

Explorations biologiques en allergologie

Laboratory examination for allergy

L. Guilloux

Biomnis, avenue Tony-Garnier, 69007 Lyon, France

Disponible sur Internet le 11 mars 2010

Résumé

L'allergie est en constante progression dans les pays industrialisés, touchant quasiment une personne sur cinq et altérant la qualité de vie des sujets qui en souffrent. Ces états d'hypersensibilités nécessitent un diagnostic précoce qui, outre une prise en charge initiale de la maladie, permettra de prévenir son évolution. Les études sur la valeur quantitative des IgE spécifiques sériques ont permis d'associer à leurs taux la probabilité d'une réaction clinique ou d'établir des pronostics d'évolution. Les récents progrès de la biologie moléculaire grâce à la synthèse de composants allergéniques (natifs ou recombinants) ont été un véritable tournant pour le diagnostic allergologique. Ils permettent d'établir pour chaque malade un spectrotypage de reconnaissance des IgE qui a pu être associé à des facteurs pronostics en termes de gravité et/ou de persistance de la maladie allergique.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Test in vitro ; IgE spécifique ; Diagnostic ; Molécules allergènes

Abstract

Allergy is in constant progression in industrialized countries, where it affects almost one out of five people and changes the quality of life of those who suffer from it. These hypersensitivity conditions require early diagnosis which, in addition to the initial care of the illness, allows its evolution to be anticipated. Studies on the quantitative value of specific serum IgE have allowed us to associate such data with the likelihood of a clinical reaction or to establish the probable evolution of the disease. Recent progress in molecular biology, which has led to the synthesis of individual allergenic components (native and recombinant), has provided a real turning point for allergy diagnosis. With these molecules, it is now possible to establish for each patient a spectrum of IgE sensitivities, which can be associated with prognostic factors in terms of severity and/or persistence of the allergic disease.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Allergy; In vitro diagnosis; Molecular biology; Purified allergens; Recombinant allergens

1. Introduction

L'allergie respiratoire (rhinite, asthme) est en constante progression dans les pays industrialisés, touchant quasiment une personne sur cinq et altérant la qualité de vie des sujets qui en souffrent avec un déficit de prise en charge (diagnostique et thérapeutique). L'allergie alimentaire a également aussi nettement augmenté au cours de la dernière décennie et pose un vrai problème dans la pratique courante du clinicien. Elle affecte environ 6 à 8 % des enfants et 3 à 4 % des adultes. De

plus, jusqu'à 25 % de la population se croit allergique à un quelconque aliment entraînant des conduites inadaptées, pouvant avoir particulièrement chez l'enfant de graves conséquences en termes de carences nutritionnelles [1].

Ces états d'hypersensibilités nécessitent un diagnostic précoce qui, outre une prise en charge initiale de la maladie, permettra de prévenir son évolution.

La démarche diagnostique en allergie comporte une anamnèse dont le but est de préciser la chronologie de l'apparition des symptômes et l'exposition du patient à des produits allergisants. La réalisation de tests cutanés (TC) et/ou la recherche in vitro d'une IgE réactivité par des techniques validées confirmeront la sensibilisation.

Adresse e-mail : laurence.guilloux@biomnis.com.

Les études sur la valeur quantitative des IgE ont permis d'associer à un taux d'IgE la probabilité d'une réaction clinique, et dans certains cas, pour quelques produits allergéniques, d'établir des pronostics d'évolution comme la persistance ou la guérison de cette allergie.

Les récents progrès de la biologie moléculaire grâce à la synthèse de composants allergéniques (natifs ou recombinants) ont été un véritable tournant pour le diagnostic allergologique. Ils ont permis de comprendre les bases des différentes réactions croisées entre composés allergéniques appartenant à des familles très éloignées en faisant appel à la notion de familles moléculaires et confèrent aux examens *in vitro* un apport précieux aux cliniciens particulièrement pour leurs patients polysensibilisés. Ils permettent d'établir pour chaque malade un spectrotype de reconnaissance des IgE qui a pu être associé à des facteurs pronostiques en termes de gravité et/ou de persistance de la maladie allergique. Ils ont également permis de dresser des cartes d'épidémiologie moléculaire dans différentes populations aidant là-encore au diagnostic.

