



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue générale

Intérêt du dosage des allergènes moléculaires au cours des allergies alimentaires de l'enfant et de l'adolescent

Interest of molecular allergens assays in children and adolescents with food allergies

A. Broué-Chabbert*, A. Juchet, V. Gruzelle

Service de pneumo-allergologie pédiatrique, CHU Toulouse, hôpital des Enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, TSA 70034, 31059 Toulouse cedex 9, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Reçu le 4 février 2020
Accepté le 10 février 2020
Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :
Allergie alimentaire
Pédiatrie
Allergène moléculaire
Biologie

Keywords:
Food allergy
Pediatric
Molecular allergens
Biology

RÉSUMÉ

Après l'histoire clinique et les tests cutanés, les examens biologiques ont une place importante dans l'exploration et la prise en charge d'une allergie alimentaire IgE-médiée. Le dosage des IgE spécifiques vis-à-vis de l'aliment source est indispensable, mais le dosage des allergènes moléculaires, qu'ils soient natifs ou recombinants, complète le diagnostic et aide à évaluer le pronostic de l'allergie alimentaire. L'intérêt de ces dosages fait l'objet d'une revue de la littérature concernant les principales allergies alimentaires de l'enfant que sont le lait, l'œuf, l'arachide et les fruits à coque.

© 2020 Publié par Elsevier Masson SAS.

ABSTRACT

After clinical history and skin prick tests, biological examinations have an important place in the exploration and management of IgE mediated food allergy. The dosage of specific IgE against the source food is essential, but the dosage of molecular allergens, whether native or recombinant, completes the diagnosis and helps to assess the prognosis of food allergy. The value of these dosages is the subject of a literature review on the main child food allergies such as cow's milk, hen's egg, peanuts and nuts.

© 2020 Published by Elsevier Masson SAS.

1. Introduction

Le diagnostic de l'allergie alimentaire (AA) est avant tout clinique. Il repose sur l'existence de signes cliniques corrélés à l'ingestion d'un aliment. Le bilan initial repose sur l'interrogatoire et sur les prick-tests cutanés, réalisés si possible avec l'aliment natif. Les examens biologiques, réalisés sans un second temps, ont cependant une place importante. Le dosage des IgE spécifiques contre l'aliment source est indispensable, pouvant être complété par le dosage des allergènes moléculaires (AM).

Les AM peuvent être dits natifs (extraits et purifiés à partir de la source allergénique) ou recombinants (issus du génie génétique). Ils sont utiles pour aider à différencier une AA d'une simple sen-

sibilisation, pour évaluer la gravité potentielle d'une allergie, pour en évaluer le risque de persistance et pour conduire ou non à la décision de réaliser un test de provocation par voie orale (TPO), qui est l'« étalon or » du diagnostic de l'AA. Le dosage de ces allergènes n'est bien sûr pertinent que dans le cas des allergies IgE-médiées. Les AM ne sont pas disponibles pour tous les aliments.

Actuellement, lors de la prescription d'un bilan biologique, la nomenclature des actes médicaux n'autorise le remboursement que de cinq IgE spécifiques alimentaires dirigées soit vis-à-vis de l'aliment source, soit vis-à-vis d'un AM.

2. Lait

2.1. Généralités

L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) est très fréquente dans les premières années de vie. Elle touche 0,5 à 3,8 % des enfants

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : annebrouechabbert@wanadoo.fr (A. Broué-Chabbert).

dans les pays industrialisés [1]. L'évolution naturelle de l'APLV n'est pas toujours favorable. Environ 50 % des enfants vont guérir de leur allergie à l'âge de 6 ans, et 75 % seront guéris à l'adolescence [2].

La plupart des enfants allergiques sont sensibilisés à plusieurs protéines. Les allergènes majeurs (auxquels sont sensibilisés plus de 50 % des patients) sont les caséines, la bêta-lactoglobuline et l'alpha-lactalbumine [3]. La sérum-albumine bovine est plus rarement en cause dans l'APLV et est plutôt liée à l'allergie au bœuf qui est rare chez l'enfant [4].

