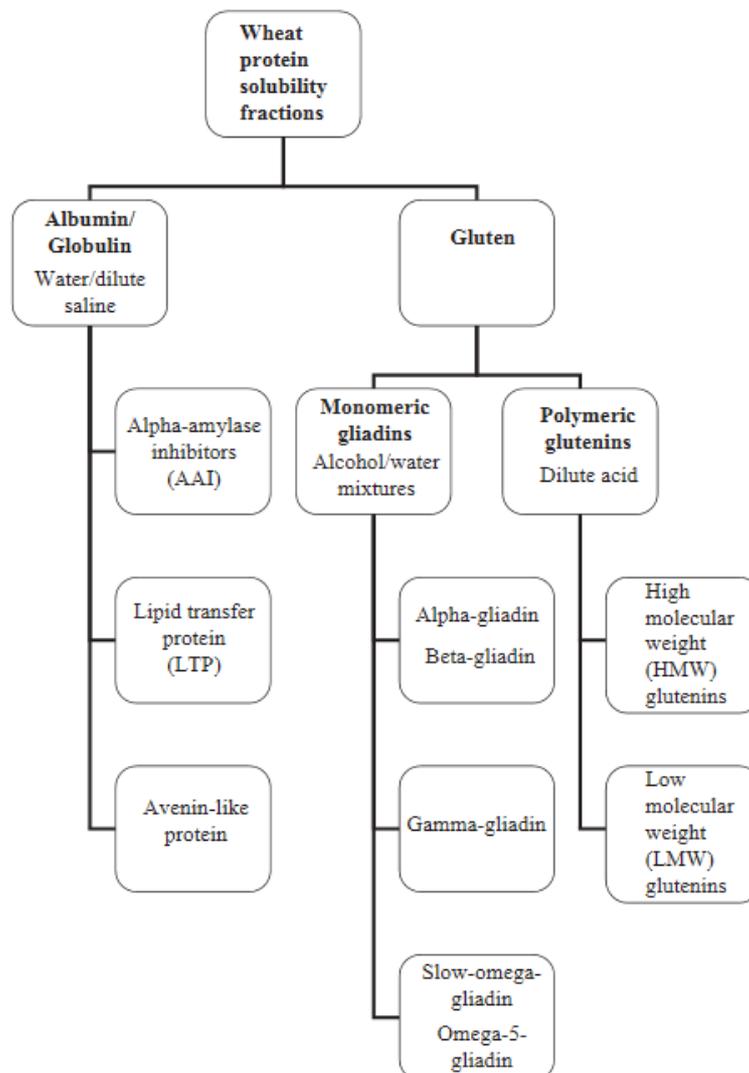


Figure 28. Protéines du blé (Mäkelä *et al.*, 2014).

Certains patients ne présentent des manifestations allergiques que lorsqu'ils pratiquent une activité physique dans les 4 heures qui suivent un repas contenant du blé, en anglais on parle de *Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis* (WDEIA). D'autres patients présentent une allergie au blé sans forcément pratiquer d'exercice après l'ingestion. Par la suite, quand ce ne sera pas précisé, on parlera de l'allergie sans exercice, sinon on précisera WDEIA. Chez les enfants, l'allergie au blé a tendance à spontanément disparaître avec le temps (Nillson *et al.*, 2015). Cependant, il est important d'établir un diagnostic clair, afin de documenter et d'éviter les épisodes d'anaphylaxie. La prévalence de l'allergie au blé varie de 0,4 à 1 % (Mäkelä *et al.*, 2014). Elle est, par exemple, de 0,9 % chez les enfants de 1 à 4 ans du nord-ouest de la Finlande.

L'interrogatoire manque de spécificité. Dans l'étude finlandaise où 108 enfants venaient pour une suspicion d'allergie au blé, seulement 30 % présentaient un TPO positif avec des manifestations immédiates, 25 % présentaient des manifestations retardées après le TPO et 47 % ne présentaient aucun symptôme (Mäkelä *et al.*, 2014).

Concernant les TC et le dosage des IgE spécifiques avec l'extrait de blé, ils ne détectent que les IgE contre les protéines solubles dans les solutions aqueuses ou salines, donc les albumines et les globulines. Des tests ont été conçus afin de détecter aussi les IgE contre les gliadines et les gluténines. Les TC, de toute façon, manquent de spécificité et de sensibilité. Par exemple, dans l'étude de Mäkelä *et al.* qui concernait des enfants, avec l'extrait de blé (grains de blé dilués, préparés sur place), la VPP est de 56 % et la VPN de 97 % pour un seuil de 3 mm, elles sont de 83 % et 76 % pour un seuil de 7 mm ; avec la gliadine (Sigma), elles sont de 60 % et 85 % pour un seuil de 3 mm, et de 75 % et 72 % pour un seuil de 5 mm.

Pour étayer biologiquement le diagnostic de l'allergie au blé, on a d'abord disposé des tests ImmunoCAP® de dosages des IgE contre l'extrait de blé (code f4) et contre la « nGliadine » (f98) (tableau 11) qui contient des α -, β -, γ - et Ω -gliadines, purifiées à 99 %. Ils ne semblent pas assez performants pour le diagnostic de l'allergie au blé chez les enfants, puisque la VPP est de 58 % et la VPN de 97 % pour un seuil de 0,35 kU/L pour l'extrait de blé ; pour la gliadine elles sont de 56 % et 94 %. La VPN diminue à 79 et 78 % respectivement si l'on choisit un seuil de 10,5 kU/L pour chaque test, en augmentant seulement les VPP à 72 et

74 %. Au Japon, Morita *et al.* affirmaient que 50 % des patients ayant présenté un épisode de WDEIA, avaient des tests ImmunoCAP® négatifs contre l'extrait de blé ou les glutens (Morita *et al.*, 2009). Ont ensuite été commercialisés deux tests ImmunoCAP® de détection des IgE contre des allergènes recombinants du blé, rTri a 14 et rTri a 19.

Tableau 11. Composants allergéniques alimentaires du blé (allergen.org), en gras ceux commercialisés par TFS, entrant dans la composition des tests ImmunoCAP® et servant au dosage des IgE spécifiques.

Composants	Famille/Nom commun	Poids Moléculaire (en kDa)	Code TFS
nGliadine		40-65	f98
rTri a 14	LTP	9,7	f433
Tri a 18	<i>Agglutinin isolectin 1</i>		
rTri a 19	Ω-5 gliadine	27	f416
Tri a 20	γ-gliadin	35 à 38	
Tri a 25	Thioredoxine		
Tri a 26	HMW glutenine	88	
Tri a 36	LMW glutenine	40	
Tri a 37	α-purothionine	12	
Tri a 41	<i>Mitochondrial ubiquitin ligase activator of NFKB 1</i>		
Tri a 42	<i>Hypothetical protein from cDNA</i>		
Tri a 43	<i>Hypothetical protein from cDNA</i>		
Tri a 44	<i>Endosperm transfer cell specific PR60 precursor</i>		
Tri a 45	<i>Elongation factor 1</i>		

LTP= Lipid Transfer Protein ; HMW = High molecular weight ; LMW = Low molecular weight

Tri a 14 est la LTP du blé ; elle est résistante aux températures élevées (Pastorello *et al.*, 2007). En Italie, les patients sont plus souvent sensibilisés aux LTP. En revanche, en Suède

dans l'étude d'Hofmann, aucune IgE contre rTri a 14 n'était détectée chez dix patients ayant présenté un TPO-exercice positif (Hofmann *et al.*, 2012).

Tri a 19 a pour nom commun Ω -5 gliadine. Elle migre plus rapidement que les autres Ω -gliadines, d'où son autre nom commun « fast Ω -gliadine ». Il s'agit d'une protéine de stockage. Les IgE dirigées contre Ω -5 gliadine semblent être le meilleur marqueur pour le diagnostic de l'allergie au blé (tableau 12). Dans une étude japonaise qui avait inclus 88 enfants, dont 21 avaient eu un TPO positif, rTri a 19 montrait de meilleures performances que l'extrait de blé (AUC de 0,86 et de 0,77 respectivement, dosage ImmunoCAP®). La sensibilité était de 82 % et la spécificité de 82 % pour rTri a 19 (seuil à 0,43 kU/L), contre 75 % et 70 % respectivement pour l'extrait de blé (seuil à 12,5 kU/L). Les quelques faux positifs pour rTri a 19 se situaient tous, sauf pour un patient, entre 0,35 kU/L et 1,30 kU/L (figure 29) (Ito *et al.*, 2008).

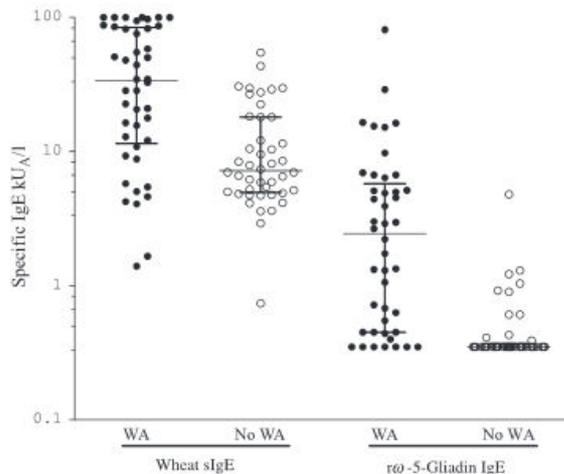


Figure 29. Concentrations des IgE contre l'extrait de blé (à gauche) et contre rTri a 19 (à droite), dosées par ImmunoCAP®, chez des 44 enfants allergiques au blé (« WA » = wheat allergy) (dont 21 TPO+) et chez 44 enfants tolérants (« No WA »). Moustaches pour 25-75 % des observations (Ito *et al.*, 2008).

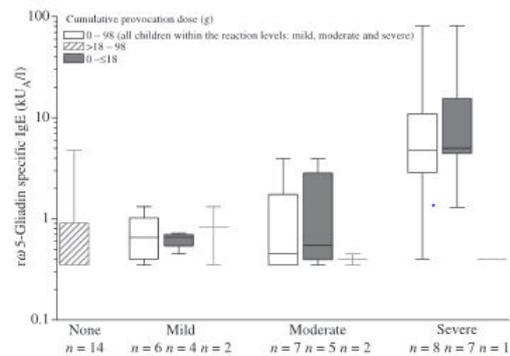


Figure 30. Concentration d'IgE contre rTri a 19 selon la gravité de la réaction clinique lors du TPO (Ito *et al.*, 2008).

Une concentration plus importante était observée pour les réactions sévères ($p < 0,001$) (figure 30). Parmi les patients dont le TPO était positif, on ne retrouvait des concentrations

de rTri a 19 proches de 10 kU/L ou au-dessus, uniquement chez ceux ayant présenté des réactions sévères.

Au Japon encore, dans l'étude d'Ebisawa *et al.*, un TPO était pratiqué chez environ 300 enfants, 72 % des patients allergiques avaient des IgE contre rTri a 19, et 75 % des patients tolérants n'en présentaient pas (Ebisawa *et al.*, 2012). Au Japon toujours, l'étude de Matsuo *et al.*, en 2008, montrait que la sensibilité de rTri a 19 était de 80 % (versus 48 % pour l'extrait de blé), les patients allergiques restants montraient une positivité pour les HMW gluténines (figure 31).

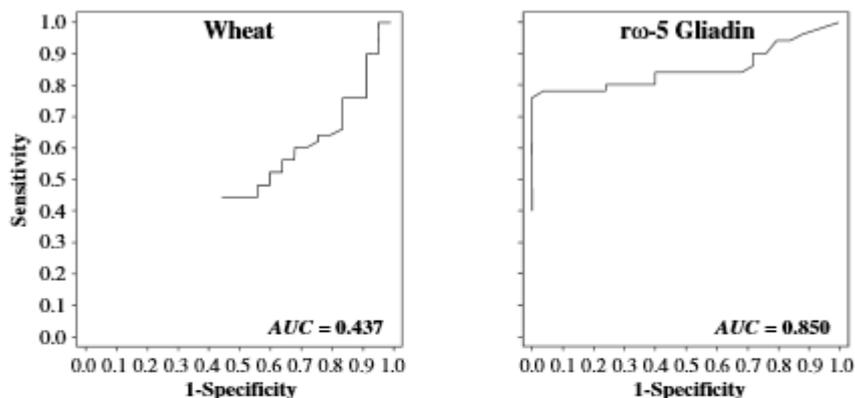


Figure 31. Courbes ROC des tests ImmunoCAP® pour le diagnostic de WDEIA chez les adolescents et adultes (Matsuo *et al.*, 2008).

Dans l'étude d'Hofmann *et al.*, en 2012 en Suède, neuf patients sur dix, ayant présenté un TPO-exercice positif avaient des IgE spécifiques de rTri a 19 (immunoCAP®). D'autres facteurs que l'exercice peuvent favoriser des manifestations allergiques suite à l'ingestion de blé. Sur ces 17 patients qui rapportaient une histoire clinique de WDEIA, trois d'entre eux présentaient des facteurs favorisant supplémentaires (alcool, aspirine, infection). Pour Jacquenet *et al.*, en France, rTri a 19 (ImmunoCAP®) était un bon test pour WDEIA, avec une excellente VPN (91 %), ce qui permettrait d'exclure le blé si le dosage est négatif, mais le test n'est pas entièrement spécifique des WDEIA, avec une VPP de 37 % (30 % des patients allergiques au blé avaient des IgE contre rTri a 19) (Jacquenet *et al.*, 2009).

Tableau 12. Performances diagnostiques des tests ImmunoCAP® pour la détection des IgE spécifiques contre l'extrait de blé, les glutens et rTri a 19.

Etudes	Extrait de blé et autres composants	rTri a 19
Matsuo et al., Japon, 2008 41 TPO-exercice-aspirine Adolescents et adultes de 10 à 75 ans	Gluten : AUC = 0,82	AUC = 0,85
Hofmann et al., Suède, 2012 10 TPO+/2 TPO-/5 ND		Se 90 % (9/10 patients TPO+)
Ito et al., Japon, 2008 21 TPO+/ 14 TPO- 23 hist+/30 hist- Enfants	Extrait de blé : AUC = 0,78	AUC = 0,86
Jacquet et al., France, 2009 WDEIA		+ chez 80 % WDEIA VPP 37 % VPN 91 %

TPO = test de provocation orale ; hist = Histoire clinique convaincante ; AUC = *Area under curve* ; Se = sensibilité ; VPP = valeur prédictive positive ; VPN = valeur prédictive négative

En Suède, selon Nillson *et al.*, l' Ω -5 gliadine était aussi le meilleur marqueur (30 enfants).

Park *et al.*, 2012 en Corée, montraient que chez 27 patients répartis en 2 groupes selon la sévérité, rTri a 19 était positif chez 17/17 des patients ayant présenté une anaphylaxie, contre 20 % chez les patients ayant présenté une urticaire ou atteints de dermatite atopique. Ils montraient que le fait d'utiliser le *ratio log-transformé* IgE contre rTri a 19/IgE contre l'extrait de blé (« *log-transformed IgE ratio of Ω -5 gliadin to wheat* ») permettrait d'obtenir une sensibilité et une spécificité de 100 % avec un seuil de 0,3.

Le test ImmunoCAP® semble montrer de bonnes performances mais elles ne sont pas parfaites non plus. De nombreuses études sont en cours pour tenter de mettre en évidence d'éventuels autres marqueurs.

Par exemple, en Finlande, au cours d'une étude concernant 108 enfants, où les IgE étaient détectées par microarray pour les composants, les meilleurs marqueurs semblaient être les inhibiteurs d'alpha-amylases (IAA), notamment l'AAI 0,19 dimérique (Mäkelä *et al.*, 2014). Curieusement, le site « allergen.org » ne décrit pas cette molécule comme étant un allergène officiel. Concernant le diagnostic d'anaphylaxie (7 patients), les auteurs observaient que Ω -5-gliadine et HMW gluténines étaient les meilleurs marqueurs (AUC de 0,88 et 0,84 ; contre 0,87 et 0,86 pour les IgE contre le blé et les TC avec l'extrait de blé, ces deux derniers sont plus sensibles mais moins spécifiques). Pastorello *et al.* trouvaient aussi, en 2007, que les IAA étaient les meilleurs marqueurs de l'allergie au blé et de WDEIA.

