

Mise au point
Un allergène émergent : le soja
Soybean, an emerging allergy

S.-A. Gomez-Andre ^{a,*}, A. Deschildre ^b, F. Bienvenu ^c, J. Just ^d

^a Service de pneumologie et allergologie pédiatrique, groupement hospitalier Est, hôpital Femme-Mère-Enfant, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron cedex, France

^b Unité de pneumologie-allergologie, pôle de pédiatrie, hôpital Jeanne de Flandre, CHRU, 59037 Lille cedex, France

^c Laboratoire d'immunologie, centre hospitalier Lyon-Sud, 69495 Pierre-Bénite, France

^d Centre de l'asthme et des allergies, hôpital d'enfants Armand-Trousseau, UPMC université de Paris 06, 26, avenue du Dr. Arnold-Netter, 75571 Paris cedex 12, France

Disponible sur Internet le 3 mai 2012

Résumé

L'allergie au soja est rare mais les dernières données du réseau d'allergo-vigilance ont mis en évidence le soja comme un des principaux allergènes émergents. Les manifestations cliniques sont essentiellement IgE médiées avec un risque d'anaphylaxie sévère, principalement chez les sujets allergiques à l'arachide ou au pollen de bouleau. L'association à une allergie aux protéines du lait de vache semble plus rare. Une des particularités de l'allergie au soja est caractérisée par le seuil souvent élevé pour le déclenchement des symptômes. La caractérisation des allergènes majeurs et la mise à disposition récente des dosages d'IgE spécifiques pour nGly m 5, nGly m 6 et rGly m 4 a permis une meilleure compréhension des observations d'anaphylaxie au soja.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Soja ; Anaphylaxie ; Allergènes majeurs ; Arachide ; Bouleau

Abstract

Allergy to soybean is rare, whereas the latest data from the allergovigilance network show that soybeans are one of the principal emerging allergens. The clinical manifestations are essentially IgE mediated, with a risk of severe anaphylaxis mainly in patients allergic to peanut or to birch pollen; association with allergy to cow's milk proteins appears to be less frequent. One special feature of soybean allergy is that the threshold for triggering symptoms is often elevated. Characterization of the major allergens and the recent availability of specific IgE assays for nGly m 5, nGly m 6 and rGly m 4 provide a better basis for understanding soybean-induced anaphylaxis.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Soybean allergy; Anaphylaxis; Diagnosis; Major allergens; Peanut; Birch

1. Introduction

Le soja (*Glycine max*) est une des principales sources de protéines et d'huile pour l'alimentation humaine et animale. Deux-cent vingt millions de tonnes sont produites par an dans le monde, principalement aux États-Unis, Brésil, Argentine, Inde et Chine dont 15 millions pour l'alimentation humaine (farine, lait (tonyu), tofu, huile...). La prévalence de l'allergie alimentaire

(AA) au soja est faible (0,4 % aux États-Unis, moins de 1 % en Europe [1–3]). Cependant, la survenue d'accidents sévères et l'utilisation de plus en plus fréquente du soja dans l'industrie agroalimentaire ont rendu son étiquetage obligatoire depuis 2003 en Europe (directive 2003/89/CE). Les tableaux cliniques sont surtout de nature IgE médiée mais sont parfois de type retardé. Le soja est souvent un allergène caché dans l'alimentation. Après avoir exposé quelques données générales sur le soja et les données récentes sur l'identification des allergènes du soja, nous reviendrons sur les tableaux cliniques et les modalités de l'exploration, puis nous dégagerons les principaux enseignements pour la pratique quotidienne.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : s.a.gomez@wanadoo.fr (S.A. Gomez-Andre).

2. Données générales

2.1. Botanique

Le soja (*Glycine max*) appartient à la famille des Fabaceae (papilionaceae ou leguminosae) dans l'ordre des Fabales [4]. Cette famille comprend les légumineuses dont l'arachide, les lentilles, les pois chiche, les pois, les haricots, le fenugrec, les fèves mais aussi la gomme guar et le baume du pérou.