Pour confirmer le diagnostic et aider à la décision de TPO, le praticien dispose des dosages d'IgE dirigés contre les allergènes sources et contre les principales protéines allergisantes. Pour les allergènes source : le lait de vache et le lait de vache bouilli. Pour les AM : l'alpha-lactalbumine (nBos d 4), la bêta-lactoglobuline (nBos d 5), la sérum-albumine (nBos d 6) et la caséine (nBos d 8) sont disponibles en unitaires et dans les biopuces ISAC et ALEX.

2.2. Intérêt du dosage des allergènes moléculaires dans l'histoire naturelle de l'APLV

Les enfants ayant une allergie persistante au lait de vache (LV) ont une plus grande diversité épitopique contre les différentes caséines et contre la bêta-globuline par rapport aux enfants qui guérissent de leur allergie [5]. Ils font également des réactions plus sévères lors des TPO.

Les recommandations de l'EEACI en 2016 [6] concernant les taux décisionnels d'IgE vis-à-vis du LV et de la caséine permettant la réalisation des TPO au lait cru et cuit sont indiquées dans les Tableaux 1 et 2.

Mais ces recommandations semblent un peu frileuses au regard des valeurs prédictives négatives et positives retrouvées dans l'étude de Caubert portant sur 225 enfants ayant une APLV, et présentées dans le Tableau 3 [7].

2.3. Prise en charge pratique

Un taux d'IgE vis-à-vis de la caséine > à 20 kU/l indique un fort risque de réactivité au lait cuit, mais il s'agit dans ces études d'une

Tableau 1
Taux pour la réalisation de TPO au LV cru selon l'EEACI.

Taux d'IgE LV	CAT pour le TPO lait cru
> 15 kU/l après 1 an, > 5 kU/l avant 1 an < 5 kU/l	Pas de TPO car VPP > 95 % TPO à faire car < 50 % VPP

Tableau 2
Taux décisionnels pour la réalisation de TPO au LV cuit selon l'EEACI.

Taux d'IgE LV	CAT pour le TPO lait cuit
> 24,5 kU/l < 9,87	Pas de TPO, car VPP > 95 % TPO à faire car VPN > 90 %
Taux d'IgE caséine > 10 kU/l < 5 kU/l	CAT pour le TPO au lait cuit Pas de TPO car VPP > 95 % TPO à faire car VPP < à 50 %

Tableau 3
Taux décisionnels pour la réalisation d'un TPO au lait cuit selon Caubert [7].

IgE LV (kU/l)	VPN du TPO lait cuit	VPP du TPO lait cuit
1,21	94 %	33 %
9,97	86 %	60 %
24,5	78 %	69 %
IgE caséine (kU/l)	VPN du TPO lait cuit	VPP du TPO lait cuit
0,94	96 %	34 %
4,95	89 %	54 %
20,2	78 %	69 %

quantité importante de lait cuit sous forme de gaufre ou de muffin (80 ml de dose cumulée).

Dans notre expérience, des quantités plus faibles de lait cuit sous forme de petit beurre (5 ml) peuvent être tolérées chez 70 % d'une population de 64 enfants ayant des IgE moyennes au LV à 48 kU/l et à la caséine à 42 kU/l [8]. Globalement, dès que les enfants ont des IgE vis-à-vis du LV > à 10 kU/l ou vis-à-vis de la caséine > 5 kU/l, un TPO au lait cuit va leur être proposé en première intention. Lorsque les IgE sont inférieures à ces valeurs, le TPO au lait cru peut être proposé directement.

3. Arachide (*Arachis hypogaea*)

3.1. Généralités

C'est une AA fréquente, sévère et potentielle mortelle [9] dont la symptomatologie clinique peut être très variable. Cette allergie peut apparaître précocement dans la vie et peut le plus souvent persister tout au long de celle-ci. Seuls 20 % des patients sont susceptibles d'en guérir. Seize allergènes ont été décrits pour l'arachide mais seulement six sont dosables en pratique médicale courante : des protéines de stockage que sont Ara h 1 (globuline 7S), Ara h 2 (albumine 2S), Ara h 3 (globuline 11S), Ara h 6 (albumine 2S), et deux autres protéines ayant une allergénicité croisée avec les pollens : Ara h 8 (protéine PR10) et Ara h 9 (LTP).