Par ailleurs, des patients japonais ont présenté un nouveau type de WDEIA et d'anaphylaxie suite à une sensibilisation par voie cutanée ou rhino-conjonctivale (savon) aux hydrolysats de protéines de blé (HWP = *hydrolyzed wheat protein*) (Chinuki *et al.*, 2012). Les hydrolysats sont utilisés pour vaincre l'insolubilisation des gluténines, par des conditions acides ou des enzymes. Le savon responsable aurait été utilisé par 46 millions de personnes, et 1300 d'entre elles auraient développé des signes d'allergie suite à l'ingestion de blé, dont plusieurs cas d'anaphylaxie. Les patients n'avaient pas ou peu d'IgE contre Ω -5 gliadine mais contre les HWP.

Stratégie proposée

Je proposerais en première intention, face à une suspicion d'allergie au blé, qu'elle soit due à un exercice ou non, chez les enfants et les adultes, le dosage des IgE spécifiques de l' Ω -5 gliadine par le test ImmunoCAP® rTri a 19. Si l'on a la notion d'angioedème suite à l'ingestion de blé mais dans un contexte d'utilisation de savon contenant des hydrolysats de protéines de blé, il faudra peut-être proposer en première intention les tests extrait de blé et nGliadine, car on ne dispose pas du test approprié qui consisterait à doser les IgE contre les hydrolysats de protéines de blé.

Conclusion et perspectives

Bien qu'imparfait, rTri a 19 semble être le meilleur marqueur dont on dispose pour le diagnostic de l'allergie au blé ; les travaux sont à poursuivre pour affiner le diagnostic chez tous les malades, sans excès.

7) ALLERGIE AU SOJA

Le soja (*Glycine max*) appartient à la famille des *Fabaceae*. Cet aliment est fréquemment consommé sous forme concentrée, en vue de « remplacer » l'apport en protéines animales chez les personnes suivant un régime végétarien (l'apport en acides aminés n'est cependant pas le même); le lait ou jus de soja par exemple « remplaçant » le lait de vache, les steaks de soja ou les protéines texturées de soja « remplaçant » la viande dans des plats principaux (le « lait de soja » est plutôt un « jus », dépourvu du calcium nécessaire à l'organisme). L'allergie au soja peut être sévère.

L'interrogatoire est insuffisant pour le diagnostic d'allergie au soja. Par exemple, une étude néerlandaise montrait que pour 30 patients qui avaient craint une allergie au soja, 11 avaient en fait un TPO négatif (1/3) (Klemans *et al.*, 2013).

Les TC montrent des performances insuffisantes. Lorsqu'ils sont commerciaux, la sensibilité ne dépasserait pas 77 %. Lorsqu'ils sont réalisés avec la farine de soja, ils ne parviendraient pas à distinguer les patients allergiques des patients tolérants (Klemans *et al.*, 2013). En effet, dans l'étude Guhsl *et al.*, pour six patients allergiques au soja, 3 seulement avaient un TC commercial positif, et tous avaient un TC « *prick-to-prick* » mais également onze témoins. Ces TC ne contiendraient pas ou peu de PR-10, donc il ne faut pas s'attendre à une réaction si l'on suspecte l'implication des PR-10. Pour détecter une réaction à celle-ci (entre autres allergènes possibles), il est possible de réaliser un TC avec du lait de soja directement.

Les tests ImmunoCAP® avec l'extrait de soja (f14) montraient des performances insuffisantes, car la sensibilité se situe entre 45 et 77 % (Klemans *et al.*, 2013). Ces tests contiennent probablement une quantité faible ou nulle de la PR-10 Gly m 4, qui est sans doute dégradée lors de l'extraction. On s'en aperçoit chez des patients

sensibilisés à Gly m 4, chez qui on ne détecte pas ou très peu d'IgE contre l'extrait de soja (Kosma *et al.*, 2010 ; van Zuuren *et al.*, 2010).

Gly m 4 est la PR-10 du soja (tableau 13). Selon Klemans *et al.*, le test ImmunoCAP® rGly m 4 serait un marqueur d'allergie des patients adultes ne présentant des manifestations allergiques au soja que lorsqu'il est absorbé sous forme de lait de soja, avec une médiane de concentration des IgE spécifiques de rGly m 4 plus élevée par rapport aux patients réagissant aux autres sources de soja, mais leur étude ne repose que sur 13 patients, sans contrôle par TPO pour 10 d'entre eux (Klemans *et al.*, 2013). Cependant, aucun des autres composants (Gly m 5, 6 ou l'albumine 2S) ne semblent être de bons marqueurs dans cette situation-là. Il faudrait pouvoir réaliser un TPO en double-aveugle avec le lait de soja, chez un nombre plus conséquent de patients qui consomment du soja sous d'autres formes, afin de confirmer la pertinence du test ImmunoCAP® rGly m 4 dans la situation où une manifestation allergique a lieu uniquement après ingestion de lait de soja. Guhsl *et al.* en 2015, en Autriche, n'observaient pas de différence entre les patients allergiques et les patients tolérants au soja en ce qui concernait la concentration en IgE contre Gly m 4 (test ELISA). Mittag *et al.*, en Suisse en 2004, montraient que 96 % des patients allergiques au soja (16 TPO+ dont 10 syndrome oraux et 6 réactions plus sévères, et 6 histoires cliniques convaincantes) étaient sensibilisés à rGly m 4 (sensibilisés aussi à Bet v 1), contre 71 % pour les témoins consommant du soja (sauf 9 % d'entre eux) (fortement sensibilisés à Bet v 1 aussi), donc ils observaient une faible différence de fréquence de positivité entre les deux groupes (rGly m 4 était lié par un système streptavidine-biotine au CAP).

On note à chaque fois, que les réactions sévères sont assez peu nombreuses dans chaque étude, ce qui ne nous permet pas de comparer facilement la réactivité des IgE selon la gravité des manifestations.

Tableau 13. Composants allergéniques du soja (allergen.org), en gras ceux entrant dans la composition des testst ImmunoCAP®, commercialisés par TFS et servant au dosage des IgE spécifiques.

Composants	Famille/nom commun	Poids Moléculaire (en kDa)	Code TFS
Gly m 3	Profiline	14	
rGly m 4	PR-10	17	f353
nGly m 5	Viciline	40-70	f431
nGly m 6	Légumine	20-40	f432
Gly m 7	Seed biotinylated protein	76,2	
Gly m 8	Alb 2S		

Alb = albumine ; S = coefficient de Svedberg ; PR-10 = Pathogenesis-related protein class 10. rGly m 4 est produit dans *E. coli* et est non glycosylé.

Gly m 5 est la viciline du soja, appelée aussi beta-conglycinine. Les premières études ayant mis en évidence cet allergène parlent aussi de P34, ou Gly m Bd 30 K , ou protéine associée aux lipides, de 34 kDa. Dans l'étude de Klemans *et al.*, l'AUC de nGly m 5 est de 0,74 pour le diagnostic de l'allergie, mais les réactions observées au cours du TPO était le plus fréquemment peu sévères (Klemans *et al.*, 2013).

Gly m 6 est la légumine du soja, appelée aussi glycinine. Dans la même étude que précédemment, l'AUC de nGly m 6 est de 0,77 pour le diagnostic de l'allergie (Klemans *et al.*, 2013). Kosma *et al.*, en 2010, montraient que parmi quatre enfants sensibilisés à Bet v 1 (la PR-10 du pollen de bouleau) ayant présenté une anaphylaxie, trois d'entre eux n'avaient pas d'IgE détectables (immunoCAP®) pour Gly m 5 et 6 (le quatrième enfant n'avait pas eu le dosage).

Gly m 8 est l'albumine 2S du soja. Klemans *et al.* aux Pays-Bas, annonçaient en 2013, « Gly m 2S albumin » comme le meilleur marqueur diagnostique chez les adultes (35 TPO+ ou histoire clinique convaincante, contre 11 TPO-). Ce test avait la meilleure AUC

(0,79 contre 0,76 et 0,77 pour les TC et f14; 0,74 et 0,77 pour nGly m 5 et nGly m 6). Ce test n'est malheureusement pas commercialisé en France, mais il serait souhaitable qu'il le soit rapidement afin d'être bien évalué, au vu de ces premiers résultats prometteurs. Le test de Klemans *et al.* était adapté selon le procédé ImmunoCAP®, en ayant activé la mousse par le CNBr pour y lier du Gly m 8 natif. Ils suggèrent de remplacer les TC et les IgE spécifiques de l'extrait de soja par un test ImmunoCAP® avec le recombinant, qui serait plus standardisé. Chez les enfants, ce serait aussi un bon marqueur (Ebisawa *et al.*, 2013).

Stratégie proposée

Lorsque des manifestations allergiques apparaissent suite à l'ingestion de lait de soja (ou un autre aliment concentré en soja), il apparaît préférable de choisir le test ImmunoCAP® rGly m 4 en première intention, notamment si une réaction sévère est survenue, et d'autant plus si d'autres formes de soja étaient consommées sans problème, ce test étant plus sensible que l'extrait de soja dans cette situation. Tant qu'il n'existe pas de marqueur des réactions sévères dans cette situation, il vaut mieux prescrire également l'éviction de soja cru ou cuit non concentré, en plus de celle du lait de soja et des produits concentrés. Dans tous les cas de suspicion d'allergie au soja, je conseillerais l'éviction du soja jusqu'à la réalisation du TPODA au cours d'un protocole de recherche, permettant de confirmer le diagnostic, et de réaliser de futures analyses lorsque d'autres composants seront disponibles, en plus de l'utilisation des tests déjà disponibles (rGly m 4, nGly m 5, nGly m 6).

Kosma *et al.* conseillent aux patients allergiques à Bet v 1, d'éviter de boire du lait de soja riche en Gly m 4 pendant la saison pollinique. Il faudrait également dire aux patients asthmatiques, ou ayant un terrain atopique, d'éviter le lait de soja, qui représente un risque d'allergie important, dont l'allergène responsable est peut être Gly m 4.

8) ALLERGIE AU CÉLERI

Le céleri (*Apium graveolens*) appartient à la famille des *Apiaceae* ou Ombellifères (comme la carotte). Les composants Api g 1, 3, 4 et 5 (tableau x) sont présents dans le tubercule, pendant que Api g 2 est présent dans la tige (Matricardi *et al.*, 2016). L'allergie au céleri serait décrite depuis 1926 « Idiosyncrasie gegen Sellerie » (Breiteneder *et al.*, 1995). Les réactions qui font suite à l'ingestion de céleri vont du syndrome oral au choc anaphylactique.

Les TC ont de bonnes performances, qu'ils soient commerciaux (ALK) ou avec le légume frais, mais l'étude comporte peu de patients et ne distingue pas le syndrome oral des autres manifestations allergiques (Guhsl *et al.*, 2015).

Dans l'étude de Guhsl *et al.*, le test ImmunoCAP® composé de l'extrait de céleri (f85) ne permettrait pas de distinguer les patients allergiques ou tolérants (positivité chez 6/7 et 8/13 respectivement) (Guhsl *et al.*, 2015). Lüttkopf *et al.* trouvaient une sensibilité de 77 %, avec 5 faux positifs, sur huit TPODA négatifs (Lüttkopf *et al.*, 2000). Bauermeister *et al.* trouvaient une sensibilité de 67 % dans leur étude de 2009 (24 patients TPO+) avec 25 % de faux positifs. Les performances des IgE contre l'extrait de céleri sont donc insuffisantes, il serait utile de trouver un meilleur marqueur.

Comme des réactions simultanées au céleri et au bouleau étaient fréquemment relevées, une molécule similaire présente au sein des deux espèces de végétaux était suspecté. C'était en effet le cas puisqu'un anticorps monoclonal de souris anti-Bet v 1 (allergène majeur du bouleau) liait un des composants du céleri, appelé alors Api g 1 (tableau 14). Cet allergène était cloné en 1995 par Breiteneder *et al.* Les sérums de dix patients allergiques au céleri et au bouleau possédaient des IgE contre Api g 1 natif et recombinant. Ce n'était pas le cas pour le pool de 12 sérums des patients non allergiques (là encore, on peut se demander si le fait de diluer les éventuelles IgE n'entraîne pas des faux négatifs). Les auteurs faisaient l'hypothèse d'une

sensibilisation primaire aux pollens, puis d'une réactivité croisée conduisant à l'allergie alimentaire.

Plusieurs cas d'anaphylaxie due au céleri ont été rapportés en Suisse. Selon les auteurs, la PR-10 du céleri est résistante à la chaleur, contrairement à la majorité des PR-10 ; il existerait donc un risque d'allergie même lorsque le légume est cuit (Kondo *et al.*, 2009). On peut se demander si rApi g 1 est effectivement le marqueur de l'allergie au céleri, notamment des cas sévères. Guhsl *et al.* en 2015, observaient une différence significative de concentration des IgE (tests ELISA) contre Api g 1, entre 7 patients allergiques au céleri et 13 patients tolérants (diagnostic reposant sur des questionnaires)($p = 0,01$), contrairement aux autres PR-10 (soja, pomme, noisette).

Tableau 14. Composants allergéniques du céleri (allergen.org), en gras celui entrant dans la composition des ImmunoCAP® commercialisés par TFS et servant au dosage des IgE spécifiques.

Composants	Famille	Poids Moléculaire (en kDa)	Code TFS
rApi g 1.01	PR-10	16	f417
Api g 2	nsLTP	9	
Api g 3	Chlorophyll binding protein		
Api g 4	Profiline	14	
Api g 5	FAD-containing oxidase	58	
Api g 6	nsLTP	7	

PR = Pathogenesis-Related protein ; ns LTP = non specific Lipid Transfer Protein.

On observait la même chose dans l'étude de Bauermeister *et al.*, en 2009, qui dosaient les IgE spécifiques des composants du céleri par ImmunoCAP® (rApi g 1, rApi g 4, nApi g 5). Etudiée sur 24 patients ayant eu un TPODA positif au céleri, la sensibilité

augmentait de 67 % à 88 % grâce aux composants, par rapport à l'extrait, mais aux dépends de la spécificité. Les IgE contre rApi g 1 étaient positives pour 75 % des sujets allergiques, contre 35 % des sujets témoins (67 % et 25 % pour les IgE contre l'extrait de céleri), avec des concentrations qui ne dépassaient pas 5 kU/L dans le second groupe, mais pouvant être indifféremment basses ou hautes dans le premier. Aucun composant ne pouvait prédire la gravité. Les auteurs soulignaient que rApi g 1 discriminait mieux les patients que rBet v 1, qui ne prédirait pas l'allergie au céleri (une PR-10 ne peut apparemment pas en remplacer une autre pour prédire les allergies croisées, en tout cas, pas dans ce cas-là). Trois patients allergiques, dans cette étude, ne montraient pas d'IgE contre aucun des composants ni contre l'extrait de céleri, ce qui pouvait faire supposer l'existence d'IgE contre un allergène inconnu, en concentration faible dans l'extrait ou éliminé pendant l'extraction. Ces patients n'étaient pas sensibilisés contre le bouleau mais contre l'armoïse. Mais selon Hoffmann-Sommergruber *et al.*, l'allergène responsable des réactions croisées entre l'armoïse et le céleri n'est pas connu (Hoffmann-Sommergruber *et al.*, 2015).

En Pologne, en 2012, un choc anaphylactique était survenu chez une jeune femme de 28 ans, 15 minutes après l'ingestion de céleri frais. Elle se plaignait depuis trois années d'une rhinite allergique avec un syndrome oral lors de l'ingestion de pommes crues, et avait commencé une désensibilisation 14 jours avant par Phostal (Stallergène®, contenant un ensemble de différents aéro-allergènes dont le bouleau). Les IgE contre l'extrait de céleri étaient de 0,70 kU/L (UniCAP®) (Palgan *et al.*, 2012). Ici aussi, l'allergène responsable est peut-être détruit ou éliminé lors de l'extraction. Une équipe canadienne rapportait le cas d'une autre jeune femme de 28 ans qui présentait un épisode d'anaphylaxie due à l'exercice physique et à l'ingestion de céleri ; elle présentait un test cutané positif pour le céleri (extrait de légume frais) (Chen *et al.*, 2013).

Les patients allergiques semblent être plus souvent sensibilisés que les patients tolérants à Api g 5 natif, qui est glycosylé ; la sensibilisation à nApi g 5 serait corrélée à celle des CCD par ImmunoCAP® (Bauermeister *et al.*, 2009).

Stratégie proposée

Le test ImmunoCAP® rApi g 1 semble complémentaire du test f85 et ne peut apparemment pas être remplacé par Bet v 1 ou une autre PR-10 pour l'exploration de l'allergie au céleri. Mais les travaux restent à poursuivre, car il n'existe pas assez de données pour bien comprendre cette allergie et les allergènes réellement impliqués.