2.2. Le soja dans l'alimentation humaine

Les aliments responsables des réactions allergiques sont variés [5,6] (Tableau 1). Il peut s'agir de produits non fermentés (jus de soja, tofu), de produits fermentés longtemps considérés comme peu allergisants jusqu'à la description récente de cas d'anaphylaxies sévères (Natto) [7–9], de produits industriels utilisant les propriétés fonctionnelles (viscosité, gélification) pour enrichir différentes préparations agroalimentaires (boulettes de viande, nuggets, saucisses, desserts, produits de boulangerie...).

2.3. Les allergènes du soja

Les allergènes du soja [10] peuvent être classés en plusieurs familles protéiques en fonction de leurs propriétés structurales et fonctionnelles.

2.3.1. Superfamille des cupines

Les cupines ou globulines sont des protéines de stockage. En fonction de leur coefficient de sédimentation les cupines peuvent être classées en vicilines ou globulines 7S (Gly m 5), en légumine ou globulines 11S (Gly m 6), en globulines 15S et globulines 2S. À l'intérieur de cette famille, l'homologie en acides aminés est réduite mais les structures tridimensionnelles déterminées par spectrométrie de masse sont très analogues [11].

La β conglycinine (Gly m 5) : allergène majeur du soja [12]. Son poids moléculaire (PM) est de 52 à 76 kDa, sa structure trimérique lui confère une résistance à la digestion et aux modes

de préparation et de cuisson des aliments. Elle représente 30 % des graines de soja [13]. Son homologue structural pour l'arachide est Ara h 1.

La glycinine (Gly m 6) : allergène majeur du soja [12]. Son poids moléculaire est très élevé : 350 kDa. Elle est formée de cinq sous unités qui lui confèrent une résistance à la digestion et à la chaleur. Elle représente 40 % des graines de soja [13]. Son homologue structural pour l'arachide : Ara h 3, responsable de réactivité croisée de degrés différents.

Enfin, une globuline 15S et une globuline 2S ont été aussi identifiées comme d'autres allergènes du soja.

2.3.2. Superfamille des prolamines

Les prolamines du soja sont les protéines hydrophobes des coques : Gly m 1 (PM 7 kDa) et Gly m 2 (PM 8 kDa) qui sont des aéroallergènes et représentent 70 % des coques de soja. Ils sont responsables d'asthme sévère et sont reconnus comme allergènes professionnels [14].

2.3.3. Homologues de pollens

La PR-10, Gly m 4 est une protéine de 17 kDa mise en évidence et synthétisée par Kleine Tebbe qui partage 66 % d'homologie avec Bet v 1 et 70,6 % avec Ara h 8 [10,15,16]. Elle est responsable d'accidents anaphylactiques sévères chez les polliniques au bouleau [6,16–18]. Les protéines PR10 sont en principe peu stables à la digestion et à la cuisson. Toutefois, l'allergénicité de Gly m 4 ne disparaît qu'après quatre heures de cuisson.

La Profiline du soja, Gly m 3 est une protéine du cytosol de 14 kDa sensible à la chaleur, à la digestion et à la fermentation [19]. Elle semble être un allergène mineur.

2.3.4. Les Oléosines

Ces protéines sont impliquées dans la formation des huiles, localisées à la surface des corps lipidiques des graines, hydrophobes, peu solubles dans un milieu salin, de PM est de 16 à 24 kDa [20]. Elles peuvent être responsables de réactions croisées avec l'arachide (oléosines de l'arachide : Ara h 10 et Ara h 11).

Tableau 1

Le soja dans l'alimentation.

Les produits non fermentés	Les produits fermentés	Les produits industriels
<i>Le TONYU (lait) ou jus de soja</i>	<i>Le Miso</i>	<i>Les farines de soja</i>
Graines de soja broyées, hydratées 4 % de protéines	Mélange de soja, riz ou orge, sel 14 % de protéines	Graines de soja grillées puis moulues Farines délipidées ou complètes 45 % à 52 % de protéines
	<i>Le Shoyu (sauce soja)</i>	<i>Les concentrés de soja</i>
	Mélange de blé et soja 5 % de protéines	Solubilisation des protéines dans un mélange eau/soude, ultrafiltration et séchage > 90 % de protéines
<i>Le Tofu</i>	<i>Le Tempeh</i>	<i>Les isolats de soja</i>
Coagulation du lait par sulfate de calcium ou magnésium 7,5 à 12 % de protéines	Graines de soja entières trempées et cuites 19 % de protéines	Solubilisation des protéines dans un mélange eau/soude, ultrafiltration et séchage >90 % de protéines
	<i>Le Natto (bacillus subtilis)</i>	
	5 % de protéines	

2.3.5. Autres allergènes

L'Albumine 2S du soja [11] (PM 15 à 17Kd) est une protéine de stockage qui semble être un allergène moins important pour le soja mais majeur pour l'arachide, ses homologues sont Arah 2 et Arah 6.