3.2. Intérêt du dosage des allergènes moléculaires

Pour Nicolaou [10], la présence d'IgE dirigées contre l'AM Ara h 2 est prédictive d'une réaction allergique. Cela est aussi rapporté par Bienvenu [11] pour qui la positivité d'Ara h 2 est corrélée à l'existence d'une réaction allergique. Cela est retrouvé dans d'autres études provenant de populations européennes, asiatiques ou nord-américaines [12-14].

La recherche d'un seuil de positivité prédictif d'une réaction allergique a été étudié. Pour Nicolaou [15], le seuil de 0,35 kU/L par la technique ImmunoCAP Phadia permet d'obtenir une sensibilité de 100 % et une spécificité de 96,1 %. Codreanu et col [16] abaissent ce seuil à 0,23 kU/l avec une sensibilité de 93 % et une spécificité de 96 %. Une méta-analyse propose aussi cette valeur seuil de 0,35 kU/L dans le diagnostic d'une allergie objective à l'arachide pour les populations pédiatriques avec une sensibilité de 83,3 % [95 % CI 75,6, 88,9] et une spécificité de 83,6 % [95 % CI 77,4-88,4] [17].

La positivité conjointe d'Ara h 1, Ara h 2 et Ara h 3 est un critère de gravité de la réaction allergique à l'ingestion de cet aliment ; ainsi on pourrait éviter un TPO si ces 3 AM sont positifs [18].

En ce qui concerne Ara h 6, il s'agit aussi d'une albumine 2S dont le rôle dans les réactions allergiques est décrit et qui serait important aussi bien dans la sévérité que dans la persistance de l'allergie [19].

La positivité isolée d'Ara h 8 est un élément rassurant car cette PR10 n'est pas corrélée à un risque de réaction allergique grave. Il s'agit le plus souvent de patients polliniques, ayant une allergie aux pollens de bouleau et un syndrome oral à l'ingestion de fruits de la famille des rosacées ou de noisette. La sensibilisation est le plus souvent asymptomatique ou bénigne. En effet cette protéine étant sensible à la chaleur, elle est détruite par la cuisson des cacahuètes.

La positivité isolée du dosage de la LTP de l'arachide Ara h 9 est une situation retrouvée principalement chez des patients originaires du pourtour méditerranéen, sensibilisés aux LTP de pêche [20]. Ces allergies sont potentiellement sévères mais cela ne doit pas empêcher la réalisation d'un TPO s'il n'y a pas de signes cliniques à l'ingestion d'autres fruits. Pour Moverare [21], la présence d'IgE contre la LTP de l'arachide n'est pas associée à des symptômes

sévères. Il existe d'autres LTP non spécifiques qui ne sont pas accessibles au dosage.

Le dosage des oléosines (défensines) n'est pas disponible mais leur positivité pourrait être corrélée à une AA sévère [22]. Ara h 15, qui est une oléosine, est présente uniquement dans la biopuce Alex.

3.3. Prise en charge pratique

La réalisation d'un TPO à l'arachide en vue de rechercher une guérison ou une simple sensibilisation pourra être décidé en fonction du profil allergénique. Si le dosage des IgE spécifiques envers Ara h 2 est positif ou bien s'il y a une positivité envers plusieurs protéines de stockage, le TPO sera le plus probablement positif.

La positivité seule d'Ara h 8 sera rassurante et le TPO aura une forte probabilité d'être négatif et de permettre la réintroduction de cet aliment.