2. IgE réactivité (IgEs) vis-à-vis des aéroallergènes

La possibilité de disposer de dosages quantitatifs d'IgEs a donné lieu à des études visant à définir si une valeur seuil pouvait permettre de distinguer les patients symptomatiques de ceux qui étaient simplement sensibilisés. Une des premières études a été celle Pastorello et al. [2] qui a montré que des taux supérieurs à 11,7 KU_A/l obtenus en CAP Phadia ne révélaient pas seulement une simple sensibilisation, mais corrélaient parfaitement avec une maladie allergique déclarée. Söderström et al., en 2003 [3], publièrent des courbes de probabilités avec une dizaine de pneumallergènes montrant que plus la valeur des IgEs était élevée, plus le patient avait un risque d'être allergique. Dans le cas d'un asthme imputable éventuellement au chat, la probabilité d'avoir un test de provocation positif est supérieure ou égale à 93 % si la valeur du CAP Phadia est supérieure ou égale à 17 KU_A/l, si cette valeur est inférieure à 0,35, la probabilité n'est plus que de 16 % [4]. Dans l'asthme professionnel du boulanger, une valeur minimale de 2,3 KU_A/l pour la farine de blé et de 6,6 pour la farine de seigle donne des valeurs prédictives positives de 100 %, permettant de limiter le nombre de test de provocation [5]. L'étude de Matricardi et al., en 2009 [6], apporte des éléments intéressants en termes de « marche de l'allergie » dans une cohorte d'enfants suivie jusqu'à l'âge de 13 ans. Ces auteurs montrent que des faibles sensibilisations (0,3 KU_A/l < IgEs < 1 KU_A/l) vis-à-vis de différents pneumallergènes sont fréquemment perdues à l'âge de cinq ans, à l'inverse des fortes sensibilisations (> 3,5 KU_A/L) qui, elles, persistent. Les taux des IgEs vis-à-vis des pneumallergènes évoluent d'une façon dynamique au cours de l'enfance. La persistance à long terme et l'impact clinique des réponses IgE médiées sont liés à l'intensité de la sensibilisation et à l'âge du début. Simpson et al. [7], en additionnant les valeurs des IgEs vis-à-vis des acariens, du chat et du chien chez des enfants de trois ans montrent que leurs probabilités de siffler à l'âge de cinq ans augmentent de 1,33 fois par unité logarithmique d'IgE correspondant à un *odds*

ratio (OR) de 3,1 pour 10 KU_A/l et de 4,25 pour 30 KU_A/l. Pour Wickman et al. [8], le cumul des taux d'IgEs et/ou le cumul du nombre d'allergènes positifs serait un outil plus efficace qu'un taux isolé d'IgEs pour diagnostiquer un asthme ou une rhinite allergique chez l'enfant de quatre ans. Marinho et al. [9] confirment que le risque de rhinite et de rhinoconjonctivite à l'âge de cinq ans corrèle avec une augmentation du taux des IgEs aux graminées, acariens et chat (par exemple, OR de 3,58 pour 10 KU_A/l et de 5,10 pour 30 KU_A/l pour la rhinite aux graminées).

La disponibilité des composants allergéniques a considérablement changé les habitudes de prescription permettant particulièrement d'interpréter un résultat d'IgEs en fonction des familles moléculaires. Nous ne donnerons que quelques exemples démonstratifs, plusieurs revues sont consacrées à ce sujet [10–12]. La mise en évidence d'une sensibilisation à un panallergène pollinique peut être très utile pour l'interprétation des TC et des tests biologiques car il peut être à l'origine de résultats positifs multiples. Ainsi, la positivité d'IgEs vis-à-vis de rBet v 2 et/ou rPhl p 12 sans sensibilisation à rBet v 1 permet d'interpréter un TC ou biologique positif au pollen de bouleau chez un patient allergique aux pollens de graminées en montrant que cette positivité relève d'une réaction croisée asymptomatique impliquant les profilines. Des test positifs aux pollens d'arbres, de graminées et d'herbacées peuvent être dus à la présence d'IgEs antipolcacines mise en évidence par une positivité vis-à-vis de rBet v 4 et/ou rPhl p 7.

