

L'allergie au latex : symptômes et indications thérapeutiques

F. LEYNADIER, N. MOUNEDJI, C. PECQUET, M.H. CHABANE, D.A. LEVY

RÉSUMÉ

Environ 1 p. cent de la population générale, 10 p. cent du personnel médical et paramédical des salles d'opération ou de réanimation et de 30 à plus de 50 p. cent des enfants multi-opérés ont une allergie immédiate aux protéines du latex d'*Hevea brasiliensis* (PLN) : urticaire de contact, angio-œdème, conjonctivite, rhinite et asthme en sont les symptômes habituels. Plus rarement il s'agit d'un choc anaphylactique notamment peropératoire. Le diagnostic de l'allergie aux PLN repose sur l'histoire clinique, les tests cutanés à lecture immédiate avec un ou mieux deux extraits de PLN et le dosage des IgE spécifiques. Parfois un test de provocation à l'aide d'un gant est nécessaire dans des dermites atypiques des mains. Une sensibilisation cutanée à l'avocat, la banane, la papaye, la châtaigne et le kiwi est fréquente (environ 40 à 65 % des cas) chez les sujets allergiques aux PLN, qu'ils soient ou non atopiques. Chez les sujets sans atopie, les allergies à d'autres aliments sont beaucoup plus rares que chez des atopiques sans allergie aux PLN. Le rôle d'épitopes ou de profilines communs aux PLN et à certains aliments est vraisemblable. Des IgE spécifiques pouvant reconnaître près de 60 protéines des 240 PLN, l'allergie croisée avec les aliments et la définition d'allergènes majeurs des PLN (hévéine ou facteur d'élongation du caoutchouc surtout) demeurent l'objet de controverse. L'éviction définitive des PLN dans l'environnement de l'allergique demeure la seule thérapeutique efficace, lorsqu'il s'agit d'une pathologie professionnelle, en raison des risques d'aggravation de la sensibilisation. Un essai contrôlé d'immunothérapie spécifique aux PLN contre placebo est en cours. Seule l'utilisation de gants chirurgicaux et d'examen sans PLN permettra de ralentir la véritable épidémie actuelle dont les conséquences économiques deviendront évidentes d'ici quelques années.

MOTS-CLÉS : Latex – Choc anaphylactique – Chirurgie – Allergie alimentaire.

SUMMARY

Latex allergy : symptoms and indications for treatment. – Approximately 1 per cent of the general population, 10 per cent of medical and paramedical personnel in operating rooms or intensive care units and 30 to more than 50 per cent of multi-operated children present an immediate allergy to *Hevea brasiliensis* latex proteins (NLP) : usually presenting in the form of contact urticaria, angioneurotic oedema, conjunctivitis, rhinitis and asthma, or more rarely anaphylactic shock, particularly intraoperative. The diagnosis of NLP allergy is based on the clinical history, immediate skin tests with one or preferably two NLP extracts and specific IgE assay. A provocation test using a glove is sometimes necessary in atypical dermatitis of the hands. Cutaneous sensitisation to the avocado, banana, papaya, chestnut and kiwi fruit is frequent (approximately 40 to 65 % of cases) in subjects allergic to NLP, whether or not they are atopic. In nonatopic subjects, allergies to other foods are much rarer than in atopic subjects without NLP allergy. The role of epitopes or profilins common to NLP and to certain foods is likely. As specific IgE is able to recognize almost 60 of the 240 NLP proteins, cross-allergy with foods and the definition of major NLP allergens (especially hevein or rubber elongation factor) are still controversial. Permanent elimination of NLP from the allergic subject's environment remains the only effective treatment, in the case of occupational disease, because of the risk of deterioration of the sensitisation. A placebo-controlled trial of specific immunotherapy to NLP is underway. Only the use of surgical gloves and examination gloves not containing NLP will be able to slow the current epidemic whose economic consequences will become obvious over the next few years.

KEY-WORDS : Latex – Anaphylactic Shock – Surgery – Food allergy.

Service de Médecine Interne - Centre d'Allergie, Hôpital Rothschild, 33 boulevard de Picpus, 75571 PARIS Cedex 12.

Tirés à part : Pr F. Leynadier (adresse ci-dessus).

Reçu le 28 janvier 1997.

LEYNADIER F., MOUNEDJI N., PECQUET C., CHABANE M.H., LEVY D.A. – L'allergie au latex : symptômes et indications thérapeutiques. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, **37** (5), 556-561.