4. Fruits à coque

4.1. Noisette (*Corylus avellana*)

C'est un aliment dont l'allergénicité varie entre la forme crue et la forme grillée. Si 14 allergènes ont été décrits, seuls quatre AM sont disponibles actuellement : Cor a 1 (PR10), Cor a 8 (LTP), Cor a 9 (globuline 11S) et Cor a 14 (albumine 2S). Il est à noter que Cor a 11 (globuline 7S) n'est pas disponible en dosage unitaire mais est présent dans la biopuce Alex [23].

En cas d'AA avec la forme crue uniquement on suspecte une allergie à la PR10 de la noisette et l'on pourra proposer alors un TPO à la forme grillée pour améliorer la qualité de vie des patients. Si le patient est allergique à la forme crue et grillée on peut suspecter une allergie à une LTP ou bien à une des protéines de stockage. La positivité de Cora9 et cora14 est liée le plus souvent à la présence de signes objectifs au TPO en double aveugle à la noisette [24].

4.2. Anacardiées

Le dosage des AM est aussi intéressant dans le cas de l'allergie aux anacardiées (noix de cajou et pistache). Le dosage des IgE Ana o 3 est prédictif d'une réaction allergique [25], voire d'une allergie très sévère [26].

Divers AM de la pistache sont mesurables dans la biopuce Alex : rPis v 1 (albumine 2S), nPis v 2 (globuline 11S), nPis v 3 (globuline 7/8S). Ce sont toutes des protéines de stockage.

5. Œuf

5.1. Généralités

L'AA à l'œuf est très fréquente dans le monde avec une prévalence variable de 0,4 à 2 % des enfants en fonction des pays et de l'âge [27-29]. Comme pour le lait, les enfants allergiques à l'œuf peuvent acquérir la tolérance avec l'âge [30]. Bien que la majorité des patients allergiques au blanc d'œuf soient aussi sensibilisés au jaune d'œuf, le blanc d'œuf est plus allergisant que le jaune d'œuf [31].

L'ovalbumine est la protéine la plus abondante du blanc d'œuf (54 % des protéines du blanc d'œuf), mais elle est peu allergisante car elle contient des épitopes conformationnels et elle est facilement détruite par la digestion et la chaleur. L'ovomucoïde ne représente que 11 % des protéines du blanc d'œuf, mais c'est un allergène majeur car elle contient des épitopes séquentiels, est thermostable et résiste à la digestion par les protéases [32].

Il est utile de connaître à la fois les taux d'IgE vis-à-vis du BO et de l'ovomucoïde pour décider de la réalisation d'un TPO à l'œuf cuisiné, à l'œuf cuit ou à l'œuf cru.

Pour confirmer le diagnostic et aider à la décision du TPO, le praticien dispose des dosages d'IgE dirigées contre les allergènes sources et contre les principales protéines allergisantes. Pour les allergènes source : blanc d'œuf (f1), jaune d'œuf (f75), œuf entier (f245). Pour les AM : ovomucoïde (nGal d 1), ovalbumine (nGal d 2), conalbumine (nGal d 3), lysozyme (nGal d 4) disponibles en unitaire et dans la puce ISAC. La livetine (nGal d 5) n'est présente que dans la puce ISAC.

5.2. Intérêt du dosage des allergènes moléculaires dans l'histoire naturelle de l'allergie à l'œuf

Les sujets tolérants au blanc d'œuf cuit ont des taux plus bas d'IgE vis-à-vis du blanc d'œuf, de l'ovomucoïde, de l'ovalbumine et des taux d'IgE/IgG4 plus bas pour l'ovomucoïde et l'ovalbumine que les sujets intolérants [33].

Les seuils recommandés pour pratiquer des TPO à l'œuf cuisiné par l'équipe New-Yorkaise de Sampson [34] sont les suivants : IgE BO > 7 kU/l si plus de deux ans et > 2 kU/l si moins de 2 ans. Si les taux sont inférieurs, on peut directement réaliser un TPO à l'œuf pur. Si les IgE au BO sont supérieures à 50 kU/l, il vaut mieux continuer à éviter l'œuf sous toutes ses formes et réévaluer l'enfant 6 à 12 mois après.