Une Trypsine inhibiteur type Kunitz a été identifiée pour le soja [21]. Cette protéine inhibe l'activité des protéinases sérines et aspartiques. Il s'agit d'un allergène mineur, présent dans la lécithine de soja utilisée comme émulsifiant [22].

Une protéase du soja, la protéine P34, Glym Bd 30 kDa est une protéine vacuolaire considérée comme un allergène majeur [23,24]. P34 ne réaliserait pas de réaction croisée avec les allergènes des autres légumineuses et serait « spécifique du soja ». Son étude a permis la mise au point de technique pour l'étiquetage obligatoire au Japon (seuil exigé très faible à 10 µg/g de produit). Pour certains auteurs, P34 serait une sous unité de Gly m 5 [25].

Il n'y a pas actuellement de protéine de transfert lipidique (LTP) identifiée pour le soja.

2.4. Modifications de l'allergénicité des protéines de soja par les techniques agroalimentaires

La nature du soja : fermenté ou non et la quantité de produit ingéré contenant du soja sont responsables de tableaux cliniques de sévérité variable. Plusieurs études ont mis en évidence des différences dans les fractions protéiques et leurs concentrations respectives selon les produits industriels à base de soja. Franck et al. ont testé, par des techniques d'immunoblot (IB) et d'inhibition d'IB neuf sérums de sujets allergiques au soja avec de la farine de soja, du jus de soja, du lait infantile à base de soja entier et hydrolysé [26]. Les fractions protéiques varient selon le produit étudié. Des fractions de PM élevés (37 à 71 kDa) sont retrouvées dans la farine de soja, alors qu'il n'y a pas de fraction protéique de PM supérieure à 50 kDa dans le jus de soja et dans le lait infantile à base de soja entier où toutes les fractions protéiques sont d'un poids inférieures à 28 kDa. En pratique, pour les tests cutanés natifs, on privilégiera le jus ou la crème de soja à l'utilisation de lait infantile à base de soja. Wilson et al. et Morishita et al. ont étudié la protéase P34 (Glym Bd 30 kDa) dans les produits commercialisés [23,24]. La concentration de P34 est nettement moindre dans le lait infantile à base de soja (0,20 mg/g de produit) et le Tempeh (0,30 mg/g) par rapport à la farine de soja (11 mg/g) ou une boisson énergisante enrichie en isolats (20 mg/g). L'allergénicité de P34 est moindre dans les produits fermentés ou chauffés plus de 5 minutes. Song et al. ont mis en évidence par technique Elisa réalisée sur les sérums de neuf sujets allergiques, des teneurs variables en protéines immunoréactives de produits industriels non fermentés ou fermentés à base de soja [1]. La teneur serait de 10 ng de protéines « IgE » réactives par gramme de produit pour le lait de soja alors qu'elle est beaucoup plus élevée pour la crème de soja (473 ng de protéines « IgE » réactives par gramme de produit), faisant supposer le rôle de la teneur en graisses du produit dans l'allergénicité comme l'a aussi évoqué Ballmer-Weber [6]. Mittag et al. ont montré que l'allergène Gly m 4 disparaissait

dans les produits fermentés et ou fortement chauffés (plus de quatre heures), que la teneur en Gly m 4 était faible dans les produits texturisés par broyage ou faiblement chauffés (tofu, flocons à base de soja, jus de soja). En revanche, la concentration en Gly m 4 s'accroît avec la maturité et le temps de stockage du grain de soja sans variation dans la teneur en protéines totales [16].