9) ALLERGIE A LA POMME

La pomme (*Malus domestica*) appartient à la famille des *Rosaceae*.

En France, l'allergie à la pomme se présente le plus souvent sous forme de manifestations peu sévères, notamment sous forme d'un syndrome oral. Les cas d'anaphylaxie sont vraisemblablement rares, décrits de façon sporadique à travers le monde. Le fait que des réactions graves soient possibles nécessite que l'on identifie bien les facteurs prédictifs de cette survenue. En effet, selon Kanny *et al.*, qui recensaient en France la prévalence des allergies alimentaires, à partir de questionnaires entre 1997 et 1998, observaient que les *Rosaceae* (sans distinguer pomme et pêches) étaient responsable apparemment de 14 % des allergies. Les chocs anaphylactiques (2,7 % des manifestations recensées parmi 750 personnes environ) sont plus fréquents chez les patients de plus de 30 ans et plus fréquemment liés aux fruits de mer ($p = 0,04$) (Kanny *et al.*, 2001). En 1997, sur 49 enfants français inclus dans une étude en vue de détecter des allergies alimentaires par test de provocation labial, un seul enfant présentait une réaction allergique suite à l'ingestion de pomme (la majorité se plaignaient d'allergies à l'œuf et à l'arachide) (Rancé *et al.*, 1997). Pourtant, Burney *et al.*, en 2014, décrivaient une sensibilisation à la pomme de 6 % au sein de la population européenne, ce qui n'est pas négligeable.

Concernant les cas d'anaphylaxie à la pomme publiés à travers le monde, il est rapporté le cas d'une patiente indienne de 33 ans, non atopique, qui avait présenté une détresse respiratoire après l'ingestion de pomme. Le TC avec de la pomme fraîche était positif (les IgE spécifiques n'avaient pas été dosées) (Saraswat *et al.*, 2005). En Grèce, on rapportait quelques cas, et les TC avec les pommes fraîches avaient une bonne sensibilité (Tsioungkos *et al.*, 2013). En Allemagne, un cas avait été décrit suite à la consommation de jus de pomme concentré (Röseler *et al.*, 2013). Au Japon, un garçon de 13 ans a présenté, à deux reprises, un épisode après un repas contenant de la pomme et ayant fait de l'exercice. Le TC était positif pour la pomme, le TPO aussi avec un syndrome oral, les IgE contre l'extrait de pomme étaient non détectables au départ, puis à 0,51 IU/mL à 5 mois de suivi (Kaneko *et al.*, 2013). Un autre cas avait été

décrit en Australie, chez une fillette de 12 ans qui avait consommé une purée de pomme, faite avec des pommes entières broyées dans un « *blender* ». Elle présentait une sensibilisation aux LTP et il se trouve que les pépins en contiennent justement beaucoup (mais les tests étaient réalisés par puce ISAC qui ne contenait pas la LTP de la pomme à ce moment-là). Comme on peut le remarquer, les cas d'anaphylaxie à la pomme publiés semblent rares, mais ils existent. Les épisodes n'étaient quasiment jamais vérifiés par TPO, sauf dans une étude espagnole où les auteurs avaient pu observer chez deux patients la reproduction des signes d'anaphylaxie dépendante de l'exercice (Sánchez-Morillas *et al.*, 2003). Les tests ImmunoCAP® avec deux composants allergéniques de la pomme (parmi quatre recensés par l'IUIS pour le moment) ne sont disponibles que depuis peu. D'autre part, il n'existe apparemment pas de cohorte de patients ayant présenté des manifestations graves, chez lesquels on pourrait évaluer la réactivité des IgE par rapport à un groupe contrôle. On n'a donc pas encore assez de recul pour identifier le marqueur diagnostique d'anaphylaxie à la pomme, même si des hypothèses sont parfois avancées.

Dès 1942, on testait la réactivité cutanée avec des aliments frais, dont la pomme (Tuft et Blumstein, 1942). Mais leur réalisation n'est pas toujours possible. Pour étayer le diagnostic biologique d'allergie à la pomme, en plus de l'extrait de pomme (*Malus sylvestris*), TFS commercialise les tests ImmunoCAP® avec rMal d 1 et rMal d 3.

Mal d 1 est la PR-10 de la pomme (tableau 15). Cet allergène a été cloné en 1995, en Autriche (Vanek-Krebitz *et al.*, 1995). Des IgE contre rMal d 1 étaient détectées alors, par les auteurs, chez neuf patients rapportant une histoire clinique d'allergie au pollen de bouleau et à la pomme (avec des IgE détectées par RAST). Les témoins négatifs étaient des donneurs sains. Les auteurs émettaient l'hypothèse d'une sensibilisation primaire respiratoire à Bet v 1, la PR-10 du bouleau, puis digestive à Mal d 1 secondairement. En effet, dès 1942, on décrivait déjà des allergies concomitantes entre pollens et fruits (Tuft et Blumstein, 1942). Par la suite, Le TM *et al.* aux Pays-Bas, étudiaient le sérum de 21 patients ayant eu une réaction

anaphylactique à la pomme ou la noisette, et 21 patients n’ayant présenté que des signes non sévères. Des IgE contre rMal d 1 étaient présentes de façon similaire dans les deux groupes (Le TM *et al.*, 2012). En Suède, lors d’un TPODA, on faisait ingérer à des patients, sensibilisés à Mal d 1, quatre cultivars différents dont l’un contenait une quantité moins importante de protéine Mal d 1. Contrairement aux attentes, ce cultivar avait entraîné un score total de réactions allergiques plus élevé (Nybom *et al.*, 2013). Par ailleurs, Guhsl *et al.* explorait la corrélation entre la présence d’IgE contre Mal d 1 (ELISA) et une éventuelle allergie. Pour eux, la PR-10 ne semblait pas être un marqueur d’allergie car ils détectaient des IgE spécifiques de Mal d 1 également chez les sujets tolérants (Guhsl *et al.*, 2015), sans différence significative entre les deux groupes.

Tableau 15. Composants allergéniques de la pomme (allergen.org), ceux en gras entrant dans la composition des ImmunoCAP® servant au dosage des IgE spécifiques.

Composants	Famille	Poids Moléculaire (en kDa)	Code TFS
rMal d 1	Bet v 1-like	17-18	f434
Mal d 2	TLP	23	
rMal d 3	LTP	9	f435
Mal d 4	Profiline		

TLP = thaumatin-like protein ; LTP = lipid transfer protein

Mal d 3 est la LTP de la pomme. En Espagne, 81 patients adultes allergiques à la pomme (62 TPO positifs, et 19 épisodes d’anaphylaxie datant de moins de un an avec TC positif) étaient séparés en deux groupes selon la gravité de l’allergie : le groupe « syndrome oral » (35 patients) et le groupe « symptômes généralisés » (46 patients, dont 22 présentaient une anaphylaxie et 24 une urticaire). Les concentrations moyennes des IgE spécifiques contre rMal d 3 et rBet v 1 (ELISA) ne différaient pas

entre ces deux groupes (Gomez *et al.*, 2014), seul le pourcentage de patients chez qui on détectait des IgE spécifiques de Mal d 3 différait légèrement.

Discussion

Alors que l'allergie à la pomme semble fréquente chez les patients allergiques au pollen de bouleau, on ne peut affirmer qu'une réactivité contre Bet v 1 ou contre Mal d 1 serait prédictive d'un syndrome oral ou d'anaphylaxie. Certaines études semblent dire au contraire qu'une telle réactivité ne serait pas spécifique. Cependant, les études faites avec les tests ImmunoCAP® sont peu nombreuses et les TPO, en vue de vérifier une véritable allergie à la pomme, ne semblent pas non plus pratiqués fréquemment.

Stratégie

Face à une suspicion d'allergie à la pomme, il conviendrait de réaliser un TPO et de réaliser des explorations complémentaires, tout en conservant une sérothèque, afin de pouvoir doser les IgE spécifiques des différents composants de la pomme, avec les tests actuellement disponibles (ou dans le futur ?), en réalisant des études multicentriques pour constituer des cohortes, dans le but de trouver de bons marqueurs diagnostiques des formes sévères qu'il est essentiel de diagnostiquer, et des formes non sévères. Pour les dernières, il serait utile de les diagnostiquer, si l'on pense qu'elles peuvent évoluer vers des formes plus graves, dans le temps ou comme lors d'utilisation de produits concentrés comme le jus de pomme. On peut se poser la question de l'utilité d'une exploration biologique ayant un coût non négligeable, dans le cas de simples picotements de gorge.

Pour un patient allergique au bouleau qui possède des IgE contre Bet v 1, un bon marqueur d'allergie croisée semble être, pour le moment, le test ImmunoCAP® rApi g 1 pour l'allergie au céleri (voir le chapitre correspondant), où il serait nécessaire de prescrire une éviction stricte et une trousse d'urgence en cas de présence d'IgE contre cet allergène. On ne peut pas dire la même chose dans l'immédiat pour la pomme.

10) ALLERGIE A LA PÊCHE

La pêche (*Prunus persica*) appartient à la sous-famille des *Prunoideae* (comme les abricots et les prunes) et à la famille des *Rosaceae* (comme la pomme). Le pêcher provient de Chine et sa culture est maintenant répandue, notamment en Europe du sud. En France, les *Rosaceae* représentaient *a priori* 14 % des allergies alimentaires d'origine végétale entre 1997 et 1998 (questionnaires) (Kanny *et al.*, 2001), mais les auteurs ne distinguaient pas les deux fruits. En Europe centrale et du nord, l'allergie à la pêche semble apparaître fréquemment suite à une sensibilisation primaire au pollen de bouleau et se manifesterait le plus souvent par un syndrome oral (Gaier *et al.*, 2008). D'autre part, l'allergie à la pêche est fréquemment décrite sur le pourtour du bassin méditerranéen, chez les enfants et les adultes, se présentant sous la forme de syndrome oral, mais aussi d'urticaire, de crise d'asthme ou de choc anaphylactique (Ciprandi *et al.*, 2017).

Pour étayer biologiquement le diagnostic d'allergie à la pêche, on dispose du dosage des IgE contre l'extrait de pêche (code f95), ainsi que des tests ImmunoCAP® avec rPru p 1, rPru p 3 et rPru p 4 (tableau 16). Au Japon, f95 manquait de sensibilité pour le diagnostic du syndrome oral, chez des patients allergiques au pollen de bouleau, alors que rPru p 1 était dans ce cas plus souvent positif (sensibilité de 74 % et 96 %, respectivement)(ImmunoCAP®)(Shirasaki *et al.*, 2017). Cependant, il n'y avait pas de témoins pour le calcul de la spécificité ni de TPO pour prouver la réaction allergique. Selon Gaier *et al.*, 95 % des allergies en Europe seraient liées à Pru p 1 et Pru p 3.

Pru p 1 est une PR-10. Le recombinant rPru p 1 était cloné en 2008 et serait thermostable mais sensible à la digestion enzymatique (Gaier *et al.*, 2008). La forme native de Pru p 1 n'avait pas pu être étudiée par les auteurs, mais sa faible concentration apparente était peut-être due à un problème d'extraction, puisqu'il était mis en évidence, 3 ans plus tard, que le phénol semblait plus approprié que le PBS pour garder la PR-10 intacte (Pasini *et al.* 2011). La présence d'IgE contre rPru p 1 serait plus souvent associée au syndrome oral qu'aux réactions sévères (ImmunoCAP®)

(Pastorello *et al.*, 2011). En Italie du nord, les auteurs évaluaient la sévérité des réactions par questionnaires (syndrome oral vérifié avec TPO) et montraient que 20 patients ayant présenté des réactions peu sévères étaient monosensibilisés à rPru p 1, contre 7 ayant présenté des réactions sévères (30 patients polysensibilisés avec une réactivité à rPru p 1 contre 16, respectivement). Donc rPru p 1 n'était pas tout à fait spécifique des réactions peu sévères, et pas non plus très sensible puisque 19 patients de ce groupe étaient monosensibilisés à rPru p 3, et 5 patients à rPru p 4. Les auteurs mettaient en évidence une tendance qu'il serait utile de vérifier avec un TPO systématique et des témoins bien choisis. Yamamoto *et al.*, montraient également que les patients présentant un syndrome oral à plusieurs fruits dont la pêche, étaient tous sensibilisés à rBet v 1 (ImmunoCAP®), suggérant une réaction croisée avec la PR-10 de la pêche (Yamamoto *et al.*, 2010). Sur le pourtour méditerranéen, ce n'est pas la sensibilisation à rPru p 1 qui domine. En effet, une étude portugaise montrait que chez 30 patients TPODA positif (manifestations sévères et non sévères), la présence d'IgE contre rPru p 1 était de seulement 3 % (Rodrigues-Alves *et al.*, 2009).

Tableau 16. Composants allergéniques de la pêche (allergen.org), en gras ceux entrant dans la composition des ImmunoCAP®, commercialisés par TFS et servant au dosage des IgE spécifiques.

Composants	Famille	Poids Moléculaire (en kDa)	Code TFS
rPru p 1	PR-10	17	f419
Pru p 2	TLP	25-28	
rPru p 3	nsLTP	9-10	f420
rPru p 4	Profiline	14	f421
Pru p 7	GRP	6,9	

PR = Pathogenesis-related plant protein ; nsLTP = non specific Lipid transfer protein ; TLP = Thaumatin-like protein ; GRP = Gibberellin-regulated protein

Pru p 3 est une LTP. Les LTP sont habituellement décrites comme thermostables, mais c'est à vérifier pour chacune, car celle-ci était décrite comme thermolabile dans l'étude de Gaier *et al.*, mais résistante à la digestion enzymatique (Gaier *et al.*, 2008). Elle serait présente surtout dans la peau de pêche et beaucoup moins dans la pulpe (TFS), comme ce serait le cas pour les autres LTP des membres de la famille des *Rosaceae*. La concentration dans la pulpe dépendrait du cultivar. Dans le Nord de l'Europe, les patients sont apparemment moins sensibilisés, peut-être du fait d'un traitement différent des fruits (TFS). Les études concernent essentiellement les patients du pourtour méditerranéen. Le test ImmunoCAP® rPru p 3 serait sensible mais peu spécifique pour le diagnostic de l'allergie à la pêche, et peu spécifique des réactions sévères. En effet, une étude portugaise montrait que chez 30 patients TPODA positif, la présence d'IgE contre rPru p 3 ne semblait pas spécifique d'anaphylaxie (Rodrigues-Alves *et al.*, 2009). Les auteurs la décrivaient comme un marqueur d'allergie globale, avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 90 %. En revanche, une histoire d'allergie respiratoire semblait être un facteur de risque de réaction peu sévère, tandis que des TC positifs avec de la peau de pêche semblaient prédire une réaction sévère. En Italie, Uasuf *et al.* avaient inclus 133 patients adultes allergiques ou sensibilisés (TC et/ou IgE pêche, syndromes oraux vérifiés par TPO, histoire clinique de réactions systémiques ; différence entre réactions sévères/légères fondée faite avec les critères de Mueller). Les patients du sud de l'Italie présentaient des réactions plus sévères que ceux du nord. Pour les 71 patients du sud, la concentration en IgE contre rPru p 3 (ImmunoCAP®) était différente significativement selon que les patients présentaient des réactions sévères ou des réactions légères (Uasuf *et al.*, 2015). Cependant, un chevauchement important (figure 32) ne permettait pas d'établir de seuil prédictif (plus de la moitié du groupe des réactions peu sévères avait une concentration entre 5 et 50 kU/L et plusieurs patients ayant présenté des réactions sévères avaient des concentrations en dessous de 10 kU/L).