L'équipe d'Ando [35] au Japon s'est intéressée aux taux d'IgE vis-à-vis de l'ovomucoïde pour le diagnostic d'allergie à l'œuf cuisiné. Lorsque les IgE sont $\geq 10,8$ kU/l, il y a 95 % de risque de réaction à l'œuf cuisiné. Lorsqu'elles sont $\leq 1,2$ kU/l, il y a 95 % de chance de tolérer l'œuf cuisiné.

La même équipe japonaise a étudié les valeurs d'IgE au blanc d'œuf pour le diagnostic d'allergie à l'œuf cru. Lorsque les IgE à l'œuf sont $\geq 7,4$ kU/l, il y a 95 % de risque de réaction à l'œuf cru. Lorsqu'elles sont $\leq 0,6$ kU/l, il y a 95 % de chance de tolérer l'œuf cru.

Les résultats sont variables en fonction des études car cela dépend de la façon dont l'aliment est cuit et des populations testées.

5.3. Prise en charge pratique

Le praticien va dans un premier temps s'aider des dosages d'IgE vis-à-vis de l'allergène source. Lorsque les IgE vis-à-vis du blanc d'œuf sont > 7 kU/l après 2 ans ou > 2 kU/l avant deux ans, un TPO à l'œuf cuisiné va être réalisé en première intention. Lorsque les taux d'IgE vis-à-vis du blanc d'œuf sont inférieurs à ces valeurs, un TPO à l'œuf entier cuit va être directement réalisé. Si les taux d'IgE vis-à-vis du blanc d'œuf sont inférieurs à 0,6 kU/l, un TPO à l'œuf cru peut être réalisé en première intention.

Le dosage d'ovomucoïde va aider le praticien pour évaluer la potentielle tolérance de l'œuf cuisiné, ce qui est finalement la forme d'ingestion la plus fréquente de l'œuf et celle dont l'introduction chez l'enfant va permettre d'améliorer sa qualité de vie.

6. Galactose-alpha-1,3-galactose (α -Gal)

L'allergie à l' α -Gal est une allergie IgE-médiée à un sucre dont les signes peuvent être retardés de 3 à 6 heures après l'ingestion de viande de mammifère (porc, bœuf). Cette allergie est rare chez l'enfant, mais ne serait pas exceptionnelle dans les régions où les piqûres de tiques sont fréquentes [36]. Il existe un dosage, o215, avec une valeur seuil de 5,5 kU/l correspondant à un risque de 95 % d'avoir une allergie à la viande [37]. Il faut y penser, y compris en pédiatrie, chez des patients ayant présenté des réactions allergiques voir anaphylactiques inexplicables, en particulier à distance d'un repas.

Les patients allergiques à l' α -Gal pourraient aussi réagir aux gélatines contenues dans les solutions de remplissage [38].

Des réactions atypiques liées aux produits laitiers ont pu être mises en relation avec la présence d' α -Gal [39]. Cet allergène pourrait être retrouvé dans la crème de lait épaisse à une concentration de 1,4 μ g d' α -Gal/g, alors qu'il est indétectable dans le lait pour un seuil de détection à 0,01 μ g [38].

7. Les puces multi allergéniques

Des biopuces multi-allergéniques sont actuellement disponibles en France mais aucun remboursement n'est prévu par la nomenclature de la sécurité sociale. Ces examens sont donc à réserver pour les patients les plus sévères ou multi-allergiques. Ils peuvent aider aussi à la compréhension de réactions allergiques alimentaires non expliquées. Mais leur négativité n'élimine pas entièrement la responsabilité d'un allergène alimentaire non inclus dans la composition de ces puces.

L'ImmunoCap Isac [40] a été modifié récemment. Il contient 112 AM recombinants ou natifs issus de 48 sources allergéniques alimentaires ou respiratoires. L'unité de référence de cette biopuce est l'unité ISU (ISAC *Standardized Units*) qui ne permet pas une comparaison avec le dosage unitaire des IgE spécifiques.