INTRODUCTION

Le premier cas d'allergie immédiate aux protéines de latex naturel (PLN) de l'*Hevea brasiliensis* fut rapporté par un auteur allemand dès 1927 : la malade avait des épisodes récidivants d'urticaire et d'œdème de Quincke après mise en place d'une prothèse dentaire en latex, manifestations qui disparaissaient après suppression de cette prothèse pour s'aggraver lors d'une épreuve de provocation avec ce même matériel [30].

Les deux premiers cas d'anaphylaxie per opératoire aux PLN sont signalés en 1984 et 5 nouveaux le sont en 1988 [in 36]. En 10 ans, cette pathologie allergique, devenue un véritable problème de santé publique, a conduit à plus de 500 publications et/ou communications : lors de la réunion de l'Académie Américaine d'Allergie en 1996, 42 posters étaient consacrés au latex naturel !

L'allergie aux PLN affecte entre 1 et 6,5 p. cent de la population générale, selon les moyens diagnostiques utilisés : par exemple la recherche d'IgE spécifiques dans le sérum de donneurs de sang s'avère positive dans 6,5 p. cent des cas [25], ce qui paraît excessif (manque de spécificité) et ne correspond pas aux pourcentages obtenus dans les enquêtes basées sur des tests cutanés [13] qui, à l'inverse, manquent sans doute de sensibilité. Ce dernier paramètre dépend, en effet, de l'extrait utilisé. Ainsi, des tests cutanés à l'aide de 4 extraits commercialisés mais non standardisés, chez 42 malades allergiques aux PLN, montraient de 5 à 16 p. cent de faux négatifs selon l'extrait [7].

Quoiqu'il en soit, il est évident que certains groupes sont particulièrement concernés, qu'il s'agisse du personnel médical et paramédical [42], de femmes de ménage [32], d'enfants multi-opérés, notamment spina bifida [16] et malformation urétéro-vésicale, d'employés de fabrication d'objets en latex et, de façon générale, de sujets exposés fréquemment au contact avec ces objets et surtout avec des gants d'examen, de chirurgie ou de ménage [8, 28].

L'atopie accroît les risques de sensibilisation puisque, à exposition à peu près identique aux PLN, 36,4 p. cent des atopiques y sont allergiques contre 9,4 p. cent seulement des sujets non atopiques [21]. Le rôle favorisant d'une dermite des mains, parfois associée, a aussi été évoqué [33].

Ces données épidémiologiques méritent d'être connues dans la stratégie du dépistage, notamment préopératoire, et surtout dans celle de la prévention primaire afin de mettre un terme à la croissance inquiétante de cette sensibilisation. La présence dans l'atmosphère des villes de PLN sur les micro-particules de pneu, en fait pauvres en PLN, [43] ou la vente, dans les grandes surfaces, de gants sans doute très riches en PLN

représentent autant de risques potentiels de sensibilisation.

Nous envisagerons successivement : – les aspects cliniques, – la conduite pratique du diagnostic, – les pathologies associées, notamment dermite de contact des mains, – atopie et allergie alimentaire, – les éléments physiopathologiques qui conduisent à la sensibilisation et enfin les mesures thérapeutiques.

LES ASPECTS CLINIQUES

Prurit, urticaire et angio-œdème

En général, le prurit, l'urticaire et/ou l'angio-œdème de contact représentent les premiers symptômes. Le délai qui s'écoule entre le contact et ces symptômes dépend de la quantité de PLN de l'objet (gant, ballon de baudruche) mais aussi du degré de sensibilisation du sujet [12]. Souvent le diagnostic fait par le patient, et hélas trop souvent aussi par le médecin, est celui d'allergie au « talc » alors que l'agent glissant est de la poudre d'amidon de maïs et non du talc, et qu'il est surchargé de PLN. Lorsque le contact n'est qu'intermittent et que l'emploi de gants en latex naturel n'est pas indispensable pour des raisons professionnelles, cet incident est souvent oublié et n'est pas signalé par le sujet, jusqu'au choc anaphylactique survenant lors d'une intervention chirurgicale, si l'interrogatoire préopératoire avait été trop superficiel [8, 42].

Les accidents allergiques sévères aux préservatifs en latex naturel sont exceptionnels [10, 11] même si la plupart contiennent des PLN, comme le montrent des tests cutanés. En revanche, prurit et/ou œdème local, voire urticaire à distance, sont plus fréquents, 24 p. cent sur une série de 29 finlandaises allergiques aux gants en latex naturel (in 36) et plus de 70 p. cent dans notre série personnelle de 62 allergiques utilisant des préservatifs et questionnées par voie postale (résultats non publiés). La commercialisation récente de préservatifs appauvris en PLN permettra sans doute de réduire significativement ce pourcentage.