Les allergènes recombinants du latex ont permis de préciser le profil de sensibilisation [13–15] en fonction des types d'exposition au latex (Hev b 1 et 3 sont reconnus principalement chez les patients porteurs d'un *spina bifida* ou multipopérés, Hev b 5, 6, 01 et 13 chez le personnel de santé et à un moindre degré chez les *spina bifida*) et de l'origine géographique des patients. L'intérêt de recourir à ces dosages en pratique courante ne se justifie que chez le patient asymptomatique avec TC positif et/ou CAP latex global k82 > 0,10 KU_A/l, bien qu'à l'heure actuelle, on connaisse mal la valeur pronostique de ces différentes positivités à l'exception de celle due à Hev b 8 qui est une profiline et qui permet d'éliminer une allergie au latex chez le patient pollinique [16]. La sensibilité du CAP k82 est excellente (92,8 %, [17]) et dans notre expérience (résultats non publiés), nous n'avons qu'exceptionnellement trouvé un résultat positif (et encore à des valeurs < 0,40 KU_A/l) vis-à-vis d'un des composants quand le CAP k82 est négatif.

3. IgE réactivité vis-à-vis des allergènes alimentaires

Le diagnostic de l'allergie alimentaire est en général difficile. Il est nécessaire de pratiquer des *prick tests* aux différents aliments (extraits natifs pour la plupart des fruits et légumes) et les tests de provocation restent souvent un temps essentiel du diagnostic. Depuis les travaux de Sampson et al., en 1997 [18], la détermination du taux des IgEs a revêtu un intérêt particulier quand son étude a montré que dans une population d'enfants, tous atteints de dermatite atopique, des valeurs seuils pour l'œuf, le lait, l'arachide et le poisson pouvaient être

définies avec une probabilité de 95 % d'avoir un test de provocation orale positif. Ultérieurement, de nombreux auteurs ont publié des valeurs seuils très différentes [19–30] rendant compte en fait de l'hétérogénéité des populations étudiées (âge, tableau clinique, prévalence). Si la détermination d'une valeur prédictive positive (VPP) élevée a permis la diminution d'un certain nombre de tests de provocation, pour beaucoup de patients ayant un taux d'IgEs inférieur à la valeur correspondant à une VPP de 95 % et supérieur à celle correspondant à une VPN de 95 %, le test de provocation reste indispensable. L'utilisation des rapports de vraisemblances (*likelihood ratios*, indépendants de la prévalence) et du nomogramme de Fagan serait une approche diagnostique plus percutante à l'échelle du patient [31].

Un point essentiel après l'établissement d'un diagnostic d'allergie alimentaire est d'essayer d'en prédire sa sévérité et sa guérison éventuelle. Là-encore de nombreuses études se sont intéressées aux taux d'IgEs principalement dans l'allergie à l'œuf, au lait et à l'arachide et des résultats très contradictoires ont été obtenus [27,32–37]. Une forte décroissance sur une courte période serait un bon indice d'acquisition de tolérance [38].

La disponibilité des allergènes moléculaires a permis de comprendre que différentes protéines pouvaient être impliquées dans un même aliment et que leurs allergénicités et la nature des signes cliniques associés pouvaient être liés à leurs caractéristiques physicochimiques. C'est l'exemple de la noisette avec une réactivité à Cor a 1 ou à Cor a 8. Quand le patient est allergique au pollen de bouleau, il pourra présenter un syndrome oral en général sans gravité en consommant des noisettes car le composant allergénique en cause Cor a 1 est une protéine appartenant à la famille des PR10 partageant une forte homologie de structure avec Bet v 1, allergène majeur du pollen de bouleau. Si le patient présente des réactions sévères avec des noisettes grillées, la protéine en cause peut être une molécule appartenant à la famille des protéines de transfert lipidique (LTP) Cor a 8, thermorésistante [39]. On peut multiplier les exemples comme Bet v1 et Ara h 8 (PR 10) [40], Bet v 1 et Gly m 4, Pru p 1 (PR 10) et Pru p 3 (LTP) [41]. Pour l'arachide, une IgE réactivité vis-à-vis d'Ara h 2 signe une allergie clinique et une cosensibilisation à Ara h 1 et/ou Ara h 3 est prédictive de réactions plus sévères [42]. Les allergènes Ara h 1, Ara h 2 et Ara h 3 ont permis un gain de spécificité des tests in vitro par rapport à l'allergène global arachide [43] où la présence d'une IgE réactivité anti-CCD pouvait dans un nombre non négligeable de cas « polluer » le résultat [44,45].

La synthèse de peptides recombinants avec expression des épitopes majeurs de l'allergène étudié peut contribuer à améliorer le diagnostic d'allergie alimentaire et/ou à prédire la gravité et/ou la persistance de cette allergie. Cela a été particulièrement étudié pour l'arachide et le lait soit avec des techniques classiques SPOTsTM membrane ou en utilisant des méthodes *Chip* ou *microarray* [46–52].