La puce Alex [23] est composée de 224 références, comportant à la fois des allergènes sources et des AM. Elle contient de nombreux allergènes sources tels que des légumineuses, de nombreuses céréales, des viandes, ainsi que certains AM intéressants non disponibles en dosage unitaire, tels que Cor a 11 pour la noisette, ou Ana o 3 pour la noix de Cajou.

8. Conclusion

Les allergènes moléculaires sont des compléments indispensables dans certaines allergies alimentaires pour aider au diagnostic et à la décision thérapeutique. Cependant, ils ne peuvent remplacer les prick-tests cutanés et le dosage des IgE spécifiques vis-à-vis de l'allergène source. La réalisation dans les cas de poly-allergie alimentaire d'une bio- puce permettra de nombreux dosages et d'éclaircir certaines situations complexes avec notamment des allergies croisées pollens/aliments.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Skripak J, Matsui E, Mudd K. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(5):1172-7.
- [2] Wood R, Sicherer S, Vickery B. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(3):805-12.
- [3] Fiocchi A, Dahdah L, Albarini M, Martelli A. Cow's milk allergy in children and adults. *Chem Immunol Allergy* 2015;101:114-23.
- [4] Restani P, Ballabio C, Tripodi S, Fiocchi A. Meat allergy. *Curr Opin Allergy Immunol* 2009;9:265-9.
- [5] Ahrens B, Lopes de Oliveira LC, Grabenhenrich L. Individual cow's milk allergens as prognostic markers for tolerance development? *Clin Exp Allergy* 2012;42:1630-7.
- [6] Nowak-Węgrzyn A, Muraro A. Cow's Milk Allergy. *EEACI Molecular Allergology User's Guide* 2016:157-65.
- [7] Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A, Moshier E, Godbold J, Wang J, Sampson HA. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:222-4.
- [8] Gruzelle V, Juchet A, Martin-Blondel A, Michelet M, Chabbert-Broue A, Didier A. Benefits of baked milk oral immunotherapy in French children with cow's milk allergy. *Pediatric Allergy and Immunology* 2020, in press.
- [9] Bock SA, Munoz-Forlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reaction to food. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191-3.
- [10] Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, Sampson A, Winell H, Kerry G, et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and dif-

ferentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(1):191-7, e1-13.