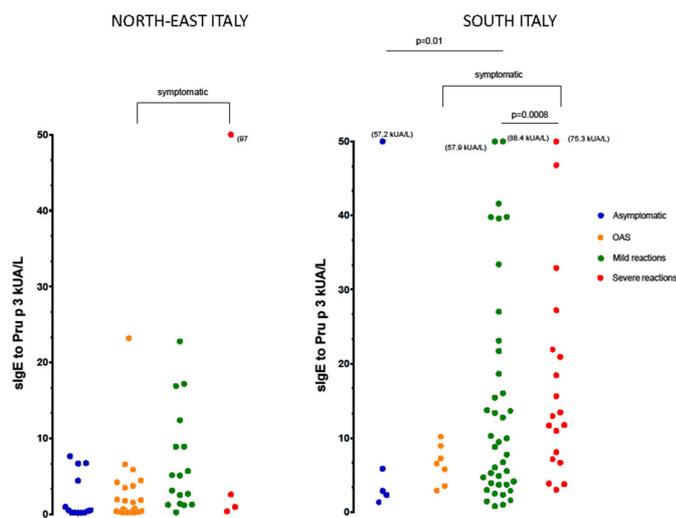


Figure 32. Concentration en IgE spécifiques anti-rPru p 3 (ImmunoCAP®) chez des patients italiens adultes, allergiques ou sensibilisés à la pêche, du nord-est ou du sud de l'Italie (Uasuf *et al.*, 2015). Au sud, 19 patients avaient présenté des réactions sévères dont 7 avaient présenté un choc anaphylactique, 40 des réactions légères et 7 des syndromes oraux (contre 4, 1, 17 et 28, respectivement, au nord). Dans la population du nord de l'Italie, qui se rapproche peut-être le plus de la notre, en terme de sensibilisation et d'environnement, il n'y avait pas de différence significative de concentration de rPru p 3 entre les patients symptomatiques et asymptomatiques, et entre les réactions légères et sévères.

Les chiffres annoncés « sensibilité de 91 % et spécificité de 75 % pour un seuil de 2,87 kU/L » sont à prendre avec prudence. En effet, la vraie sensibilité était non évaluable car tous les patients étaient sensibilisés envers rPru p 3, et la spécificité était calculée avec seulement 5 patients asymptomatiques. Chez les enfants italiens non plus, rPru p 3 n'était pas spécifique des réactions sévères (44 enfants TPO+) car ni la fréquence de positivité ni la concentration en IgE ne différaient entre le groupe « syndrome oral » et le groupe des réactions systémiques (Novembre *et al.*, 2012).

En Italie, Rossi *et al.* étudiaient la réactivité des IgE chez 17 patients ayant présenté des signes systémiques après l'ingestion de pêche fraîche ou de jus de pêche, ainsi que chez 12 patients ayant présenté un syndrome oral et, enfin, chez 17 patients témoins souffrant d'allergie respiratoire mais ne se plaignant pas d'allergie alimentaire. La

concentration en IgE contre nPru p 3 différait significativement entre les groupes (ImmunoCAP® mais composant natif). Cependant, le diagnostic d'allergie dans cette étude n'était pas vérifié par TPO et les auteurs classaient dans le groupe des réactions systémiques les patients ayant rapporté une urticaire ; il est donc possible qu'en ayant classé les patients différemment, en réactions modérées (syndrome oral et urticaire) et sévères (décompensation respiratoire, etc...), que les résultats aient été différents. Le nombre de patients n'était pas important et les tests de détection des IgE réalisés avec les composants natifs ; on ne peut pas tirer de conclusion de cette seule étude (Rossi et al., 2009). Au Portugal, Vieira *et al.* notaient que les IgE contre rPru p 3 pouvaient avoir une concentration élevée chez des enfants n'ayant présenté qu'un syndrome oral (12,20 kU/L, 6,85 kU/L et 21 kU/L) ou des taux faibles malgré des réactions graves (0,37 kU/L pour un patient ayant présenté des signes respiratoires et 2,22 kU/L pour un patient ayant présenté une anaphylaxie) (ImmunoCAP®) (8 enfants au total) (Vieira *et al.*, 2012). L'allergie n'était pas vérifiée par TPO et, le plus souvent, les patients se plaignaient de manifestations allergiques à plusieurs fruits ; il était peut-être difficile d'attribuer la responsabilité des manifestations à un seul fruit.

Pru p 4 est la profiline de la pêche. Dans l'étude de Rodrigues-Alves *et al.*, 13 % des patients allergiques à la pêche étaient sensibilisés envers rPru p 4 (Rodrigues-Alves *et al.*, 2009). Selon Yamamoto *et al.*, une réactivité à la profiline rBet v 2 (ImmunoCAP®) n'était pas associée au syndrome oral dû à la pêche, mais plutôt aux fruits n'appartenant pas à la famille des rosacées (comme le melon), ce qui suggérait l'absence d'implication de la profiline de la pêche dans les réactions allergiques à la pêche (Yamamoto *et al.*, 2010).

Pru p 7 ou « peamacléine » est une GRP (*Gibberelin-regulated protein* = protéine régulée par la gibbereline), famille de protéine connue au départ pour son importance au cours de la croissance des plantes (Lockhart *et al.*, 1956). Pru p 7 est une petite protéine basique, riche en cystéines, thermostable et résistante à la digestion (Tuppo *et al.*, 2013). Au Japon, parmi cent patients allergiques aux fruits, vingt n'avaient pas

d'IgE contre rPru p 1 ni contre la profilines de la pêche (ImmunoCAP®) et parmi ceux-là, un seul patient avait des IgE contre rPru p 3 (ImmunoCAP®). Treize patients avaient des IgE contre nPru p 7 (ELISA) (Inomata *et al.*, 2017). Douze avaient présenté une anaphylaxie, dont 7 suite à l'ingestion de pêche et les autres après l'ingestion d'abricot, fraise ou raisin. Un œdème facial et des cofacteurs comme l'exercice physique ou la prise d'aspirine étaient fréquemment associés à cette positivité (Inomata *et al.*, 2017). Il n'y avait pas de témoins non allergiques pour calculer la spécificité).

Suivi du traitement de désensibilisation

Une patiente portugaise, allergique à de très nombreux fruits et légumes, avait bénéficié d'une ITO à base de rPru p 3. Le TPO initial était positif, avec un syndrome oral et une rhinite dès la première dose. Les IgE contre l'extrait de pêche étaient égales à 1,5 kU/L et celles contre rPru p 3 égales à 3,5 kU/L initialement (ImmunoCAP®). Le suivi des IgE s'était fait ensuite par ELISA pendant un an. Alors que le TPO était devenu négatif au cours du traitement et que les TC s'étaient améliorés, les concentrations en IgE ou IgG étaient restées stables (Pereira *et al.*, 2009).

Le traitement de désensibilisation par Pru p 3 par voie sublinguale montrerait une efficacité chez 36 patients espagnols, avec une dose de pêche déclenchante augmentée à un an ($p < 0,001$). On voit chez eux une diminution de la concentration des IgE spécifiques (Gomez *et al.*, 2017) par rapport aux 12 patients du groupe non traités ($p < 0,001$).

Discussion/Stratégie

L'extrait de pêche semble manquer de sensibilité et de spécificité. Cependant, il n'a pas été mis en évidence de marqueur parfait unique des réactions sévères d'une part, et peu sévères d'autre part, même si des tendances semblent exister. Ceci sans doute par manque d'études, mais aussi du fait que l'on ne connaît peut-être pas encore tous les allergènes possiblement impliqués. La réactivité envers rPru p 1 semble être plus souvent associée à des réactions peu sévères, sans pourtant être très sensible ni très

spécifique. Mais ses performances sont en fait peu étudiées. Une différence de concentration moyenne des IgE de rPru p 3 avait été notée par Uasuf *et al.* entre les réactions sévères et non sévères mais avec un chevauchement des valeurs trop important. Ce résultat serait à vérifier car très peu d'études utilisant les tests ImmunoCAP® rPru p 3 vérifient l'allergie par un TPO, en choisissant assez de témoins parmi des patients se plaignant d'allergie à la pêche. Il serait utile de suivre les patients au long cours afin de savoir si la présence et la concentration de rPru p 3 est prédictive d'une progression d'un syndrome oral vers une anaphylaxie. Pour le moment, l'utilisation de cet allergène ne nous apporterait pas d'information claire. La réactivité envers rPru p 4 ne semble pas concerner beaucoup de patients et peu de données sont disponibles vis-à-vis de sa pertinence clinique. La peamacléine est peut-être le futur marqueur diagnostique des réactions sévères mais ce composant ne fait pas actuellement partie de la gamme ImmunoCAP®. Comme le montraient Maeda *et al.*, certains patients présentant des réactions graves n'ont pas d'IgE contre les recombinants commercialisés (ImmunoCAP®) (Maeda *et al.*, 2009).

Pour conclure, il est difficile de proposer une stratégie d'utilisation de ces tests pour les patients en routine comme aide au diagnostic de l'allergie à la pêche. Il serait utile de poursuivre les travaux au cours de protocoles de recherche avec TPODA. Idéalement, il faudrait réaliser cette étude en France. Toutefois, si trop peu de patients sont concernés par cette allergie sur le territoire national (notamment par les formes graves), il sera indispensable de réaliser une étude multicentrique afin de constituer des groupes de taille suffisamment importante. Pour cela, le mieux serait d'inclure des patients d'Europe centrale et du nord, l'environnement paraissant assez semblable à celui de la France (présence de bouleaux).

11) ALLERGIE AU KIWI

Le kiwi poussait initialement seulement en Chine. Puis il fut exporté en Nouvelle-Zélande dans les années 1900, où il prit le nom de l'oiseau, emblème du pays, et par la suite, ses lieux de production et de consommation se sont largement répandus à travers le monde. Deux espèces sont principalement consommées : *Actinidia deliciosa* (le kiwi vert) et *Actinidia chinensis* (le kiwi jaune). Ils appartiennent à la famille des *Actinidiaceae*.

La première réaction allergique sévère fut publiée en 1981 aux EU. Il s'agissait d'une patiente de 53 ans ayant présenté un wheezing (bruit surajouté à l'auscultation pulmonaire, aigu, sifflant) et une urticaire des mains en épluchant des kiwis. Les symptômes avaient cédé sous antihistaminiques. Par contre, elle ingérait des kiwis auparavant sans problème. Les TC (à l'époque «scratched tests») étaient positifs à l'extrait de kiwi frais (Fine *et al.*, 1981). Quelques autres cas d'anaphylaxie dus au kiwi ont été décrits, comme en Pologne, où un homme de 55 ans avait ingéré des traces de kiwi cachées dans une glace à la vanille (Gawrońska-Ukleja *et al.*, 2013). La concentration de ses IgE spécifiques contre le kiwi était de 2,75 kU/L (Hycor Biomedical Technique EIA). Son médecin lui conseilla l'éviction du kiwi, ainsi qu'une trousse d'urgence comportant de l'adrénaline injectable et des corticoïdes inhalés.

Les tests cutanés commercialisés manquent de sensibilité. Lorsqu'ils sont réalisés avec le kiwi frais ils manquent de spécificité. Ils ne prédisent pas la gravité des réactions (Asaumi *et al.*, 2017).

Le test de détection des IgE contre l'extrait de kiwi proposé par TF, f84, contient des extraits d'*Actinidia chinensis*. Selon Asero *et al.*, en Italie, la sensibilité et la spécificité des IgE contre l'extrait de kiwi dosées par ImmunoCAP® sont insuffisantes. En effet, chez 36 patients dont 35 avaient présenté un syndrome oral, et un autre une urticaire, les IgE contre l'extrait de kiwi étaient positives chez 56 % d'entre eux (pas de TPO)

mais dans une proportion similaire chez les 27 témoins, allergiques à des végétaux mais pas au kiwi (59 %) (Asero *et al.*, 2012).

Le premier allergène du kiwi mis en évidence fut une enzyme protéolytique, l'actinidine (Act d 1) (tableau 17), utilisée notamment comme attendrisseur de viande, comme la papaïne de la papaye (Fine *et al.*, 1981). En Islande, les patients sont plutôt sensibilisés à cette protéine (32 %) et ces patients présentent des réactions plus sévères (Le TM *et al.*, 2013), la réactivité à Act d 1 et la sévérité semblaient associées ($p < 0,001$). Un facteur favorisant est peut-être qu'Act d 1 est résistante à la digestion enzymatique par la pepsine (Dearman *et al.*, 2014).

Les patients d'Europe de l'ouest et centrale sont plus fréquemment sensibilisés par Act d 8 (58 %) (ImmunoCAP®) (Le TM *et al.*, 2013). Act d 8, la PR-10 du kiwi, a été purifiée et clonée en 2008 en Autriche (Obrehuber *et al.*, 2008). La protéine étant labile et peu présente dans le kiwi (contrairement à Act d 1 et Act d 5), il est plus facile de détecter les IgE contre cet allergène par un test composé exclusivement de l'allergène recombinant. Les auteurs étudiaient les IgE de 8 patients allergiques au pollen de bouleau et au kiwi (TPODA provoquant un syndrome oral chez 4 patients, une dyspnée chez 2 patients, une dysphagie chez l'un d'eux, et un flush chez un autre). Ils possédaient tous des IgE contre Act d 8 (5 possédaient des IgE contre Act c 8) (ELISA et blot), alors que les patients non allergiques au kiwi, mais allergiques au bouleau, ne présentaient pas cette réactivité... A noter que 3 sérums de témoins, poolés, parmi 5 patients non allergiques au kiwi servaient à contrôler la spécificité (Obrehuber *et al.*, 2008). Le fait de pooler les sérums entraîne peut-être une dilution des IgE et ce résultat est peut-être faussement négatif. Selon Asaumi *et al.*, Act d 8 pourrait prédire une réaction peu sévère chez les enfants (Asaumi *et al.*, 2017). Il semble nécessaire de poursuivre les travaux afin de conclure sur l'utilité de ce recombinant.

Tableau 17. Composants allergéniques du kiwi (allergen.org), en gras celui entrant dans la composition des ImmunoCAP®, commercialisés par TFS et servant au dosage des IgE spécifiques.

Composants	Famille/nom commun	Poids Moléculaire (en kDa)	Code TFS
Act d 1	Actinidine	30	
Act d 2	TLP	24	
Act d 3		40	
Act d 4	<i>Phytocystatin</i>	11	
Act d 5	<i>Kiwellin</i>	26	
Act d 6	<i>Pectin methylesterase inhibitor</i>	18	
Act d 7	<i>Pectin methylesterase</i>	50	
rAct d 8	PR-10	17	f430
Act d 9	Profiline	14	
Act d 10	nsLTP1	10	
Act d 11	MLP/RRP, Bet v 1-like	17	
Act d 12	Glob 11S	50	
Act d 13	Alb 2S	11	

Alb = albumine ; Glob = globuline ; S = coefficient de Svedberg ; nsLTP = non specific Lipid transfer protein ; TLP = thaumatine-like protein ; PR = Pathogenesis Related plant protein ; MLP/RRP = Major latex protein/ripening-related protein

Azofra García *et al.*, en 2014, rapportent le cas d'une jeune femme de 31 ans qui présentait un asthme du boulanger puis des réactions anaphylactiques suite à l'ingestion de certains fruits et légumes (banane, poire, tomates, ail, etc...) de façon échelonnée sur quelques années, sans que l'on ne sache identifier l'allergène, jusqu'à ce que l'on détecte une positivité de rAct d 2 sur puce ISAC, la TLP du kiwi. C'est, selon les auteurs, le premier cas de réactions allergiques graves dues à des TLP (Azofra García *et al.*, 2014). On ne peut évidemment pas tirer de conclusion sur l'utilité de cet éventuel marqueur actuellement.

Act d 12 et 13 sont une globuline 11S et une albumine 2S, respectivement. Elles sont contenues dans les grains du kiwi, et donc probablement bio-disponibles après la digestion gastrique du kiwi (Sirvent *et al.*, 2014) ; on ne sait pas encore si elles jouent un rôle dans le déclenchement des manifestations allergiques.

Stratégie proposée

Les travaux sont encore à poursuivre afin de mettre en évidence le(ou les) marqueur(s) diagnostique(s) de l'allergie et de l'anaphylaxie au kiwi.

VI - DISCUSSION

L'analyse de la littérature au sujet des composants des trophallergènes végétaux, fournis par TFS pour les tests ImmunoCAP®, m'a permis de mettre en évidence quelques marqueurs indéniablement utiles pour établir le diagnostic. Il existe en effet des composants qui ont une meilleure sensibilité et/ou une meilleure spécificité que le test ImmunoCAP® avec l'extrait de la source allergénique. La sensibilité de ce dernier peut être insuffisante du fait de la dégradation (PR-10) ou l'élimination de composants lors de l'extraction (oléosines, défensines). La spécificité d'un extrait peut être insuffisante, du fait de réactivités détectées sans signification clinique qui masqueraient éventuellement une réactivité pertinente. On a pu voir parfois que les composants pourraient éventuellement être utiles pour prédire la sévérité ou être prédictifs de bonne ou de mauvaise réponse au traitement par désensibilisation. Concernant la prédiction des réactions croisées, il m'apparaît non judicieux de les utiliser systématiquement à cette fin, puisqu'il semble exister, pour les PR-10 et les LTP, de fréquentes réactivités croisées sans signification clinique systématique. Connaître ces réactivités croisées ne m'apparaît pas utile, sauf dans certains cas, comme pour la PR-10 du céleri qui serait prédictive d'allergie, contrairement à la PR-10 de la pomme par exemple. Mais dans ce dernier cas, il n'existe pas de cohortes pour juger des performances de ce test dans le cas des réactions graves. Je n'ai pas été assez confrontée aux profilines ou aux CCD, au cours de l'étude des composants des trophallergènes végétaux commercialisés par TFS pour pouvoir me prononcer au sujet de ces molécules et leur implication dans d'éventuelles allergies croisées. Elles sont peut-être plus souvent impliquées dans les allergies aux aéroallergènes.