La rhinite, la conjonctivite et l'asthme

Lorsqu'il s'agit de gants en latex naturel, souvent une rhinite, une conjonctivite voire un œdème péri-orbitaire impressionnant s'associent aux signes cutanés, traduisant probablement une aggravation de la sensibilisation. Parfois ces manifestations sont curieusement isolées alors que les signes cutanés restent très modérés voire absents

lors du port des gants. Cette situation est en revanche fréquente chez les malades travaillant dans une atmosphère riche en PLN (salle d'opération, réanimation, etc.) même s'ils n'utilisent pas eux-mêmes de gants en latex naturel [17]. A un degré de plus, apparaît un asthme ayant les caractéristiques bien connues du déclenchement professionnel [38]. Parfois c'est même un véritable choc anaphylactique d'apparition progressive chez une panseuse. On doit systématiquement envisager la responsabilité du latex devant toute manifestation respiratoire ou anaphylactique survenant en salle d'opération, en cabinet dentaire, en laboratoire d'analyses, etc. Cette pathologie professionnelle est de fréquence croissante et oblige au changement de poste de travail avec toutes les conséquences désastreuses au plan humain et économique [34].

En pratique, ce risque conduit de plus en plus de médecins du travail à interdire aux atopiques l'entrée dans des écoles d'infirmières. Enfin, l'allergie (urticaire, rhinite, asthme) aux PLN est reconnue comme maladie professionnelle.

Le choc anaphylactique

Cette complication grave s'observe surtout lors des interventions chirurgicales et tout particulièrement en obstétrique lors de l'accouchement par césarienne. Dans sa forme habituelle, 5 à 10 minutes après l'injection d'oxytocine, apparaît une urticaire généralisée puis un bronchospasme suivi d'une baisse tensionnelle nécessitant très souvent un traitement par adrénaline. Le rôle favorisant de l'oxytocine est évident : la contraction utérine qu'elle provoque chasse brutalement les PLN contaminant le site opératoire et la filière vaginale.

De façon générale, toute intervention représente un risque potentiellement mortel chez les allergiques au latex : les sondes diverses, urinaires en particulier, les gants, les tubulures de perfusion, etc., sont autant de sources de PLN [36]. L'anaphylaxie au latex menace tout particulièrement les enfants multi-opérés, qu'il s'agisse de spina bifida, de manifestations génito-urinaires complexes, de chirurgie orthopédique répétée, etc.. Il est vraisemblable aussi que les enfants longuement ou souvent hospitalisés en dehors même d'actes chirurgicaux mais en contact répété avec des gants d'examen représentent une population à risque. En outre, l'interrogatoire retrouve bien moins souvent chez l'enfant la notion d'un incident antérieur avec les PLN qui se résume parfois à un œdème des lèvres et une urticaire du visage lors du gonflement de ballons de baudruche.

Des chocs anaphylactiques aux PLN, en dehors des interventions chirurgicales, ont été rapportés

dans bien d'autres circonstances [42]. Un exemple instructif doit être rappelé : il s'agit de chocs mortels survenant lors de lavements barytés à l'aide de ballonnets gonflables en latex naturel et rapportés dans la grande presse aux USA, semant une certaine panique dans la population et conduisant la Food and Drug Administration (FDA) à imposer des normes rigoureuses pour les objets en latex, normes en partie reprises à l'échelon européen.

LA CONDUITE DU DIAGNOSTIC

L'interrogatoire demeure l'élément fondamental, car souvent les malades n'ont pas eux-mêmes établi leur diagnostic et attribuent les symptômes à toute autre chose, par exemple au talc !

Des prick-tests sont aujourd'hui plus fiables [8, 12] mais aucun extrait commercialisé, même s'il est standardisé, ne possède une sensibilité de 100 p. cent. L'utilisation simultanée de 2 extraits différents est de pratique courante en France.

Le dosage des IgE spécifiques mérite d'être toujours effectué : les mesures définitives d'éviction qui peuvent découler du diagnostic sont trop graves et astreignantes pour qu'on puisse, comme on l'observe parfois, conclure à une allergie aux PLN simplement sur la notion d'une allergie alimentaire à un fruit exotique et des tests cutanés vaguement positifs voire négatifs ! La sensibilité et la spécificité des résultats des IgE ont été clairement améliorées au cours de ces 5 dernières années [4, 23, 25]. Néanmoins la présence d'IgE spécifiques n'est pas toujours associée à des manifestations cliniques [28].