3. Augmentation de la prévalence de l'AA au soja

L'allergie au soja est rare mais les dernières données du réseau d'allergo-vigilance ont mis en évidence le soja comme un des principaux allergènes émergent [27]. Nos consommations alimentaires notamment de produits industriels contenant de la farine de soja et ses dérivés (isolats, concentrés) font craindre une augmentation [28]. Actuellement, la prévalence en Europe est faible, inférieure à 1 % de la population générale [3]. Au Danemark, Osterballe et al. ont estimé à 0,1 % la prévalence de L'AA au soja chez les jeunes adultes [29]. Aux États-Unis et au Royaume-Uni, 0,4 % des enfants seraient allergiques au soja [2,30]. Cette prévalence passe de 7 à 14 % en cas d'allergie aux protéines du lait de vache associée, de 3 % à 6 % en cas d'allergie à l'arachide associée, enfin de 4,4 % à 10 % en cas d'eczéma atopique associé [31,32]. Au Japon, l'AA au soja représente actuellement la quatrième cause d'AA et 4,1 % des patients ayant déclaré une AA en 2003 [33].

4. Les tableaux cliniques de l'allergie alimentaire au soja

On distingue différents tableaux selon le contexte allergique.

4.1. L'allergie alimentaire au soja isolée est exceptionnelle

Il s'agit surtout d'une AA de type IgE médiée avec tous les stades de sévérité, du syndrome oral au choc anaphylactique.

4.2. L'allergie au soja associée à une allergie aux protéines de lait de vache (APLV)

L'allergie au soja concernerait 10 % à 14 % des enfants allergiques au lait de vache [34]. Rozenfeld et al. ont mis en évidence une réactivité croisée entre globuline 11S du soja et la caséine mais cela n'a pas été confirmé par d'autres auteurs [31]. Cependant, cette fréquence est actuellement controversée. Ainsi Klemola et al. n'ont pas mis en évidence sur un suivi de deux ans, une fréquence plus importante de sensibilisation allergénique au soja chez des enfants allergiques au lait nourris avec une formule à base de soja ou avec un lait à base d'hydrolysats extensifs [35]. L'AA au soja se manifesterait surtout chez des enfants allergiques au lait âgés de moins de 6 mois.

4.3. L'allergie au soja associée à une allergie à l'arachide

Ballmer Weber et al. montrent que 67 % des allergiques au soja sont aussi allergiques à l'arachide [6]. Cette réactivité croisée s'expliquerait par une homologie structurale entre Gly

m 5 et Ara h 1, Gly m 6 et Ara h 3 et les oléosines. Foucard et al. ont signalé dès 1999 la survenue d'anaphylaxie sévère avec décès chez quatre patients asthmatiques allergiques sévères à l'arachide après absorption de boulettes de viande contenant du soja [36]. Cette sévérité des accidents allergiques chez les allergiques au soja et à l'arachide, n'a pas été confirmée en 2000 par Sicherer [32]. Cependant, Jarvinen et al. rapportent en 2009 l'utilisation d'épinephrine dans 7 % des tests de provocation oral (TPO) au soja [37].

La dose déclenchante de l'AA au soja IgE médiée est beaucoup plus élevée que celle de l'allergie à l'arachide. La plus petite dose responsable de signes objectifs serait en moyenne de 454 mg de farine de soja soit 240,6 mg de protéines [6,38] avec une ED10 (dose d'allergène déclenchante chez 10 % de la population allergique) de 295 mg selon Bindslev-Jensen et al. [39].

4.4. Allergie sévère au soja chez les patients polliniques au bouleau [6,15–18]

Dix pour cent des patients polliniques au bouleau en Europe centrale seraient allergiques au soja par réactivité croisée entre protéines PR10 du bouleau (Bet v 1) et du soja (Gly m 4), avec dans 60 à 80 % des cas un syndrome oral aux rosacées associé.

4.5. L'anaphylaxie sévère au soja induite par l'exercice est rare

L'anaphylaxie sévère au soja induite par l'exercice est rare mais des observations récentes ont été rapportées après absorption de Tofu [40].

4.6. Anaphylaxie à l'huile de soja

L'existence de protéines résiduelles dans l'huile de soja a été mise en évidence par plusieurs auteurs [41–44]. Celle-ci est présente dans des médicaments ou des préparations diététiques. Ainsi, plusieurs cas d'accidents anaphylactiques notamment après la prise d'un générique de l'omeprazole [44], ou l'ingestion d'une préparation d'acides aminés [43] ont été publiés.

4.7. Les formes d'hypersensibilité retardée

Elles sont représentées par des tableaux digestifs type entérocolite [45] ou des dermites de contact par des cosmétiques contenant des protéines de soja [46].