Par ailleurs, au cours de mon analyse, il m'a paru curieux de constater qu'un allergène était qualifié de « majeur » ou de « mineur » dans le cas où on trouvait la présence d'IgE chez plus de 50 %, ou chez moins de 50 % d'une population allergique face à cet allergène. En effet, je me serai plutôt attendue au fait qu'un allergène soit considéré

comme majeur s'il m'apportait une information importante, comme d'excellentes performances diagnostiques, ou s'il était plus fréquemment associé aux réactions sévères que les autres composants du même aliment. Car une réactivité peut être répandue dans une population sans qu'elle soit forcément responsable des manifestations cliniques. Dans le cas où les patients présentent une monoréactivité, il y a de fortes chances pour que cette réactivité soit synonyme d'allergie, encore faut-il être sûr de posséder les bons outils capables de détecter toutes les réactivités possibles. Dans le cas d'une polysensibilisation, par exemple chez les patients allergiques à l'arachide, on observe fréquemment des IgE contre rAra h 2 ainsi que contre rAra h 1 et les deux ont donc été qualifiés d'allergènes « majeurs ». Cependant, en élargissant les études à d'autres populations, et en comparant les réactivités des patients allergiques à celles d'un groupe de patients sensibilisés-tolérants, on s'aperçoit que rAra h 2 est plus sensible et plus spécifique que rAra h 1, et on se passera volontiers de rAra h 1 en première intention, voire même en seconde intention. rAra h 2 est retenu comme test diagnostique unique de l'allergie à l'arachide, notamment dans les formes graves, en première intention, car les IgE contre ce composant sont le plus souvent associées à cette maladie dans différents pays européens (dont la France) et ailleurs dans le monde, mais c'est peut-être une situation exceptionnelle que de se retrouver avec un marqueur quasi unique, pour des populations différentes, quelque soit les ethnies, les habitudes alimentaires ou l'environnement. Dans le cas de la noisette, on n'a pas un seul marqueur mais deux marqueurs ayant montré de bonnes performances, se complétant l'un l'autre pour le diagnostic, à moins que de futures études ne démontrent l'existence d'un troisième marqueur, meilleur, ou complétant les deux premiers, dans le cadre de mécanismes de sensibilisation différents. Dans le cas des PR-10 ou des LTP, la réactivité à ces molécules semblent varier selon le pays et l'environnement. En effet, on observe des polysensibilisations fréquentes aux PR-10 dans les régions riches en bouleaux, dont l'allergène majeur est Bet v 1, une PR-10 ; et on observe des polysensibilisations fréquentes aux LTP dans les pays du pourtour méditerranéen (Portugal, Espagne, Italie, Grèce). Des cas de réactions graves ont été observées en présence de telles

sensibilisations et en font des marqueurs possiblement essentiels, dans certaines situations. Dans ces pays, ils semblent être des marqueurs sensibles même si, *a priori*, moins spécifiques. En France, peu de patients sont concernés par de telles sensibilisations aux LTP. Mais s'il s'avérait qu'elles peuvent être réellement responsables de cas d'anaphylaxie chez de rares patients, ces molécules devront être considérées comme essentielles et, alors, à ne pas oublier en bilan de seconde intention si le marqueur habituel est négatif (par exemple, rAra h 9 à utiliser si rAra h 2 est négatif, dans le cas du bilan étiologique d'une manifestation grave suite à l'ingestion d'arachide). Même si peu de patients sont concernés, on pourrait se demander si la qualification « majeur » ne serait pas plus appropriée dans ce cas-là. En d'autre terme, la sensibilisation aux LTP semble moins fréquente en France que celle envers les PR-10, mais la première est peut-être plus souvent associée à des réactions sévères que la deuxième, quoique l'on a vu que les PR-10 pouvaient peut-être être responsables de manifestations graves dans certains cas.

Les critères de thermostabilité ou de résistance à la digestion enzymatique n'ont *a priori* pas été étudiés pour chaque molécule. Des données contradictoires sont publiées pour certaines. On s'attend à retrouver des critères similaires pour les membres d'une même famille de protéines, mais ce n'est peut-être pas toujours le cas. D'autre part, le lien entre résistance des molécules aux températures élevées/conditions acides et gravité des réactions n'est pas toujours si caricatural que ce qui fut peut être annoncé. Dans le cas de l'arachide et de la noisette, les marqueurs des réactions graves sont deux albumines 2S (Ara h 2 et Cor a 14), molécules apparemment stables, et ce pourrait être le cas de Jug r 1, de Ber e 1 et de Ana o 3. Dans le cas du blé, j'ai pu constater que les inhibiteurs de l'alpha-amylase sont peut-être des allergènes probants. Ils appartiennent à la même superfamille des prolamines que l'albumine 2S, caractérisées par leurs nombreux ponts disulfures. Certaines molécules sont présentes en quantité différente selon les stades (graine, fleur, fruit) et également au cours de la progression d'un stade, comme lors de la maturation d'un fruit. Des quantités différentes peuvent être retrouvées également dans les différents

parties (par exemple pour le céleri, la plupart des composants connus sont présents dans le tubercule et non dans la tige). Les patients présentant un syndrome oral à la pomme parviennent souvent à manger des pommes cuites sans réaction, la PR-10 étant possiblement détruite lors de la cuisson. Mais chez les patients sensibilisés au céleri, notamment à rApi g 1 (PR-10), il serait peut-être préférable de prescrire pour eux une éviction à toutes les parties du céleri, pour éviter toute confusion ou contamination, et prescrire l'éviction du céleri cru ou cuit, cette PR-10 étant peut-être plus résistante (et probablement celle du soja) que d'autres. D'autre part, comme on n'a que le composant rApi g 1 à notre disposition au sein des tests diagnostiques ImmunoCAP®, en plus de l'extrait, sa positivité n'interdit pas la présence d'IgE contre un autre composant responsable des manifestations, mais non détectées. On ne semble pas, en effet, avoir assez de données en faveur de rApi g 1 pour être certains qu'il s'agit du marqueur parfait.

A la suite de notre analyse, il semble important de se prononcer au sujet des tests dits « d'orientation diagnostique » : mélanges fx, Trophatop, Phadiatop. Ces « mélanges » sont des mélanges d'extraits allergéniques, présentant donc probablement les mêmes inconvénients que les extraits séparés, c'est-à-dire un manque de sensibilité du fait de composants détruits ou éliminés lors de l'extraction, ou un manque de spécificité en cas de réactivités sans répercussion clinique, au sein de laquelle il ne sera pas possible de savoir s'il existe une réactivité pertinente. On a vu qu'un extrait est déjà un mélange en soi, puisque comportant un nombre important de composants. Suite à la mise en évidence de bonnes performances de quelques composants allergéniques, il serait peut-être plus intéressant de proposer un « mélange » de composants pertinents, comme rAra h 2 + rCor a 14 + nCor a9 + rTri a 19 pour dépister une allergie à l'arachide, à la noisette ou au blé (l'intérêt étant que le prix serait d'un seul test, si l'on n'a aucune idée de l'aliment incriminé) mais il faudrait de toute façon être sûr que les tests ont gardé une bonne sensibilité en testant leurs performances dans des études avec TPODA. De toute façon, il faudrait ensuite tester les composants séparément

pour trouver l'aliment responsable. Il n'est donc pas certain qu'un tel test soit utile et il pourrait même retarder le diagnostic.

Pour finir, il serait intéressant d'approfondir l'histoire de l'allergie alimentaire, afin de savoir si celle-ci a toujours existé ou s'il s'agit d'un phénomène relativement nouveau en pleine expansion, comme ce qui est souvent dit à propos de l'allergie en général. Les études épidémiologiques sont peu fréquentes, hétérogènes, reposant sur des questionnaires. Les critères diagnostiques changent avec le temps. Il serait intéressant de savoir si le nombre de patients concernés par le diagnostic de l'allergie va s'accroître et devenir un problème de santé public de plus en plus important, afin de bien axer les travaux à venir.

VII - CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Pour le diagnostic de l'allergie à l'arachide, le test ImmunoCAP® rAra h 2 semble être un excellent test de première intention. La concentration en IgE spécifiques de rAra h 2 prédirait la rapidité de la réponse au traitement par désensibilisation ; ce serait à confirmer avec de plus gros effectifs. En ce qui concerne l'allergie à la noisette, les composants allergéniques rCor a 14 et nCor a 9 montrent de bonnes performances diagnostiques. Pour l'allergie au blé, rTri a 19 semble être un bon marqueur pour les enfants et les adultes, qu'il y ait notion d'exercice physique comme élément favorisant ou non. Ces tests doivent remplacer les extraits allergéniques en première intention car ces derniers manquent de spécificité, entraînent un surcoût et un retard au diagnostic.

Pour les allergies aux fruits à coque autres que la noisette, les tests semblent bons, mais les études manquent concernant les tests ImmunoCAP®, les travaux sont à poursuivre par des études de cohortes avec comparaison des résultats d'IgE spécifiques avec ceux du TPODA.

Par ailleurs, face aux patients allergiques au bouleau avec des IgE anti-Bet v 1 (PR-10), la question se pose souvent à quant à une possible allergie croisée aux fruits ou légumes contenant des PR-10. On ne devrait probablement pas doser les PR-10 des fruits ou légumes pour prédire un syndrome oral (faible spécificité) (Guhsl *et al.*, 2015) sauf pour le céleri où il a été mis en évidence une différence entre patients allergiques et tolérants, d'autant plus qu'il existe un risque de réaction sévère, notamment en cas d'exercice physique après l'ingestion. Ce sera à confirmer avec de plus gros effectifs. Cependant, dès à présent, on peut se poser la question de doser les IgE contre rApi g 1 en routine. Si les IgE contre rApi g 1 sont positives, il faudra prescrire l'éviction, même des traces de céleri, ainsi qu'une trousse d'urgence contenant de l'adrénaline. Pour ces patients sensibilisés à Bet v 1, on conseillera d'éviter de boire des jus de pomme, de pêche ou de soja concentrés, ainsi que de manger d'autres produits à base de soja concentré. Néanmoins, les travaux sont à poursuivre afin de mieux connaître les

allergies alimentaires, pour bien les diagnostiquer et pour bien les traiter, que ce soit de façon curative mais également de façon préventive.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Adachi M, Kanamori J, Masuda T, Yagasaki K, Kitamura K, Mikami B, Utsumi S, 2003. Crystal structure of soybean 11S globulin: glycinin A3B4 homo-hexamers. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003 Jun 10 ; 100 (12) : 7395-400.
- Arkwright PD, Summers CW, Riley BJ, Alsediq N, Pumphrey RS, 2013. IgE sensitization to the nonspecific lipid-transfer protein Ara h 9 and peanut-associated bronchospasm. *Biomed Res Int*, 2013 ; 2013 : 746507.
- Asarnoj A, Nilsson C, Lidholm J, Glaumann S, Östblom E, Hedlin G, van Hage M, Lilja G, Wickman M, 2012. Peanut component Ara h 8 sensitization and tolerance to peanut. *J Allergy Clin Immunol*, 2012 Aug ; 130(2) : 468-72.
- Asaumi T, Yanagida N, Sato S, Takahashi K, Ebisawa M, 2017. Negative Act d 8 indicates systemic kiwifruit allergy among kiwifruit-sensitized children. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017 May ; 28(3) : 291-294.
- Asero R 2012. Allergy to kiwi: is component-resolved diagnosis in routine clinical practice really impossible? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2012 Apr ; 44(2) : 42-7.
- Astier C, Morisset M, Roitel O, Codreanu F, Jacquenet S, Franck P, Ogier V, Petit N, Proust B, Moneret-Vautrin DA, Burks AW, Bihain B, Sampson HA, Kanny G, 2006. Predictive value of skin prick tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2006 Jul ; 118 (1) : 250-6.
- Azofra García J, Cuesta-Herranz J, Perea Lam N, Díaz-Perales A, 2014. Anaphylaxis mediated by thaumatin-like proteins. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2014 ; 24(6) : 448-9.
- Bauermeister K, Ballmer-Weber BK, Bublin M, Fritsche P, Hanschmann KM, Hoffmann-Sommergruber K, Lidholm J, Oberhuber C, Randow S, Holzhauser T, Vieths S, 2009. Assessment of component-resolved in vitro diagnosis of celeriac allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2009 Dec ; 124 (6) : 1273-1281.
- Bernard H, Paty E, Mondoulet L, Burks AW, Bannon GA, Wal JM, Scheinmann P, 2003. Serological characteristics of peanut allergy in children. *Allergy*, 2003 Dec ; 58 (12) : 1285-92.
- Bernard H, Mondoulet L, Drumare MF, Paty E, Scheinmann P, Thaï R, Wal JM, 2007. Identification of a new natural Ara h 6 isoform and of its proteolytic product as major allergens in peanut. *J Agric Food Chem*, 2007 Nov 14 ; 55 (23) : 9663-9.
- Beyer K, Grishina G, Bardina L, Grishin A, Sampson HA, 2002. Identification of an 11S globulin as a major hazelnut food allergen in hazelnut-induced systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol*, 2002 Sep ; 110 (3) : 517-23.
- Beyer K, Grabenhenrich L, Härtl M, Beder A, Kalb B, Ziegert M, Finger A, Harandi N, Schlags R, Gappa M, Puzzo L, Röblitz H, Millner-Uhlemann M, Büsing S, Ott H, Lange L, Niggemann B, 2015. Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut 4 and hazelnut food challenges in children. *Allergy*, 2015 Jan ; 70 (1) : 90-8.
- Bogdanov IV, Shenkarev ZO, Finkina EI, Melnikova DN, Rumynskiy EI, Arseniev AS, Ovchinnikova TV, 2016. A novel lipid transfer protein from the pea *Pisum sativum*: isolation, recombinant expression, solution structure, antifungal activity, lipid binding, and allergenic properties. *BMC Plant Biol*, 2016 Apr 30 ; 16 : 107.
- Bouquelet S, 1977. Mémoire, Université de Lille
- Breiteneder H, Pettenburger K, Bito A, Valenta R, Kraft D, Rumpold H, Scheiner O, Breitenbach M., 1989. The gene coding for the major birch pollen allergen Betv1, is highly homologous to a pea disease resistance response gene. *EMBO J*, 1989 Jul ; 8(7) : 1935-8.
- Breiteneder H, Ferreira F, Hoffmann-Sommergruber K, Ebner C, Breitenbach M, Rumpold H, Kraft D, Scheiner O, 1993. Four recombinant isoforms of Cor a I, the major allergen of hazel pollen, show different IgE-binding properties. *Eur J Biochem*, 1993 Mar 1 ; 212(2) : 355-62.
- Breiteneder H, Hoffmann-Sommergruber K, O'Riordain G, Susani M, Ahorn H, Ebner C, Kraft D, Scheiner O, 1995. Molecular characterization of Api g 1, the major allergen of celery (*Apium graveolens*), and its immunological and structural relationships to a group of 17-kDa tree pollen allergens. *Eur J Biochem*. 1995 Oct 15 ; 233 (2) : 484-9.
- Burks AW, Williams LW, Helm RM, Connaughton C, Cockrell G, O'Brien T, 1991. Identification of a major peanut allergen, Ara h I, in patients with atopic dermatitis and positive peanut challenges. *J Allergy Clin Immunol*, 1991 Aug ; 88 (2) : 172-9.
- Burney PG, Potts J, Kummeling I, Mills EN, Clausen M, Dubakiene R, Barreales L, Fernandez-Perez C, Fernandez-Rivas M, Le TM, Knulst AC, Kowalski ML, Lidholm J, Ballmer-Weber BK, Braun-Falander C, Mustakov T, Kralimarkova T, Popov T, Sakellariou A, Papadopoulos NG, Versteeg SA, Zuidmeer L, Akkerdaas JH, Hoffmann-Sommergruber K, van Ree R, 2014. The prevalence and distribution of food sensitization in European adults. *Allergy*, 2014 Mar ; 69 (3) : 365-71.