Une technique *microarray* semiquantitative requérant un très faible volume de sérum (< 50 µl) et permettant l'évaluation concomitante de l'IgE réactivité vis-à-vis de plusieurs dizaines de composants moléculaires (recombinants ou naturels

purifiés) a été récemment commercialisée (Test ISAC Phadia) faisant suite à diverses publications montrant l'intérêt de l'utilisation de cette technologie [53,54].

4. IgEs et médicaments

Le dosage des IgE spécifiques n'est toujours possible que pour quelques familles de médicaments. Les sensibilités des IgE bêta-lactamines sont faibles et varient selon les auteurs de 35 à 65 % avec des performances meilleures si les TC sont positifs : 26 % pour Fontaine et al. [55] à 74 % pour Blanca et al. [56] versus 7 % pour Fontaine et al. [55] à 22 % pour Gamboa et al. [57] avec des TC négatifs. Les spécificités sont généralement de l'ordre de 85 %. Le diagnostic de l'hypersensibilité de type I aux antibiotiques est difficile, aucun test n'a une sensibilité suffisante : la sensibilité des TC pour les bêta-lactamines est d'environ 70 % [58], mais les IgEs peuvent être positives dans environ 13 à 15 % des cas avec TC négatifs, d'où l'intérêt d'associer in vivo et in vitro. Dans une situation clinique sérieuse (anaphylaxie), la VPP des IgE bêta-lactamines serait de 100 % [55].

Pour le diagnostic de l'allergie aux curares, un CAP morphine vient d'être commercialisé par Phadia, sa sensibilité pour détecter des IgE ammoniums quaternaires serait équivalente à la technique de Guéant et al. (88 %, [59]) ou Guilloux et al. (86 %, [60,61]), elle correspond aux valeurs données par Fisher et Baldo [62] avec un couplage « maison » de morphine (85 %). Elle est supérieure au CAP suxaméthonium (sensibilité de 70 %). Les premiers résultats publiés sur deux séries limitées de patients [63,64] seront à confirmer. Le dosage d'IgE curares permet de confirmer le type de mécanisme responsable d'un accident peropératoire si la chronologie est concordante. Cependant, la présence d'IgEs dans le sérum n'implique pas nécessairement qu'ils soient responsables de la libération des médiateurs lors de l'administration du myorelaxant. En effet, l'incidence des sensibilisations est bien supérieure à la prévalence des accidents aux curares [65,66].

Des techniques cellulaires se sont développées, particulièrement la cytométrie en flux. Pour les curares, les sensibilités vont de 64 à 91 % [67,68], elles sont donc à peu près équivalentes à celles des IgEs circulantes. L'intérêt (à confirmer) résiderait dans le fait qu'elles permettraient d'accéder aux problèmes de la réactivité croisée entre myorelaxants. Pour les bêta-lactamines, de nombreuses études ont été réalisées, les sensibilités restent faibles, de 35 à 50 % [57,69,70] avec des spécificités satisfaisantes de l'ordre de 85 à 90 %. L'association IgEs sériques et cytométrie permettrait d'améliorer le diagnostic d'hypersensibilité.

5. Conclusion

Les progrès de la biotechnologie facilitent la démarche diagnostique qui s'appuie désormais sur la définition de profils individuels de sensibilisation à des allergènes bien caractérisés au plan moléculaire. Ils permettent pour certaines allergies d'en préciser la gravité et/ou le pronostic. Néanmoins, rappelons que