5. Diagnostic de l'allergie alimentaire au soja

On rappelle la bonne valeur prédictive positive d'une histoire clinique convaincante alors que les tests cutanés réalisés avec l'extrait commercial soja comme les dosages d'IgE spécifiques (Phadia®) ont de mauvaises valeurs prédictives positive (VPP) et négative [6] (VPP de l'ordre de 69 % pour l'extrait commercial et de 44 % à 77 % selon les auteurs pour les IgE) [6,47]. La sensibilité des tests cutanés est

améliorée par l'utilisation d'aliments natifs : farine de soja [6,40], tofu, jus de soja. Le dosage des IgE spécifiques pour l'allergène recombinant (rGly m 4) chez les polliniques au bouleau a une bonne VPP (96 %) dans l'étude de Mittag [16]. Celui des IgE spécifiques pour les allergènes nGly m 5 et nGly m 6 ne sont disponibles en routine que depuis 2011 et demandent des études supplémentaires pour affirmer leur place dans la démarche diagnostique. Finalement, les publications rapportent la nécessité diagnostique d'un TPO, soit avec de la farine de soja [6], soit avec une boisson enrichie en isolats [16], soit avec du Tofu [40].

6. Évolution de l'allergie alimentaire au soja

On dispose de très peu de données sur ce point. Savage et al. dans une étude rétrospective de 133 enfants américains âgés de deux mois à 17,5 ans, ayant une allergie précoce (avant l'âge de un an), avec pour 88 % une allergie associée à l'arachide, ont mis en évidence un seuil d'IgE spécifiques indicateur pronostic à l'âge de six ans [48]. Ainsi, si le taux est inférieur à 5 kUI/L (CAP Phadia), on observerait 59 % de guérison, contre 18 % si ce taux est supérieur à 50 kUI/L. Un autre marqueur d'évolution mis en évidence dans cette étude est l'association à une allergie alimentaire aux lentilles. En effet, les enfants porteurs d'une AA au soja associée à une AA aux lentilles guériraient plus tard (25 % guérissent à 6,7 ans versus 3,9 ans en cas d'allergie aux lentilles associée). Ces résultats ne sont toutefois pas nécessairement transposables, d'autant plus que les performances du dosage des IgE spécifiques sont médiocres. Il faudra à l'avenir évaluer l'évolution en fonction des tableaux cliniques.

7. En conclusion

L'allergie au soja est rare mais des données récentes ont décrit le soja comme un allergène émergent [27,28]. Les progrès de la biologie moléculaire améliorent la compréhension et le diagnostic de cette allergie complexe. Il faut y penser en cas d'accidents anaphylactiques, chez des patients polliniques au bouleau, chez des patients allergiques à l'arachide, ou en cas d'APLV. Il faut rechercher à l'interrogatoire la consommation de soja, de légumineuses, de produits industriels contenant des protéines de soja (nuggets, boulettes de viande, produits de boulangerie...). Les examens à réaliser sont : les prick tests avec l'aliment natif (crème de soja ou jus de soja), les dosages utilisant les protéines recombinantes notamment rGly m 4 chez les polliniques au bouleau en revanche pour nGly m 5 et nGly m 6 des études sont encore nécessaires. Les TPO sont réservés au tableau clinique non convaincant afin d'éviter une éviction inutile ou seront réalisés dans le cadre d'études. Pour les TPO sont utilisés de la crème de soja, du jus de soja ou du tofu.

Si le diagnostic est retenu, le risque anaphylactique existe, particulièrement chez l'adolescent, ou s'il existe un asthme associé. Le régime demandera une exclusion des protéines de soja. Le soja est un allergène à déclaration obligatoire. L'éducation des patients à la lecture des étiquettes est