- Charbonnier L, 1974. Isolation and characterization of omega-gliadin fractions. *Biochim Biophys Acta*, 1974 Jul 7 ; 359(1) : 142-51.
- Chase MW 1947. STUDIES ON THE SENSITIZATION OF ANIMALS WITH SIMPLE CHEMICAL COMPOUNDS : X. ANTIBODIES INDUCING IMMEDIATE-TYPE SKIN REACTIONS. *J Exp Med.*, 1947 Nov 30 ; 86(6) : 489-514.
- Chen J, Quirt J, Lee K, 2013. Proposed new mechanism for food and exercise induced anaphylaxis based on case studies. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2013 ; 9(1) : 11.
- Chinuki Y, Morita E, 2012. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolyzed wheat protein in soap. *Allergol Int*, 2012 Dec ; 61(4) : 529-37.
- Chua KY, Stewart GA, Thomas WR, Simpson RJ, Dilworth RJ, Plozza TM, Turner KJ, 1988. Sequence analysis of cDNA coding for a major house dust mite allergen, Der p 1. Homology with cysteine proteases. *J Exp Med*, 1988 Jan 1 ; 167(1) : 175-82.
- Ciprandi G, De Amici M, Di Martino ML, Barocci F, Comite P, 2017. The impact of age on Pru p 3 IgE production in Italy. *Asia Pac Allergy*, 2017 Jan ; 7(1) : 42-47.
- Chruszcz M, Maleki SJ, Majorek KA, Demas M, Bublin M, Solberg R, Hurlburt BK, Ruan S, Mattison CP, Breiteneder H, Minor W, 2011. Structural and immunologic characterization of Ara h 1, a major peanut allergen. *J Biol Chem*, 2011 Nov 11 ; 286 (45) : 39318-27.
- Dang TD, Tang M, Choo S, Licciardi PV, Koplin JJ, Martin PE, Tan T, Gurrin LC, Ponsonby AL, Tey D, Robinson M, Dharmage SC, Allen KJ; HealthNuts study, 2012. Increasing the accuracy of peanut allergy diagnosis by using Ara h 2. *J Allergy Clin Immunol*, 2012 Apr ; 129 (4) : 1056-63.
- David, 2016, Histoire de l'anaphylaxie et de l'allergie, Institut Pasteur
- Dearman RJ, Beresford L, Foster ES, McClain S, Kimber I, 2014. Characterization of the allergenic potential of proteins: an assessment of the kiwifruit allergen actinidin. *J Appl Toxicol*, 2014 May ; 34(5) : 489-97.
- De BLAY F, ZANA H, OFFNER M, VELTEN M, VEROT A, PAULI G, 1993. Intérêt de la courbe ROC dans l'interprétation clinique de deux méthodes de dosage d'IgE spécifiques. *Expansion Scientifique Française*, 1993.
- Delacour H, 2005. La courbe ROC (receiver operating characteristic) : principe et principales applications en biologie clinique. *JLE* 2005
- Delacour H, Francois N, Servonnet A, Gentile A, Roche B, 2009. Techniques au quotidien. Les rapports de vraisemblance : un outil de choix pour l'interprétation des tests biologiques. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, Volume 24, Issue 2, April 2009, Pages 92-99.
- DunnGalvin A, Daly D, Cullinane C, Stenke E, Keeton D, Erlewyn-Lajeunesse M, Roberts GC, Lucas J, Hourihane JO, 2011. Highly accurate prediction of food challenge outcome using routinely available clinical data. *J Allergy Clin Immunol*, 2011 Mar ; 127 (3) : 633-9.
- Ebisawa M, Shibata R, Sato S, Borres MP, Ito K, 2012. Clinical utility of IgE antibodies to ω -5 gliadin in the diagnosis of wheat allergy: a pediatric multicenter challenge study. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012 ; 158(1) : 71-6.
- Ebisawa M, Brostedt P, Sjölander S, Sato S, Borres MP, Ito K, 2013. Gly m 2S albumin is a major allergen with a high diagnostic value in soybean-allergic children. *J Allergy Clin Immunol*, 2013 Oct ; 132(4) : 976-8.
- Egger M, Hauser M, Mari A, Ferreira F, Gadermaier G, 2010. The role of lipid transfer proteins in allergic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2010 Sep ; 10(5) : 326-35.
- Eller E, Bindslev-Jensen C, 2013. Clinical value of component-resolved diagnostics in peanut-allergic patients. *Allergy*, 2013 Feb ; 68 (2) : 190-4.
- Eller E, Mortz CG, Bindslev-Jensen C, 2016. Cor a 14 is the superior serological marker for hazelnut allergy in children, independent of concomitant peanut allergy. *Allergy*, 2016 Apr ; 71 (4) : 556-62.
- Fernandes H, Michalska K, Sikorski M, Jaskolski M, 2013. Structural and functional aspects of PR-10 proteins. *FEBS J*, 2013 Mar ; 280(5) : 1169-99.
- Fine AJ, 1981. Hypersensitivity reaction to kiwi fruit (Chinese gooseberry, *Actinidia chinensis*). *J Allergy Clin Immunol*, 1981 Sep ; 68(3) : 235-7.
- Foetisch K, Westphal S, Lauer I, Retzek M, Altmann F, Kolarich D, Scheurer S, Vieths S, 2003. Biological activity of IgE specific for cross-reactive carbohydrate determinants. *J Allergy Clin Immunol*, 2003 Apr ; 111 (4) : 889-96.

- Gaier S, Marsh J, Oberhuber C, Rigby NM, Lovegrove A, Alessandri S, Briza P, Radauer C, Zuidmeer L, van Ree R, Hemmer W, Sancho AI, Mills C, Hoffmann-Sommergruber K, Shewry PR, 2009. Purification and structural stability of the peach allergens Pru p 1 and Pru p 3. *Mol Nutr Food Res*, 2008 Nov ; 52 Suppl 2 : S220-9.
- Garino C, Zuidmeer L, Marsh J, Lovegrove A, Morati M, Versteeg S, Schilte P, Shewry P, Arlorio M, van Ree R, 2010. Isolation, cloning, and characterization of the 2S albumin: a new allergen from hazelnut. *Mol Nutr Food Res*, 2010 Sep ; 54 (9) : 1257-65.
- Gawrońska-Ukleja E, Różalska A, Ukleja-Sokołowska N, Zbikowska-Gotz M, Bartuzi Z, 2013. Anaphylaxis after accidental ingestion of kiwi fruit. *Postepy Dermatol Alergol*, 2013 Jun ; 30(3) : 192-4.
- Gillespie DN, Nakajima S, Gleich GJ, 1976. Detection of allergy to nuts by the radioallergosorbent test. *J Allergy Clin Immunol*, 1976 Apr ; 57 (4) : 302-9.
- Glaumann S, Nopp A, Johansson SG, Rudengren M, Borres MP, Nilsson C, 2012. Basophil allergen threshold sensitivity, CD-sens, IgE-sensitization and DBPCFC in peanut-sensitized children. *Allergy*, 2012 Feb ; 67 (2) : 242-7.
- Glaumann S, Nopp A, Johansson SG, Borres MP, Lilja G, Nilsson C, 2013. Anaphylaxis to peanuts in a 16-year-old girl with birch pollen allergy and with monosensitization to Ara h 8. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013 Nov-Dec ; 1(6) : 698-9. ELSEVIER
- Gloaguen a, Cesario E, Vaux J, Valdenaire G, Ganansia O, Renolleau S, Pouessel G, Beaudouin E, Lefort H, Meininger C, 2016. Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence. Recommandations de la Société française de médecine d'urgence (SFMU) en partenariat avec la Société française d'allergologie (SFA) et le Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques (GFRUP), et le soutien de la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SP A). *Ann. Fr. Med. Urgence* (2016) 6 : 342-364.
- Goikoetxea MJ, D'Amelio C M, Martínez-Aranguren R, Gamboa P, Garcia BE, Gómez F, Fernández J, Bartra J, Parra A, Alvarado MI, Alonso MI, González E, Terrados S, Moya C, Blanca N, Feo-Brito F, Villalba M, Díaz-Perales A, Sanz ML, 2016. Is Microarray Analysis Really Useful and Sufficient to Diagnose Nut Allergy in the Mediterranean Area? *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2016 ; 26(1) : 31-9.
- Gomez F, Aranda A, Campo P, Diaz-Perales A, Blanca-Lopez N, Perkins J, Garrido M, Blanca M, Mayorga C, Torres MJ 2014. High prevalence of lipid transfer protein sensitization in apple allergic patients with systemic symptoms. *PLoS One*, 2014 Sep 11 ; 9(9) : e107304.
- Gomez F, Bogas G, Gonzalez M, Campo P, Salas M, Diaz-Perales A, Rodriguez MJ, Prieto A, Barber D, Blanca M, Torres MJ, Mayorga C 2017. The clinical and immunological effects of Pru p 3 sublingual immunotherapy on peach and peanut allergy in patients with systemic reactions. *Clin Exp Allergy*, 2017 Mar ; 47(3) : 339-350.
- González De La Peña MA, Monsalve RI, Batanero E, Villalba M, Rodríguez R, 1996. Expression in *Escherichia coli* of Sin a 1, the major allergen from mustard. *Eur J Biochem*, 1996 May 1 ; 237(3) : 827-32.
- Guhs E, Hofstetter G, Lengger N, Hemmer W, Ebner C, Fröschl R, Rublin M, Lupinek C, Breiteneder H, Radauer C, 2015. IgE, IgG4 and IgA specific to Bet v 1-related food allergens do not predict oral allergy syndrome. *Allergy*, 2015 Jan ; 70(1) : 59-66.
- Hazebrouck S, Ah-Leung S, Bidat E, Paty E, Drumare MF, Tilleul S, Adel-Patient K, Wal JM, Bernard H, 2014. Goat's milk allergy without cow's milk allergy: suppression of non-cross-reactive epitopes on caprine β -casein. *Clin Exp Allergy*, 2014 Apr ; 44(4) : 602-10.
- Hoffmann-Sommergruber K, Pfeifer S, 2015. Applications of Molecular Diagnostic Testing in Food Allergy. *MCurr Allergy Asthma Rep*, 2015 ; 15(9) : 56.
- Hofmann SC, Fischer J, Eriksson C, Bengtsson Gref O, Biedermann T, Jakob T, 2012. IgE detection to $\alpha/\beta/\gamma$ -gliadin and its clinical relevance in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy*, 2012 Nov ; 67(11) : 1457-60.
- Holzhauser T, Wackermann O, Ballmer-Weber BK, Bindslev-Jensen C, Scibilia J, Perono-Garoffo L, Utsumi S, Poulsen LK, Vieths S, 2015. Soybean (*Glycine max*) allergy in Europe: Gly m 5 (beta-conglycinin) and Gly m 6 (glycinin) are potential diagnostic markers for severe allergic reactions to soy. *J Allergy Clin Immunol*, 2009 Feb ; 123(2) : 452-8.
- Hurlburt BK, Offermann LR, McBride JK, Majorek KA, Maleki SJ, Chruszcz M, 2013. Structure and function of the peanut panallergen Ara h 8. *J Biol Chem*, 2013 Dec 27 ; 288 (52) : 36890-901.
- Inomata N, Miyakawa M, Aihara M, 2017. High prevalence of sensitization to gibberellin-regulated protein (peamaclain) in fruit allergies with negative immunoglobulin E reactivity to Bet v 1 homologs and profilin: Clinical pattern, causative fruits and cofactor effect of gibberellin-regulated protein allergy. *J Dermatol*, 2017 Jul ; 44(7) : 735-741.
- Ishizaka K, Ishizaka T, 1966. Physicochemical properties of reaginic antibody. 1. Association of reaginic activity with an immunoglobulin other than gammaA- or gammaG-globulin. *J Allergy*, 1966 Mar ; 37 (3) : 169-85.

- Ito K, Futamura M, Borres MP, Takaoka Y, Dahlstrom J, Sakamoto T, Tanaka A, Kohno K, Matsuo H, Morita E, 2008. IgE antibodies to omega-5 gliadin associate with immediate symptoms on oral wheat challenge in Japanese children. *Allergy*, 2008 Nov ; 63 (11) : 1536-42.
- Jacquet S, Morisset M, Battais F, Denery-Papini S, Croizier A, Baudouin E, Bihain B, Moneret-Vautrin DA, 2009. Interest of ImmunoCAP system to recombinant omega-5 gliadin for the diagnosis of exercise-induced wheat allergy. *Int Arch Allergy Immunol*, 2009 ; 149(1) : 74-80.
- Jappe U, Schwager C, 2017. Relevance of Lipophilic Allergens in Food Allergy Diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2017 Aug 9 ; 17(9) : 61.
- Jeep S, Kirchhof E, O'Connor A, Kunkel G, 1992. Comparison of the Phadebas RAST with the Pharmacia CAP system for insect venom. *Allergy*, 1992 Jun ; 47(3) : 212-7.
- Jin T, Howard A, Zhang YZ, 2007. Purification, crystallization and initial crystallographic characterization of peanut major allergen Ara h 3. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun*, 2007 Oct 1 ; 63 (Pt 10) : 848-51.
- Johansson SG, Bennich H, Wide L, 1968. A new class of immunoglobulin in human serum. *Immunology*. 1968 Feb ; 14 (2) : 265-72.
- Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC, 2004. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*, 2004 May ; 113(5) : 832-6.
- Kagan R, Hayami D, Joseph L, St Pierre Y, Clarke AE, 2003. The predictive value of a positive prick skin test to peanut in atopic, peanut-naïve children. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2003 Jun ; 90 (6) : 640-5.
- Kaneko M, Yagi H, Koyama H, Nakajima N, Muramatu R, Takizawa T, Arakawa H, 2013. [A case of apple allergy with initial symptoms like food-dependent exercise-induced anaphylaxis]. *Arerugi*, 2013 Jun ; 62(6) : 698-703.
- Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F, 2001. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol*, 2001 Jul ; 108(1) : 133-40.
- Kesari P, Neetu, Sharma A, Katiki M, Kumar P, Gurjar BR, Tomar S, Sharma AK, Kumar P, 2017. Structural, Functional and Evolutionary Aspects of Seed Globulins. *Protein Pept Lett*, 2017 ; 24(3) : 267-277.
- Kidd JM 3rd, Cohen SH, Sosman AJ, Fink JN, 1983. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 1983 Apr ; 71 (4) : 407-11.
- Kinaciyan T, Nagl B, Faustmann S, Kopp S, Wolkersdorfer M, Bohle B, 2016. Recombinant Mal d 1 facilitates sublingual challenge tests of birch pollen-allergic patients with apple allergy. *Allergy*, 2016 Feb ; 71(2) : 272-274.
- Kinaciyan T, Nagl B, Faustmann S, Frommlet F, Kopp S, Wolkersdorfer M, Wöhrl S, Bastl K, Huber H, Berger U, Bohle B 2017. Efficacy and safety of 4 months of sublingual immunotherapy with recombinant Mal d 1 and Bet v 1 in patients with birch pollen-related apple allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2017 Sep 1. pii: S0091-6749(17)31359-3.
- Kleine-Tebbe J, Vogel L, Crowell DN, Hausteil UF, Vieths S, 2002. Severe oral allergy syndrome and anaphylactic reactions caused by a Bet v 1-related PR-10 protein in soybean, SAM22. *J Allergy Clin Immunol*, 2002 Nov ; 110(5) : 797-804.
- Klemans RJ, Broekman HC, Knol EF, Bruijnzeel-Koomen CA, Otten HG, Pasmans SG, Knulst AC, 2013. Ara h 2 is the best predictor for peanut allergy in adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013 Nov-Dec ; 1 (6) : 632-8
- Klemans RJ, Knol EF, Michelsen-Huisman A, Pasmans SG, de Kruijf-Broekman W, Bruijnzeel-Koomen CA, van Hoffen E, Knulst AC, 2013. Components in soy allergy diagnostics: Gly m 2S albumin has the best diagnostic value in adults. *Allergy*, 2013 Nov ; 68(11) : 1396-402.
- Klemans RJ, Otte D, Knol M, Knol EF, Meijer Y, Gmelig-Meyling FH, Bruijnzeel-Koomen CA, Knulst AC, Pasmans SG, 2013. The diagnostic value of specific IgE to Ara h 2 to predict peanut allergy in children is comparable to a validated and updated diagnostic prediction model. *J Allergy Clin Immunol*, 2013 Jan ; 131 (1) : 157-63.
- Klemans RJ, van Os-Medendorp H, Blankestijn M, Bruijnzeel-Koomen CA, Knol EF, Knulst AC, 2015. Diagnostic accuracy of specific IgE to components in diagnosing peanut allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy*, 2015 Apr ; 45 (4) : 720-30.
- Kondo Y, Urisu A, 2009. Oral Allergy Syndrome. *Allergology International*, 2009 ; 58 : 485-491.
- Konstantinou GN, Bousquet PJ, Zuberbier T, Papadopoulos NG, 2010. The longest wheal diameter is the optimal measurement for the evaluation of skin prick tests. *Int Arch Allergy Immunol*, 2010 ; 151(4) : 343-345.
- Koppelman SJ, Bruijnzeel-Koomen CA, Hessing M, de Jongh HH, 1999. Heat-induced conformational changes of Ara h 1, a major peanut allergen, do not affect its allergenic properties. *J Biol Chem*, 1999 Feb 19 ; 274(8) : 4770-7.