- [11] Bienvenu J, Rouzair P, Bienvenu F. Les allergènes moléculaires: évolution ou révolution dans le diagnostic de l'allergie? *Rev Fr Allergologie* 2011;51:186-91.
- [12] Van Veen LN, Heron M, Batstra M, Van Haard P, De Groot H. The diagnostic value of component-resolved diagnostics in peanut allergy in children attending a regional paediatric allergology clinic. *BMC pediatrics* 2016;16:74.
- [13] Beyer K, Grabenhenrich L, Hartl M, Beder A, Kalb B, Ziegert M, et al. Predictive values of component-specific Ig E for outcome of peanut and hazelnut food challenges in children. *Allergy* 2015;70(1):90-8.
- [14] Suratannon N, Ngamphaiboon J, Wongpiyabovorn J. Component-resolved diagnostics for the evaluation of peanut allergy in a low prevalence area. *Pediatric Allergy and Immunology* 2013;24:665-70.
- [15] Nicolaou N, Murray C, Belgrave D, Poorafshar M, Simpson A, Custovi A. Quantification of specific IgE to whole peanut extract and peanut components in prediction of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:684-6.
- [16] Codreanu F, Collignon O, Roitel O, Thouvenot B, Sauvage C, Vilain A-C, et al. A novel immunoassay using recombinant allergens simplifies peanut allergy diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;154:216-26.
- [17] Nilsson C, Berthold M, Mascialino B, Orme M, Sjölander S, Hamilton R. Accuracy of component-resolved diagnostics in peanut allergy: systematic literature review and meta-analysis *Ped. Allergy and Immunol* doi: 10.1111/PAI.13201.
- [18] Shreffler WG, Beyer K, Chu THT, Burks W, Sampson H. Microarray immunoassay: association of clinical history, in vitro IgE function, and heterogeneity of allergenic peanut epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:776-82.
- [19] Agabriel C, Ghazouani O, Birnbaum J, Liabeuf V, Porri F, Gouitaa M, et al. Ara h 2 and Ara h 6 sensitization predicts peanut allergy in Mediterranean pediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;25:662-7.
- [20] Krause S, Reese G, Rando S, Zennaro D, Quarantino D, Palazzo P, et al. Lipid transfer protein (Arah 9) as a new peanut allergen relevant for a Mediterranean allergic population. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(4):771-8.
- [21] Moverare R, Ahlstedt S, Bengtsson U, Borres MP, van Hage M, Poorafshar M, et al. Evaluation of IgE antibodies to recombinant peanut allergens in patients with reported reactions to peanut. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156(3):282-90.
- [22] Petersen A, Kull S, Rennert S, Becker WM, Krause S, Ernst M, et al. Peanut defensins: Novel allergens isolated from lipophilic peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1295-301.
- [23] https://www.macroarraydx.com/downloads/alex2_allergen_list_en.pdf.
- [24] Laury JN, Lars M, Zuidmeer-Jongejan L, Lidholm J, Andersson K, Akkerdaas JH, et al. 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;132:393-9.
- [25] Lange L, Lasota L, Finger A, Vlajnic D, Busing S, Meister J, et al. Ana o 3-specific IgE is a good predictor for clinically relevant cashew allergy in children. *Allergy* 2017;72:598-603.
- [26] Blazowski L, Majak P, Kurzawa R, Kuna P, Jerzynska J. Food allergy endotype with high risk of severe anaphylaxis in children-monosensitization to cashew 2S albumin Ana O 3. *Allergy* 2019;74(10):1945-55.
- [27] Gupta RS, Springston EE, Warrier MR. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics* 2011;128(1):e9-17.
- [28] Peters RL, Koplin JJ, Gurrin LC. The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow up. *JACI* 2017;140:145-53.
- [29] Xepapadaki P, Fiocchi A, Grabenhenrich L. Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life-the EuroPrevall birth cohort study. *Allergy* 2019;71:350-7.
- [30] Ohtani K, Sato S, Syukuya A. Natural History of immediate-type hen's egg allergy in Japanese Children. *Allergology International* 2016;65:153-7.
- [31] Horino S, Kitazawa H, Satou T, Miura K. Hyperresponsiveness to boiled Egg Yolk in Early Life leads to prolonged Egg Allergy. *Allergy. Asthma and Immunol Res* 2019;11(3):433-7.
- [32] Benhamou AH, Caubet JC, Eigenmann PA. State of the art and new horizons in the diagnosis and management of egg allergy. *Allergy* 2010;65(3):283-9.
- [33] Tomicic S, Norman G, Falth-Magnusson K. High level of IgG4 antibodies to foods during infancy are associated with tolerance to corresponding foods later in infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:35-41.
- [34] Leonard S, Sampson H, Sicherer S, Noone S, Moshier E, Godbold J, et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:473-80.
- [35] Ando H, Moverare R, Kondo Y. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:583-8.
- [36] Kennedy JL, Stallings AP, Platts-Mills TA, Oliveira WA, Workman L, James HR, et al. Galactose-alpha-1,3-galactose and delayed anaphylaxis, angioedema, and urticaria in children. *Pediatrics* 2013;131(5):e1545-52.
- [37] Mabelane T, Basera W, Botha M, Facey Thomas H, Ramjith J, Levin ME. Predictive values of alpha-gal IgE levels and alpha-gal IgE: Total IgE ratio and oral food challenge-proven meat allergy in a population with a high prevalence of reported red meat allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;00:1-9.
- [38] Mullins RJ, James H, Platts-Mills T, Commins S. Relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose- α -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1334-42.
- [39] Steinke JW, Thomas AE, Platts-Mills T, Commins SP. The alpha-gal story: Lessons learned from connecting the dots. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:589-96.
- [40] thermoscientific.com/phadia.