indispensable pour cet aliment qui peut être retrouvé dans de nombreux aliments, parfois inattendus, proposés par l'industrie agroalimentaire. Enfin et pour toutes ces raisons, la trousse d'urgence comportera le plus souvent un stylo auto-injecteur d'adrénaline.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Song YS, Martinez-Villaluenga C, De Meija EG. Quantification of human IgE Immunoréactive soybean proteins in commercial soy ingredients and products. *J Food Sci* 2008;73(6):90–9.
- [2] Sicherer SH, Sampson HA. Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S470–5.
- [3] Zuidmeer L, Goldhahn K, Roberto JR, Gislason D, Madsen C, Summers C. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1210–8.
- [4] Martinez San Ireneo M, Ibanez Sandin MD, Fernandez-Caldas E. Hypersensitivity to members of the botanical order Fabales (legumes). *J Invest Allergol Clin Immunol* 2000;10(4):187–99.
- [5] Fellmann-Clauss C, Sergeant P. Les produits dérivés du soja. *Alim'inter* 2009;14(4):153–4.
- [6] Ballmer-Weber BK, Holzhauser T, Scibilia J, Mittag D, Zisa G, Ortolani C, et al. Clinical characteristics of soybean allergy in Europe: a double blind, placebo-controlled food challenge study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1489–96.
- [7] Shreffler WG, Sampson HA, Sicherer SH. Hypoallergenicity of soy sauce. *J Allergy Clin Immunol* 2001;S140 [Abstract 464].
- [8] Inomata N, Osuna H, Kawano K, Yamaguchi J, Yanagimachi M, Matsuura M, et al. Late-onset anaphylaxis after ingestion of bacillus subtilis-fermented soybeans (Natto): clinical review of 7 patients. *Allergol Int* 2007;56:257–61.
- [9] Matsubayashi R. Pediatric late-onset anaphylaxis caused by natto (fermented soybeans). *Pediatr Int* 2010;52(4):657–8.
- [10] Radauer C, Breiteneder H. Evolutionary biology of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(3):518–25.
- [11] Pauli G. Allergènes végétaux alimentaires identifiés (en dehors de l'arachide). *Rev Fr Allergol* 2011;51:56–62.
- [12] Holzhauser T, Wackermann O, Ballmer-Weber BK, Bindslev-Jensen C, Scibilia J, Perono-Garoffo L, et al. Soybean (Glycine max) allergy in Europe: Gly m 5 (β -conglycinin) and Gly m 6 (glycinin) are potential diagnostic markers for severe reactions to soy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:452–8.
- [13] Krishnan HB, Won-Seok K, Jang S, Kerley MS. All Three subunits of soybean β -Conglycinin are potential food allergens. *J Agric Food Chem* 2009;57:938–93.
- [14] Gonzalez R, Duffort O, Calabozo B, Barber D, Carreira J, Polo F. Monoclonal antibody-based method to quantify Gly m 1. Its application to assess environmental exposure to soybean dust. *Allergy* 2000;55:59–64.
- [15] Kleine-Tebbe J, Wangorsch A, Vogel L, Crowell DN, Hausteiner UF, Vieths S. 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;110(5):797–804.
- [16] Mittag D, Vieths S, Vogel L, Becker WM, Rihs HP, Helbling A, et al. Soybean allergy in patients allergic to birch pollen: clinical investigation and molecular characterization of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:148–54.
- [17] Ballmer-Weber BK, Vieths S. Soy allergy in perspective. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:270–5.
- [18] Jacquenet S, Monneret-Vautrin DA, Parisot L, Saint-Martin F, Rame JM, Saint-Cast MC, et al. Anaphylaxies sévères au lait de soja médiées par Gly m 4 : une augmentation d'incidence? Enquête du réseau d'allergovigilance. *Rev Fr Allergol* 2008;48:456–8.
- [19] Rihs HP, Chen Z, Rueff F, Petersen A, Rozynek P, Heimann H, et al. IgE binding of the recombinant allergen soybean profilin (rGly m 3) is mediated by conformational epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1293–301.
- [20] Pons L, Chery C, Romano A, Namour F, Artesani MC, Gueant JL. The 18 kDa peanut oleosin is a candidate allergen for IgE-mediated reactions to peanuts. *Allergy* 2002;57(suppl. 72):88–93.
- [21] Burks AW, Cockrell G. Identification of peanut agglutinin and soybean trypsin inhibitor as minor legume allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;105:143–9.
- [22] Palm M, Monneret-Vautrin DA, Kanny G, Denery-Papini, Fremont S. Food allergy to egg and soy lecithins. *Allergy* 1999;54:1116.
- [23] Morishita N, Kamiya K, Matsumoto TS, Teshima R, Urisu A. Reliable enzyme-linked immunosorbent assay for the determination of soybean proteins in processed foods. *J Agric Food Chem* 2008;56:6818–24.