Kosma P, Sjölander S, Landgren E, Borres MP, Hedlin G, 2011. Severe reactions after the intake of soy drink in birch pollen-allergic children sensitized to Gly m 4. *Acta Paediatr*, 2011 Feb ; 100(2) : 305-6.

Krause S, Reese G, Randow S, Zennaro D, Quarantino D, Palazzo P, Ciardiello MA, Petersen A, Becker WM, Mari A, 2009. Lipid transfer protein (Ara h 9) as a new peanut allergen relevant for a Mediterranean allergic population. *J Allergy Clin Immunol*, 2009 Oct ; 124(4) : 771-8.

Kukkonen AK, Pelkonen AS, Mäkinen-Kiljunen S, Voutilainen H, Mäkelä MJ, 2015. Ara h 2 and Ara 6 are the best predictors of severe peanut allergy: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy*, 2015 Oct ; 70 (10) : 1239-45.

Lehmann K, Schweimer K, Reese G, Randow S, Suhr M, Becker WM, Vieths S, Rösch P, 2006. Structure and stability of 2S albumin-type peanut allergens: implications for the severity of peanut allergic reactions. *Biochem J*, 2006 May 1 ; 395(3) : 463-72.

Lehmann K, Hoffmann S, Neudecker P, Suhr M, Becker WM, Rösch P, 2003. High-yield expression in *Escherichia coli*, purification, and characterization of properly folded major peanut allergen Ara h 2. *Protein Expr Purif*, 2003 Oct ; 31(2) : 250-9.

Le TM, Bublin M, Breiteneder H, Fernández-Rivas M, Asero R, Ballmer-Weber B, Barreales L, Bures P, Belohlavkova S, de Blay F, Clausen M, Dubakiene R, Gislason D, van Hoffen E, Jedrzejczak-Czechowicz M, Kowalski ML, Kralimarkova T, Lidholm J, DeWitt AM, Mills CE, Papadopoulos NG, Popov T, Purohit A, van Ree R, Seneviratne S, Sinaniotis A, Summers C, Vázquez-Cortés S, Vieths S, Vogel L, Hoffmann-Sommergruber K, Knulst AC, 2013. Kiwifruit allergy across Europe: clinical manifestation and IgE recognition patterns to kiwifruit allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jan ; 131 (1) : 164-71.

Le TM, van Hoffen E, Lebens AF, Bruijnzeel-Koomen CA, Knulst AC, 2013. Anaphylactic versus mild reactions to hazelnut and apple in a birch-endemic area: different sensitization profiles? *Int Arch Allergy Immunol*, 2013 ; 160(1) : 56-62.

Lieberman JA, Glaumann S, Batelson S, Borres MP, Sampson HA, Nilsson C, 2013. The utility of peanut components in the diagnosis of IgE-mediated peanut allergy among distinct populations. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013 Jan ; 1 (1) : 75-82.

Ling L, Ospina MB, Sideri K, Vliagoftis H' 2016. Retrospective analysis on the agreement between skin prick test and serum food specific IgE antibody results in adults with suspected food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2016 Jul 25 ; 12 : 30.

Lockey RF, Bukantz C, 1998. *Allergens and Allergen Immunotherapy* Edited by Dennis K. Ledford, Informa Healthcare.

Lockhart JA, 1956. REVERSAL OF THE LIGHT INHIBITION OF PEA STEM GROWTH BY THE GIBBERELLINS. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1956 Nov ; 42(11) : 841-8.

Lüttkopf D, Ballmer-Weber BK, Wüthrich B, Vieths S, 2000. Celery allergens in patients with positive double-blind placebo-controlled food challenge. *J Allergy Clin Immunol*, 2000 Aug ; 106(2) : 390-9.

Maeda N, Inomata N, Morita A, Kirino M, Moriyama T, Ikezawa Z, 2009. [Anaphylaxis due to peach with negative ImmunoCAP result to peach allergens, including rPru p 1, rPru p 3, AND rPru p 4: a report of two cases]. *Arerugi*, 2009 Feb ; 58(2) : 140-7.

Mäkelä MJ, Eriksson C, Kotaniemi-Syrjänen A, Palosuo K, Marsh J, Borres M, Kuitunen M, Pelkonen AS, 2014. Wheat allergy in children - new tools for diagnostics. *Clin Exp Allergy*, 2014 Nov ; 44(11) : 1420-30.

Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I, 2007. *Immunologie*. MASSON

Marsh DG, Goodfriend L, King TP, Lowenstein H, Platts-Mills TA, 1986. Allergen nomenclature. *Bull World Health Organ*, 1986 ; 64 : 767-74.

Massart C, 2009. *Immunoanalyse, de la théorie aux critères de choix en biologie clinique*. EDP Sciences

Masthoff LJ, Pasmans SG, van Hoffen E, Knol MJ, Bruijnzeel-Koomen CA, Flinterman AE, Kentie P, Knulst AC, Meijer Y, 2012. Diagnostic value of hazelnut allergy tests including rCor a 1 spiking in double-blind challenged children. *Allergy*, 2012 Apr ; 67 (4) : 521-7.

Masthoff LJ, Mattsson L, Zuidmeer-Jongejan L, Lidholm J, Andersson K, Akkerdaas JH, Versteeg SA, Garino C, Meijer Y, Kentie P, Versluis A, den Hartog Jager CF, Bruijnzeel-Koomen CA, Knulst AC, van Ree R, van Hoffen E, Pasmans SG, 2013.. Sensitization to Cor a 9 and Cor a 14 is highly specific for a hazelnut allergy with objective symptoms in Dutch children and adults. *J Allergy Clin Immunol*, 2013 Aug ; 132 (2) : 393-9.

Martinet J, Couderc L, Renosi F, Bobée V, Marguet C, Boyer O, 2016. Diagnostic Value of Antigen-Specific Immunoglobulin E Immunoassays against Ara h 2 and Ara h 8 Peanut Components in Child Food Allergy. *Int Arch Allergy Immunol*, 2016 ; 169 (4) : 216-22.

Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, Aalberse RC, Agache I, Asero R, Ballmer-Weber B, Barber D, Beyer K, Biedermann T, Bilò MB, Blank S, Bohle B, Bosshard PP, Breiteneder H, Brough HA, Caraballo L, Caubet JC, Cramer R, Davies JM, Douladiris N, Ebisawa M, Elgenmann PA, Fernandez-Rivas M, Ferreira F, Gadermaier G, Glatz M, Hamilton RG, Hawranek T, Hellings P, Hoffmann-Sommergruber K, Jakob T, Jappe U, Jutel M, Kamath SD, Knol EF, Korosec P, Kuehn A, Lack

- G, Lopata AL, Mäkelä M, Morisset M, Niederberger V, Nowak-Węgrzyn AH, Papadopoulos NG, Pastorello EA, Pauli G, Platts-Mills T, Posa D, Poulsen LK, Raulf M, Sastre J, Scala E, Schmid JM, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, van Ree R, Vieths S, Weber R, Wickman M, Muraro A, Ollert M, 2016. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016 May ; 27 Suppl 23 : 1-250.
- Matsuo H, Dahlström J, Tanaka A, Kohno K, Takahashi H, Furumura M, Morita E, 2008. Sensitivity and specificity of recombinant omega-5 gliadin-specific IgE measurement for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy*, 2008 Feb ; 63 (2) : 233-6.
- Matus A, Pehling G, Ackermann M, Maeder J, 1980. Brain postsynaptic densities: the relationship to glial and neuronal filaments. *J Cell Biol*, 1980 Nov ; 87(2 Pt 1) : 346-59.
- Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL, 1979. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol*, 1979 Jun ; 63 (6) : 433-4.
- Mead JA, Smith JN, Williams RT, 1955. Studies in detoxication. 67. The biosynthesis of the glucuronides of umbelliferone and 4-methylumbelliferone and their use in fluorimetric determination of beta-glucuronidase. *Biochem J*, 1955 Dec ; 61(4) : 569-74.
- Mittag D, Vieths S, Vogel L, Becker WM, Rihs HP, Helbling A, Wüthrich B, Ballmer-Weber BK, 2004. Soybean allergy in patients allergic to birch pollen: clinical investigation and molecular characterization of allergens. *J Allergy Clin Immunol*, 2004 Jan ; 113(1) : 148-54.
- Moneret-Vautrin DA, Gueant JL, Abdel-Ghani A, Maria Y, Nicolas JP, 1990. Comparative evaluation between two immunoenzymatic techniques (FAST and Phadezym) and the Phadebas RAST in food allergy. *Allergy*, 1990 Feb ; 45(2) : 104-8.
- Moneret-Vautrin DA¹, Kanny G, Morisset M, Rancé F, Fardeau MF, Beaudouin E, 2004. Severe food anaphylaxis: 107 cases registered in 2002 by the Allergy Vigilance Network. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2004 Feb ; 36 (2) : 46-51.
- Moneret-Vautrin DA, 2008. Épidémiologie de l'allergie alimentaire. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 48 (2008) : 171-178.
- Morita E, Matsuo H, Chinuki Y, Takahashi H, Dahlström J, Tanaka A, 2009. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis - importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergol Int*, 2009 Dec ; 58(4) : 493-8.
- Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, Moneret-Vautrin A, Niggemann B, Rancé F; EAACI Task Force on Anaphylaxis in Children, 2007. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy*, 2007 Aug ; 62 (8) : 857-71.
- Niggemann B, Lange L, Finger A, Ziegert M, Müller V, Beyer K, 2012. Accurate oral food challenge requires a cumulative dose on a subsequent day. *J Allergy Clin Immunol*, 2012 Jul ; 130 (1) : 261-3.
- Nilsson N, Sjölander S, Baar A, Berthold M, Pahr S, Vrtala S, Valenta R, Morita E, Hedlin G, Borres MP, Nilsson C, 2015. Wheat allergy in children evaluated with challenge and IgE antibodies to wheat components. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015 Mar ; 26(2) : 119-25.
- Nordlee JA, Taylor SL, Townsend JA, Thomas LA, Bush RK, 1996 . Identification of a Brazil-nut allergen in transgenic soybeans. *N Engl J Med*, 1996 Mar 14 ; 334(11) : 688-92.
- Novembre E, Mori F, Contestabile S, Rossi ME, Pucci N, 2012. Correlation of anti-Pru p 3 IgE levels with severity of peach allergy reactions in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012 Apr ; 108(4) : 271-4.
- Nozawa A, Okamoto Y, Moverare R, Borres M, Kurihara K, 2014. Monitoring Ara h 1, 2 and 3-sIgE and sIgG4 antibodies in peanut allergic children receiving oral rush immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol*, 2014 ; 25 : 323-8.
- Nybohm H, Cervin-Hoberg C, Andersson M, 2013. Oral challenges with four apple cultivars result in significant differences in oral allergy symptoms. *Int Arch Allergy Immunol*, 2013 ; 161(3) : 258-64.
- Oberhuber C, Bulley SM, Ballmer-Weber BK, Bublin M, Gaier S, DeWitt AM, Briza P, Hofstetter G, Lidholm J, Vieths S, Hoffmann-Sommergruber K, 2008. Characterization of Bet v 1-related allergens from kiwifruit relevant for patients with combined kiwifruit and birch pollen allergy. *Mol Nutr Food Res*, 2008 Nov ; 52 Suppl 2 : S230-40.
- Offermann LR, Schlachter CR, Perdue ML, Majorek KA, He JZ, Booth WT, Garrett J, Kowal K, Chruszcz M, 2016. Structural, Functional, and Immunological Characterization of Profilin Panallergens Amb a 8, Art v 4, and Bet v 2. *J Biol Chem*, 2016 Jul 22 ; 291(30) : 15447-59.
- Pałgan K, Götz-Żbikowska M, Tykwińska M, Napiórkowska K, Bartuzi Z, 2012. Celery--cause of severe anaphylactic shock. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2012 Mar 14 ; 66 : 132-4.

- Park HJ, Kim JH, Kim JE, Jin HJ, Choi GS, Ye YM, Park HS, 2012. Diagnostic value of the serum-specific IgE ratio of ω -5 gliadin to wheat in adult patients with wheat-induced anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012 ; 157(2) : 147-50.
- Pascal M, Vazquez-Ortiz M, Folque MM, Jimenez-Feijoo R, Lozano J, Dominguez O, Piquer-Gibert M, Giner MT, Alvaro M, Dias da Costa M, García-Paba B, Machinena A, Alsina L, Yagüe J, Plaza-Martin AM 2016. Asymptomatic LTP sensitisation is common in plant-food allergic children from the Northeast of Spain. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2016 Jul-Aug ; 44(4) : 351-8.
- Pasini G, Curioni A, Vegro M, Pagani M, Masi A, Schievano E, Antico A, 2012. Extraction and mass spectrometry identification of a major peach allergen Pru p 1. *J Sci Food Agric*, 2012 Feb ; 92(3) : 570-6.
- Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, Ispano M, Conti A, Ansaloni R, Rotondo F, Incorvaia C, Bengtsson A, Rivolta F, Trambaioli C, Previdi M, Ortolani C, 1998. Sensitization to the major allergen of Brazil nut is correlated with the clinical expression of allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 1998 Dec ; 102(6 Pt 1) : 1021-7.
- Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, Robino AM, Scibilia J, Fortunato D, Conti A, Borgonovo L, Bengtsson A, Ortolani C, 2004. Lipid transfer protein and vicilin are important walnut allergens in patients not allergic to pollen. *J Allergy Clin Immunol*, 2004 Oct ; 114(4) : 908-14.
- Pastorello EA, Farioli L, Conti A, Pravettoni V, Bonomi S, Iametti S, Fortunato D, Scibilia J, Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber B, Robino AM, Ortolani C, 2007. Wheat IgE-mediated food allergy in European patients: alpha-amylase inhibitors, lipid transfer proteins and low-molecular-weight glutenins. Allergenic molecules recognized by double-blind, placebo-controlled food challenge. *Int Arch Allergy Immunol*, 2007 ; 144(1) : 10-22.
- Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, Scibilia J, Mascheri A, Borgonovo L, Piantanida M, Primavesi L, Stafylaraki C, Pasqualetti S, Schroeder J, Nichelatti M, Marocchi A, 2011. Pru p 3-sensitized Italian peach-allergic patients are less likely to develop severe symptoms when also presenting IgE antibodies to Pru p 1 and Pru p 4. *Int Arch Allergy Immunol*, 2011 ; 156(4) : 362-72.
- Pereira C, Bartolomé B, Asturias JA, Ibarrola I, Tavares B, Loureiro G, Machado D, Chieira C, 2009. Specific sublingual immunotherapy with peach LTP (Pru p 3). One year treatment: a case report. *Cases J*, 2009 ; 2 : 6553.
- Petersen A, Kull S, Rennert S, Becker WM, Krause S, Ernst M, Gutschmann T, Bauer J, Lindner B, Jappe U, 2015. Peanut defensins : Novel allergens isolated from lipophilic peanut extract. *J Allergy Clin Immunol*, 2015 Nov ; 136(5) : 1295-301.e1-5.
- Pfeifer S, Bublin M, Dubiela P, Hummel K, Wortmann J, Hofer G, Keller W, Radauer C, Hoffmann-Sommergruber K, 2015. Cor a 14, the allergenic 2S albumin from hazelnut, is highly thermostable and resistant to gastrointestinal digestion *Mol Nutr Food Res.*, 2015 Oct ; 59 (10) : 2077-86.
- Pollatschek JM, 2008. CLA 30, un outil d'orientation pour le clinicien. *Option Bio*, Vol 19, N° 403 - juin 2008 p. 23
- Radauer C, Adhami F, Fürtler I, Wagner S, Allwardt D, Scala E, Ebner C, Hafner C, Hemmer W, Mari A, Breiteneder H, 2011. Latex-allergic patients sensitized to the major allergen hevein and hevein-like domains of class I chitinases show no increased frequency of latex-associated plant food allergy. *Mol Immunol*, 2011 Jan ; 48(4) : 600-9.
- Rancé F, Dutau G, 1997. Labial food challenge in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*, 1997 Feb ; 8(1) : 41-4.
- Rancé F, Abbal M, Lauwers-Cancès V, 2002. Improved screening for peanut allergy by the combined use of skin prick tests and specific IgE assays. *J Allergy Clin Immunol*, 2002 Jun ; 109(6) : 1027-33.
- Rancé F, Bidat E, Bourrier T, Sabouraud D, 2003. Cashew allergy: observations of 42 children without associated peanut allergy. *Allergy*, 2003 Dec ; 58 (12) : 1311-4.
- Rayes H, Raza A, Williams A, Matthews S, Arshad SH, 2016. Specific IgE to recombinant protein (Ber e 1) for the diagnosis of Brazil nut allergy. *Clin Exp Allergy*, 2016 Apr ; 46(4) : 654-6.
- Ring J, Messmer K, 1977. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*, 1977 Feb 26 ; 1 (8009) : 466-9.
- Robotham JM, Teuber SS, Sathe SK, Roux KH, 2002. Linear IgE epitope mapping of the English walnut (*Juglans regia*) major food allergen, Jug r 1. *J Allergy Clin Immunol*, 2002 Jan ; 109 (1) : 143-9.
- Robotham JM, Wang F, Seamon V, Teuber SS, Sathe SK, Sampson HA, Beyer K, Seavy M, Roux KH, 2005. Ana o 3, an important cashew nut (*Anacardium occidentale* L.) allergen of the 2S albumin family. *J Allergy Clin Immunol*, 2005 Jun ; 115(6) : 1284-90.
- Rodrigues-Alves R, Lopez A, Pereira-Santos MC, Lopes-Silva S, Spínola-Santos A, Costa C, Branco-Ferreira M, Lidholm J, Pereira-Barbosa M, 2009. Clinical, anamnestic and serological features of peach allergy in Portugal. *Int Arch Allergy Immunol*, 2009 ; 149(1) : 65-73.