les IgE ne sont qu'un des maillons dans la cascade d'événements conduisant aux symptômes cliniques et que leurs recherches doivent toujours s'inscrire dans une démarche cohérente où clinique, interrogatoire, réalisation de TC, voire tests de provocation restent pour l'instant des éléments indispensables.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Lack G. Clinical practice. Food allergy. *N Engl J Med* 2008;359(12):1252–60.
- [2] Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C, Bonini S, Canonica GW, Romagnani S, et al. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy: I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96(5 Pt 1):580–7.
- [3] Söderström L, Kober A, Ahlstedt S, de Groot H, Lange CE, Paganelli R, et al. A further evaluation of the clinical use of specific IgE antibody testing in allergic diseases. *Allergy* 2003;58(9):921–8.
- [4] Fernández C, Cárdenas R, Martín D, Garcimartín M, Romero S, de la Cámara AG, et al. Analysis of skin testing and serum-specific immunoglobulin E to predict airway reactivity to cat allergens. *Clin Exp Allergy* 2007;37(3):391–9.
- [5] van Kampen V, Rabstein S, Sander I, Merget R, Brüning T, Broding HC, et al. Prediction of challenge test results by flour-specific IgE and skin prick test in symptomatic bakers. *Allergy* 2008;63(7):897–902.
- [6] Matricardi PM, Bockelbrink A, Keil T, Grüber C, Niggemann B, Hamelmann E, et al. Dynamic evolution of serum immunoglobulin E to airborne allergens throughout childhood: results from the multicentre allergy study birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2009;39(10):1551–7.
- [7] Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, Murray CS, Woodcock A, Custovic A. IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(4):744–9.
- [8] Wickman M, Lilja G, Söderström L, van Hage-Hamsten M, Ahlstedt S. Quantitative analysis of IgE antibodies to food and inhalant allergens in 4-year-old children reflects their likelihood of allergic disease. *Allergy* 2005;60(5):650–7.
- [9] Marinho S, Simpson A, Söderström L, Woodcock A, Ahlstedt S, Custovic A. Quantification of atopy and the probability of rhinitis in preschool children: a population-based birth cohort study. *Allergy* 2007;62(12):1379–86.
- [10] Pauli G. Les allergènes recombinants : leur apport à l'allergologie en 2006. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47:72–9.
- [11] Pauli G, Metz-Favre C, Fontaine JF. Allergènes alimentaires croissant avec les allergènes des pollens. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2006;46:153–7.
- [12] Fontaine JF. Les recombinants des panallergènes polliniques : application à l'interprétation des polysensibilisations. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47:129–32.
- [13] Raulf-Heimsoth M, Rihs HP, Rozynek P, Cremer R, Gaspar A, Pires G, et al. Quantitative analysis of immunoglobulin E reactivity profiles in patients allergic or sensitized to natural rubber latex (*Hevea brasiliensis*). *Clin Exp Allergy* 2007;37(11):1657–67.
- [14] Mari A, Scala E, D'Ambrosio C, Breiteneder H, Wagner S. Latex allergy within a cohort of not-at-risk subjects with respiratory symptoms: prevalence of latex sensitization and assessment of diagnostic tools. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;143(2):135–43.
- [15] Palosuo T, Lehto M, Kotovuori A, Kalkkinen N, Blanco C, Poza P, et al. Latex allergy: low prevalence of immunoglobulin E to highly purified proteins Hev b 2 and Hev b 13. *Clin Exp Allergy* 2007;37(10):1502–11.
- [16] Ganglberger E, Radauer C, Wagner S, Ríordáin G, Beezhold DH, Brehler R, et al. Hev b 8, the *Hevea brasiliensis* latex profilin, is a cross-reactive allergen of latex, plant foods and pollen. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125(3):216–27.
- [17] Hemery ML, Arnoux B, Rongier M, Barbotte E, Bousquet J, Demoly P. Correlation between former and new assays of latex IgE-specific determination using the K82 and K82 recombinant allergens from the Pharmacia Diagnostics laboratory. *Allergy* 2005;60(1):131–2.
- [18] Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(4):444–51.
- [19] Boyano Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Muñoz FM, García Sánchez G, Esteban MM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31(9):1464–9.
- [20] García-Ara C, Boyano-Martínez T, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz F, Reche-Frutos M, Martín-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(1):185–90.
- [21] Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(3):548–53.
- [22] Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31(3):423–9.
- [23] Rancé F, Abbal M, Lauwers-Cancès V. Improved screening for peanut allergy by the combined use of skin prick tests and specific IgE assays. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(6):1027–33.
- [24] Osterballe M, Bindslev-Jensen C. Threshold levels in food challenge and specific IgE in patients with egg allergy: is there a relationship? *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(1):196–201.
- [25] Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35(3):268–73.
- [26] Roberts G, Lack G. Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1291–6.
- [27] Niggemann B, Celik-Bilgili S, Ziegert M, Reibel S, Sommerfeld C, Wahn U. Specific IgE levels do not indicate persistence or transience of food allergy in children with atopic dermatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14(2):98–103.
- [28] Ridout S, Matthews S, Gant C, Twiselton R, Dean T, Arshad SH. The diagnosis of Brazil nut allergy using history, skin prick tests, serum-specific immunoglobulin E and food challenges. *Clin Exp Allergy* 2006;36(2):226–32.
- [29] Maloney JM, Rudengren M, Ahlstedt S, Bock SA, Sampson HA. The use of serum-specific IgE measurements for the diagnosis of peanut, tree nut, and seed allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(1):145–51.
- [30] Ando H, Movérare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borres MP, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(3):583–8.
- [31] Miceli Sopo S, Radzik D, Calvani M. The predictive value of specific immunoglobulin E levels for the first diagnosis of cow's milk allergy. A critical analysis of pediatric literature. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18(7):575–82.
- [32] Boyano-Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Martín-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(2):304–9.
- [33] García-Ara MC, Boyano-Martínez MT, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz MF, Martín-Esteban M. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy* 2004;34(6):866–70.
- [34] Rottem M, Shostak D, Foldi S. The predictive value of specific immunoglobulin E on the outcome of milk allergy. *Isr Med Assoc J* 2008;10(12):862–4.