- [24] Wilson S, Martinez-Villaluenga C, De Meija EG. Purification, thermal stability, and antigenicity of the immunodominant soybean allergen P34 in soy cultivars, ingredients, and products. *J Food Sci* 2008;73(6):106–14.
- [25] Martín-Hernández C, Bénet S, Marvin-Guy LF. Characterization and quantification of proteins in lecithins. *J Agric Food Chem* 2005;2,53(22):8607–13.
- [26] Franck P, Monneret-Vautrin DA, Dousset B, Kanny G, Nabet P, Guenard-Bilbaut L, et al. The allergenicity of soybean-based product is modified by the food technologies. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;128:212–9.
- [27] Monneret-Vautrin DA, Renaudin JM, Parisot L. L'Anaphylaxie alimentaire sévère en 2010 : à propos de 136 cas déclarés au réseau allergo-vigilance. *Alim'Inter* 2011;16(2):48–9.
- [28] Kattan JD, Cocco RR, Jarvinen KM. Milk and soy allergy. *Pediatr Clin North Am* 2011;58(2):407–26.
- [29] Osterballe M, Mortz CG, Hansen TK, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in young adults. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:686–92.
- [30] Arshad SH, Tariq SM. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth cohort study. *Pediatrics* 2001;108(2):e33.
- [31] Rozenfeld P, Docena GH, Anon MC, Fossati CA. Detection and identification of a soy protein component that cross-reacts with caseins from cow's milk. *Clin Exp Immunol* 2002;130:49–58.
- [32] Sicherer SH, Sampson HA, Burks AW. Peanut and soy allergy: a clinical and therapeutic dilemma. *Allergy* 2000;55:515–21.
- [33] Komata T, Soderstrom L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M. Usefulness of wheat and soybean specific IgE antibody titers for the diagnosis of food allergy. *Allergol Int* 2009;58(4):599–603.
- [34] Zeiger RS, Sampson HA, Bock SA. Soy allergy in infant and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr* 1999;134(5):614–22.
- [35] Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with follow up to the age of 2 years. *J Pediatr* 2002;140(2):219–24.
- [36] Foucard T, Malmheden Yman I. A study on severe food reactions in Sweden-is soy protein an underestimated cause of food anaphylaxis? *Allergy* 1999;54:261–5.
- [37] Jarvinen KM, Amalanayagam S, Shreffler WG. Epinephrine treatment is infrequent and biphasic reactions are rare in food-induced reactions during oral food challenges in children. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(6):1267–72.
- [38] Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA. Dose response in doubleblind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;10:582–6.
- [39] Bindslev-Jensen C, Briggs D, Osterballe M. Can we determine a threshold level for allergenic foods by statistical analysis of published data in the literature? *Allergy* 2002;57:741–6.
- [40] Adachi A, Horikawa T, Shimizu H, Sarayama Y, Ogawa T, Sjolander S, et al. Soybean β -conglycinin as the main allergen in a patient with food-dependent exercise-induced anaphylaxis by tofu: food processing alters pepsin resistance. *Clin Exp Allergy* 2009;39:167–73.

- [41] Errahali Y, Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Metche M, Nicolas JP, et al. Allergens in soy oils. *Allergy* 2002;57:648–9.
- [42] Fiocchi A, Bouygue GR, Sarratud T. Clinical tolerance of processed foods. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93(S3):S38–46.
- [43] Morisset M, Lee T, Codreanu F, Cordebar V, Fremont S, Guenard L, et al. Allergy to an amino-acid formula in infants: residual soy allergens in soybean oil are incriminated. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S40.
- [44] Duenas - Laita A, Pineda F, Armentia A. Hypersensitivity to generic drugs with soybean oil. *N Engl J Med* 2009;361:1317–8.
- [45] Chaabane M, Bidat E, Chevallier B. Syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires, à propos d'une observation. *Arch Pediatr* 2011;17:502–6.
- [46] Shaffrali FCG, Gawkrödger DJ. Contact dermatitis from soybean extract in a cosmetic cream. *Contact Dermatitis* 2001;44–53.
- [47] Sampson HA. Utility of food specific IgE concentration in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(1):185–90.
- [48] Savage JH, Kaeding AJ, Matsui EC, Wood RA. The natural history of soy allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:683–6.