- Rodríguez Del Río P, Díaz-Perales A, Sánchez-García S, Escudero C, Ibáñez M, Méndez-Brea P, Barber D, 2017. Profilin, a change in the paradigm. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2017 Aug 1 : 0.
- Rodríguez-Perez R, Crespo JF, Rodríguez J, Salcedo G, 2003. Profilin is a relevant melon allergen susceptible to pepsin digestion in patients with oral allergysyndrome. *J Allergy Clin Immunol*, 2003 Mar ; 111(3) : 634-9.
- Röseler S, Balakirski G, Plange J, Wurpts G, Baron JM, Megahed M, Merk HF, 2013. [Anaphylaxis to PR-10 proteins (Bet v1 homologues)]. *Hautarzt*, 2013 Dec ; 64(12) : 890-2.
- Rossi RE, Monasterolo G, Canonica GW, Passalacqua G, 2009 Systemic reactions to peach are associated with high levels of specific IgE to Pru p 3. *Allergy*, 2009 Dec ; 64(12) : 1795-6.
- Rundqvist L, Tengel T, Zdunek J, Björn E, Schleucher J, Alcocer MJ, Larsson G, 2012. Solution structure, copper binding and backbone dynamics of recombinant Ber e 1-the major allergen from Brazil nut. *PLoS One*, 2012 ; 7(10) : e46435.
- Salcedo G, Sánchez-Monge R, Barber D, Díaz-Perales A, 2007. Plant non-specific lipid transfer proteins: an interface between plant defence and human allergy. *Biochim Biophys Acta*, 2007 Jun ; 1771 (6) : 781-91.
- Salminen TA, Blomqvist K, Edqvist J, 2016. Lipid transfer proteins: classification, nomenclature, structure, and function. *Planta*, 2016 Nov ; 244(5) : 971-997.
- Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, Dubois AE, Beyer K, Eigenmann PA, Spergel JM, Werfel T, Chinchilli VM, 2012. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*, 2012 Dec ; 130(6) : 1260-74.
- Sánchez-Morillas L, Iglesias Cadarso A, Zapatero Remón L, Reaño Martos M, Rodríguez Mosquera M, Martínez Molero MI, 2003. [Exercise-induced anaphylaxis after apple intake] *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2003 Jul-Aug ; 31 (4) : 240-3.
- Saraswat A, Kumar B, 2005. Anaphylactic reaction to apple, banana and lychee: what is common between botanically disparate plant families? *Int J Dermatol*, 2005 Dec ; 44(12) : 996-8.
- Savvatanos S, Konstantinopoulos AP, Borgå Å, Stavroulakis G, Lidholm J, Borres MP, Manousakis E, Papadopoulos NG, 2015. Sensitization to cashew nut 2S albumin, Ana o 3, is highly predictive of cashew and pistachio allergy in Greek children. *J Allergy Clin Immunol*, 2015 Jul ; 136 (1) : 192-4.
- Shirasaki H, Yamamoto T, Abe S, Kanaizumi E, Kikuchi M, Himi T, 2017. Clinical benefit of component-resolved diagnosis in Japanese birch-allergic patients with a convincing history of apple or peach allergy. *Auris Nasus Larynx*, 2017 Aug ; 44(4) : 442-446.
- Sicherer SH, Sampson HA, 2014. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*, 2014; 133 : 291–307; quiz 308.
- Sirvent S, Cantó B, Gómez F, Blanca N, Cuesta-Herranz J, Canto G, Blanca M, Rodríguez R, Villalba M, Palomares O, 2014. Detailed characterization of Act d 12 and Act d 13 from kiwi seeds: implication in IgE cross-reactivity with peanut and tree nuts. *Allergy*, 2014 Nov ; 69(11) : 1481-8.
- Stiefel G, Anagnostou K, Boyle RJ, Brathwaite N, Ewan P, Fox AT, Huber P, Luyt D, Till SJ, Venter C, Clark AT, 2017. BSACI guideline for the diagnosis and management of peanut and tree nut allergy. *Clin Exp Allergy*, 2017 Jun ; 47(6) : 719-739.
- Teuber SS, Dandekar AM, Peterson WR, Sellers CL, 1998. Cloning and sequencing of a gene encoding a 2S albumin seed storage protein precursor from English walnut (*Juglans regia*), a major food allergen. *J Allergy Clin Immunol*, 1998 Jun ; 101(6 Pt 1) : 807-14.
- Teuber SS, Jarvis KC, Dandekar AM, Peterson WR, Ansari AA, 1999. Identification and cloning of a complementary DNA encoding a vicilin-like proprotein, jug r 2, from english walnut kernel (*Juglans regia*), a major food allergen. *J Allergy Clin Immunol*, 1999 Dec ; 104(6) : 1311-20.
- Teuber SS, Sathe SK, Peterson WR, Roux KH, 2002. Characterization of the soluble allergenic proteins of cashew nut (*Anacardium occidentale* L.). *J Agric Food Chem*, 2002 Oct 23 ; 50(22) : 6543-9.
- Tsioungkos N, Vovolis V, 2013. Repeated anaphylactic episodes to orange and apple. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2013 May ; 45 (3) : 113-5.
- Tuft L, Blumstein GI, 1942. Studies in food allergy: II. Sensitization to fresh fruits: Clinical and experimental observations *Journal of Allergy*, vol 13 (6) Pages 574-582.

Tuppo L, Alessandri C, Pomponi D, Picone D, Tamburrini M, Ferrara R, Petriccione M, Mangone I, Palazzo P, Liso M, Giangrieco I, Crescenzo R, Bernardi ML, Zennaro D, Helmer-Citterich M, Mari A, Ciardiello MA, 2013. Peamaclein--a new peach allergenic protein: similarities, differences and misleading features compared to Pru p 3. *Clin Exp Allergy*, 2013 Jan ; 43(1) : 128-40.

Uasuf CG, Villalta D, Conte ME, Di Sano C, Barrale M, Cantisano V, Pace E, Gjomarkaj M, Gangemi S, Brusca I, 2015. Different co-sensitizations could determine different risk assessment in peach allergy? Evaluation of an anaphylactic biomarker in Pru p 3 positive patients. *Clin Mol Allergy*, 2015 ; 13: 30.

Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, Hayek B, Kraft D, Grönlund H, 1999. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). *Clin Exp Allergy*, 1999 Jul ; 29 (7) : 896-904.

Vanek-Krebitz M, Hoffmann-Sommergruber K, Laimer da Camara Machado M, Susani M, Ebner C, Kraft D, Scheiner O, Breiteneder H, 1995. Cloning and sequencing of Mal d 1, the major allergen from apple (*Malus domestica*), and its immunological relationship to Bet v 1, the major birch pollen allergen. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995 Sep 14 ; 214(2) : 538-51.

van der Valk JP, Dubois AE, Gerth van Wijk R, Wichers HJ, de Jong NW, 2014. Systematic review on cashew nut allergy. *Allergy*. 2014 Jun ; 69 (6) : 692-8.

van der Valk JP, Gerth van Wijk R, Vergouwe Y, Steyerberg EW, Reitsma M, Wichers HJ, Savelkoul HF, Vlieg-Boerstra B, de Groot H, Dubois AE, de Jong NW, 2017. sIgE Ana o 1, 2 and 3 accurately distinguish tolerant from allergic children sensitized to cashewnuts. *Clin Exp Allergy*, 2017 Jan ; 47(1) : 113-120.

van Nieuwaal NH, Lasfar W, Meijer Y, Kentie PA, Flinterman AE, Pasmans SG, Knulst AC, Hoekstra MO, 2010. Utility of peanut-specific IgE levels in predicting the outcome of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Allergy Clin Immunol*, 2010 Jun ; 125(6) : 1391-2.

Vickery BP, Scurlock AM, Kulis M, Steele PH, Kamilaris J, Berglund JP, et al. Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2014 ; 133 : 468-75.

Vickery BP, Berglund JP, Burk CM, Fine JP, Kim EH, Kim JI, Keet CA, Kulis M, Orgel KG, Guo R, Steele PH, Virkud YV, Ye P, Wright BL, Wood RA, Burks AW, 2017. Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *J Allergy Clin Immunol*, 2017 Jan ; 139(1) : 173-181.

Van Winkle RC, Chang C, 2014. The biochemical basis and clinical evidence of food allergy due to lipid transfer proteins: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2014 Jun ; 46(3) : 211-24.

Vieira T, Cunha L, Neves E, Falcão H, 2014. Diagnostic usefulness of component-resolved diagnosis by skin prick tests and specific IgE to single allergen components in children with allergy to fruits and vegetables. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2014 Mar-Apr ; 42(2) : 127-35.

van Zuuren EJ, Terreehorst I, Tupker RA, Hiemstra PS, Akkerdaas JH, 2010. Anaphylaxis after consuming soy products in patients with birch pollinosis. *Allergy*, 2010 Oct ; 65(10) : 1348-9.

Wang F, Robotham JM, Teuber SS, Tawde P, Sathe SK, Roux KH, 2002. Ana o 1, a cashew (*Anacardium occidentale*) allergen of the vicilin seed storage protein family. *J Allergy Clin Immunol*, 2002 Jul ; 110(1) : 160-6.

Wang F, Robotham JM, Teuber SS, Sathe SK, Roux KH, 2003. Ana o 2, a major cashew (*Anacardium occidentale* L.) nut allergen of the legumin family. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003 Sep ; 132 (1) : 27-39.

Wide L, 2005. Inventions leading to the development of the diagnostic test kit industry--from the modern pregnancy test to the sandwich assays. *Ups J Med Sci*, 2005 ; 110 (3) : 193-216.

Woo EJ, Dunwell JM, Goodenough PW, Pickersgill RW, 1998. Barley oxalate oxidase is a hexameric protein related to seed storage proteins: evidence from X-ray crystallography. *FEBS Lett*, 1998 Oct 16 ; 437(1-2) : 87-90.

Woof JM, Burton DR, 2004. Human antibody-Fc receptor interactions illuminated by crystal structures *Nature Reviews Immunology* 4, 89-99 (February 2004)

Wright JD, Chu HM, Huang CH, Ma C, Chang TW, Lim C, 2015. Structural and Physical Basis for Anti-IgE Therapy. *Sci Rep*, 2015 Jun 26 ; 5 : 11581.

Yamamoto T, Asakura K, Shirasaki H, Himi T, 2010. [Relationship between IgE antibodies to recombinant allergens rBet v 1 and rBet v 2 and food causing oral allergy syndrome in cases of birch-pollen allergy]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*, 2010 Aug ; 113(8) : 661-9.

Zhao L, Zhao L, Zhang B, Robotham JM, Roux KH, Tang H, 2017. Identification of a common Ara h 3 epitope recognized by both the capture and the detection monoclonal antibodies in an ELISA detection kit. *PLoS One*, 2017 Aug 11 ; 12(8) : e0182935.

Zivanovic M, Atanasković-Marković M, Medjo B, Gavrović-Jankulović M, Smiljanić K, Tmušić V, Djurić V, 2017. Evaluation of Food Allergy in Children by Skin Prick Tests with Commercial Extracts and Fresh Foods, Specific IgE and, Open Oral Food Challenge-Our Five Years Experience in Food Allergy Work-up. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2017 Apr ; 16 (2) : 127

RÉSUMÉ

Introduction. Les tests ImmunoCAP® permettant le dosage des IgE spécifiques des composants allergéniques existent depuis peu, mais ils sont de plus en plus nombreux et semblent promettre une aide conséquente au sein de la démarche diagnostique des allergies.

Objectif. L'objectif était de relever la performance de chaque test concernant les allergies alimentaires aux végétaux afin de déterminer leur utilité, puis de proposer une stratégie décisionnelle au sein du laboratoire d'immunologie.

Méthode. Analyse de la littérature dans Pubmed. Recherche d'études robustes utilisant les tests ImmunoCAP® si possible, et comparaison des performances diagnostiques observées.

Résultats. Les études sont nombreuses et assez robustes pour l'arachide, la noisette et le blé, et mettent en évidence de bons marqueurs : rAra h 2, rCor a 14, nCor a 9 et rTri a 19. Pour les autres aliments, les études ne permettent pas de conclure de façon assez concrète, mais dégagent des tendances ainsi que des pistes pour des travaux futurs.

Conclusion. Les nouveaux tests ImmunoCAP® doivent être triés car ne semblent pas tous utiles en première intention. Même si l'on commence à comprendre l'implication de certains allergènes, les travaux sont à poursuivre pour les autres afin de tous les connaître.

MOTS CLÉS

allergy – anaphylaxis - immunoCAP - component- recombinant – IgE – double-blind placebo controlled food challenge – diagnosis

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admise dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque !



RÉSUMÉ

Introduction. Les tests ImmunoCAP® permettant le dosage des IgE spécifiques des composants allergéniques existent depuis peu, mais ils sont de plus en plus nombreux et semblent promettre une aide conséquente au sein de la démarche diagnostique des allergies.

Objectif. L'objectif était de relever la performance de chaque test concernant les allergies alimentaires aux végétaux afin de déterminer leur utilité, puis de proposer une stratégie décisionnelle au sein du laboratoire d'immunologie.

Méthode. Analyse de la littérature dans Pubmed. Recherche d'études robustes utilisant les tests ImmunoCAP® si possible, et comparaison des performances diagnostiques observées.

Résultats. Les études sont nombreuses et assez robustes pour l'arachide, la noisette et le blé, et mettent en évidence de bons marqueurs : rAra h 2, rCor a 14, nCor a 9 et rTri a 19. Pour les autres aliments, les études ne permettent pas de conclure de façon assez concrète, mais dégagent des tendances ainsi que des pistes pour des travaux futurs.

Conclusion. Les nouveaux tests ImmunoCAP® doivent être triés car ne semblent pas tous utiles en première intention. Même si l'on commence à comprendre l'implication de certains allergènes, les travaux sont à poursuivre pour les autres afin de tous les connaître.

MOTS CLÉS

allergy – anaphylaxis - immunoCAP - component- recombinant – IgE – double-blind placebo controlled food challenge – diagnosis