- [35] Ho MH, Wong WH, Heine RG, Hosking CS, Hill DJ, Allen KJ. Early clinical predictors of remission of peanut allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(3):731–6.
- [36] Martorell A, García Ara MC, Plaza AM, Boné J, Nevot S, Echeverria L, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of the development of tolerance in cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008;36(6):325–30.
- [37] Diéguez MC, Cerecedo I, Muriel A, Zamora J, Abraira V, Camacho E, et al. Utility of diagnostic tests in the follow-up of egg-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2009;39(10):1575–84.
- [38] Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(2):387–91.
- [39] Schocker F, Lüttkopf D, Scheurer S, Petersen A, Cisteró-Bahima A, Enrique E, et al. Recombinant lipid transfer protein Cor a 8 from hazelnut: a new tool for in vitro diagnosis of potentially severe hazelnut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(1):141–7.
- [40] Mittag D, Akkerdaas J, Ballmer-Weber BK, Vogel L, Wensing M, Becker WM, et al. Ara h 8, a Bet v 1-homologous allergen from peanut, is a major allergen in patients with combined birch pollen and peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(6):1410–7.
- [41] Pastorello EA, Robino AM. Clinical role of lipid transfer proteins in food allergy. *Mol Nutr Food Res* 2004;48(5):356–62 [Review].
- [42] Astier C, Morisset M, Roitel O, Codreanu F, Jacquenet S, Franck P, et al. Predictive value of skin prick tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(1):250–6.
- [43] Codreanu F, Astier C, Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Carbonnel R, et al. Intérêt diagnostique des IgE spécifiques aux allergènes recombinants d'arachide. 4^e Symposium CICBAA, Alim'Inter. *J Food Drug Allergy* 2007;5:215–6.
- [44] Malandain H, Giroux F, Cano Y. The influence of carbohydrate structures present in common allergen sources on specific IgE results. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39(7):216–20.
- [45] Guilloux L, Morisset M, Codreanu F, Parisot L, Moneret-Vautrin DA. Peanut allergy diagnosis in the context of grass pollen sensitization for 125 patients: roles of peanut and cross-reactive carbohydrate determinants specific IgE. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;149(2):91–7.
- [46] Chatchatee P, Järvinen KM, Bardina L, Beyer K, Sampson HA. Identification of IgE- and IgG-binding epitopes on alpha(s1)-casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(2):379–83.
- [47] Beyer K, Ellman-Grunther L, Järvinen KM, Wood RA, Hourihane J, Sampson HA. Measurement of peptide-specific IgE as an additional tool in identifying patients with clinical reactivity to peanuts. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(1):202–7.
- [48] Järvinen KM, Beyer K, Vila L, Bardina L, Mishoe M, Sampson HA. Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy. *Allergy* 2007;62(7):758–65.
- [49] Järvinen KM, Beyer K, Vila L, Chatchatee P, Busse PJ, Sampson HA. B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(2):293–7.
- [50] Shreffler WG, Beyer K, Chu TH, Burks AW, Sampson HA. Microarray immunoassay: association of clinical history, in vitro IgE function, and heterogeneity of allergenic peanut epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(4):776–82.
- [51] Flinterman AE, Knol EF, Lencer DA, Bardina L, den Hartog Jager CF, Lin J, et al. Peanut epitopes for IgE and IgG4 in peanut-sensitized children in relation to severity of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(3):737–43.
- [52] Cerecedo I, Zamora J, Shreffler WG, Lin J, Bardina L, Dieguez MC, et al. Mapping of the IgE and IgG4 sequential epitopes of milk allergens with a peptide microarray-based immunoassay. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(3):589–94.
- [53] Ott H, Baron JM, Heise R, Ocklenburg C, Stanzel S, Merk HF, et al. Clinical usefulness of microarray-based IgE detection in children with suspected food allergy. *Allergy* 2008;63(11):1521–8.
- [54] Wöhrl S, Vigl K, Zehetmayer S, Hiller R, Jarisch R, Prinz M, et al. The performance of a component-based allergen-microarray in clinical practice. *Allergy* 2006;61(5):633–9.
- [55] Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, Arnoux B, Torres MJ, Blanca M, et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. *Allergy* 2007;62(1):47–52.
- [56] Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya MC, Rodriguez JL, et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001;56(9):862–70.
- [57] Gamboa PM, García-Avilés MC, Urrutia I, Antépara I, Esparza R, Sanz ML. Basophil activation and sulfidoleukotriene production in patients with immediate allergy to betalactam antibiotics and negative skin tests. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14(4):278–83.
- [58] Torres MJ, Padial A, Mayorga C, Fernández T, Sanchez-Sabate E, Cornejo-García JA, et al. The diagnostic interpretation of basophil activation test in immediate allergic reactions to betalactams. *Clin Exp Allergy* 2004;34(11):1768–75.
- [59] Guéant JL, Mata E, Monin B, Moneret-Vautrin DA, Kamel L, Nicolas JP, et al. Evaluation of a new reactive solid phase for radioimmunoassay of serum specific IgE against muscle relaxant drugs. *Allergy* 1991;46:452–8.
- [60] Guilloux L, Ricard-Blum S, Ville G, Motin J. A new radioimmunoassay using a commercially available solid support for the detection of IgE antibodies against muscle relaxants. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:153–9.
- [61] Guilloux L. Allergie et anesthésie. *John libbey Eurotext* 2004;37–42.
- [62] Fisher MM, Baldo BA. Immunoassays in the diagnosis of anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs: the value of morphine for the detection of IgE antibodies in allergic subjects. *Anaesth Intensive Care* 2000;28:167–70.
- [63] Nicaise Roland P, Chollet Martin S, Malzac I, Neukirch C, Gueant JL, Venemalm L, et al. Évaluation d'un nouveau réactif de dosage des IgE pour le diagnostic d'hypersensibilité aux curares. *Rev fr Allergol* 2009;49:316 [Abstract].
- [64] Proton G, Rouzair P, Bienvenu F, Guinand MA, Benoit Y, Bienvenu J. Apport du Cap ammonium quaternaire-morphine dans l'exploration des chocs anaphylactiques aux curares. *Rev fr Allergol* 2009;49:319 [Abstract].
- [65] Porri F, Lemiere C, Birnbaum J, Guilloux L, Lanteaume A, Didelot R, et al. Prevalence of muscle relaxant sensitivity in a general population: implications for a preoperative screening. *Clin Exp Allergy* 1999;29:72–5.
- [66] Florvaag E, Johansson SGO, Öman H, Venemalm L, Degerbeck F, Dybendal T, et al. Prevalence of IgE antibodies to morphine. Relation to the high and low incidences of NMBA anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:437–44.
- [67] Abuaf N, Rajoely B, Ghazouani E, Levy DA, Pecquet C, Chabane H, et al. Validation of a flow cytometric assay detecting in vitro basophil activation for the diagnosis of muscle relaxant allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(2 Pt 1):411–8.
- [68] Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, Mertens CH, De Clerck LS, Stevens WJ. Flow-assisted diagnostic management of anaphylaxis from rocuronium bromide. *Allergy* 2006;61(8):935–9.
- [69] Abuaf N, Rostane H, Rajoely B, Gaouar H, Autegarden JE, Leynadier F, et al. Comparison of two basophil activation markers CD63 and CD203c in the diagnosis of amoxicillin allergy. *Clin Exp Allergy* 2008;38(6):921–8.
- [70] De Week AL, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Sturm G, Bilo MB, et al. ENDA (European Network for Drug Allergy). Diagnosis of immediate-type beta-lactam allergy in vitro by flow-cytometric basophil activation test and sulfidoleukotriene production: a multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19(2):91–109.