Les autres techniques biologiques n'ont pas fait la preuve de leur intérêt, qu'il s'agisse de la libération d'histamine, du test de transformation lymphoblastique ou de la libération des leucotriènes par les basophiles.

En revanche un test de provocation cutanée à l'aide d'un gant en vinyl et d'un gant en latex naturel connu pour être riche en PLN, s'avère utile, notamment chez les malades ayant un dermographisme ou une irritation plus ou moins chroniques des mains provoquées par les gants. On commence par un doigt de gant, puis 15 minutes plus tard on fait porter le gant entier, sous surveillance [36].

Certaines dermites des mains nécessitent une investigation par des patch-tests à l'aide des batteries standards et caoutchouc au moins, mais aussi aux PLN elles-mêmes parfois responsables d'un eczéma de contact [14].

PATHOLOGIES ASSOCIÉES

Dermite des mains

Au moins un tiers du personnel médical et paramédical travaillant en salle d'opération ou en chirurgie dentaire présente des manifestations cutanées des mains, qu'il s'agisse d'urticaire, d'eczéma de contact ou d'irritation non spécifique [36, 40]. Dans un service de dermato-allergologie, sur 44 patients ayant une allergie immédiate aux PLN, 77 % ont une atopie et 82 p. cent un eczéma de contact, surtout au nickel, au glutaraldéhyde, au quaternium 15 et au caoutchouc [33].

Le port d'un gant poudré en latex, 6 h par jour durant 14 jours chez 37 volontaires indemnes d'atopie et d'eczéma entraîne une dermite dans 16 p. cent des cas, celle-ci n'apparaissant pas si la main était protégée par un gant en coton [27]. L'irritation cutanée due au gant, aggravée sans doute par le lavage fréquent des mains avec des détergents, diminue la protection naturelle de la peau (effet barrière) favorisant une éventuelle sensibilisation dans le système IgE. Cependant la voie transcutanée paraît plutôt favoriser la prolifération des TH1 comme en témoignent les eczémas de contact aux protéines et aux PLN elles-mêmes.

Les allergies alimentaires

La fréquence de l'allergie croisée entre aliments et latex est connue et a fait l'objet d'une revue générale récente [19]. S'il existe bien des antigènes communs entre PLN et certains fruits (avocat, banane, etc.), la positivité simultanée d'un test (ou d'IgE spécifiques) aux PLN et à un aliment ne signifie pas pour autant allergie croisée, surtout s'il s'agit d'atopiques [2, 6, 20, 39].

Dans un travail en cours, des tests cutanés à l'aide de 12 aliments frais (congelés) chez 42 allergiques aux PLN avec ou sans atopie, et chez 22 atopiques (pollinose sans allergie aux PLN) montrent la fréquence inattendue des tests positifs aux fruits exotiques (au moins 40 %) chez les atopiques non allergiques aux PLN, alors que ces tests sont négatifs chez 15 témoins sains (tableau I). D'autre part, les allergiques aux PLN, non atopiques, se caractérisent par une fréquence faible (< 25 %) des tests positifs à certains aliments (céleri, pêche, etc.), très souvent positifs chez les atopiques avec ou sans allergie aux PLN.

La présence d'IgE spécifiques des profilines, constituant du cytosquelette de toutes les cellules animales et végétales, y compris les PLN, [37] pourrait expliquer les réactions croisées (tests cutanés et/ou IgE spécifiques) entre pollens et aliments, comme la tomate par exemple [26] mais aussi entre PLN et aliments.

Tableau I. – Pourcentage de tests cutanés positifs aux aliments frais en fonction de l'allergie aux PLN et de l'atopie

TC aliments frais	Atopie Allergie PLN n = 24	Pas d'atopie Allergie PLN n = 18	Atopie Pas d'allergie PLN n = 22
Banane	67	44	45
Avocat	63	50	41
Papaye	63	50	41
Châtaigne	54	39	41
Mangue	54	22	41
Kiwi	54	39	41
Pomme	29	11	55
Pêche	46	22	68
Céleri	38	6	68
Ananas	33	11	14
Melon	42	11	27
Tomate	46	17	50

TC : tests cutanés. PLN : Protéines de latex naturel.

En d'autres termes, l'allergie alimentaire (clinique et/ou biologique) observée chez les allergiques aux PLN n'est souvent qu'un élément de leur atopie et non une véritable allergie croisée. La difficulté de l'interprétation de ces résultats est accrue par deux facteurs : souvent « l'allergie » alimentaire n'a pas de traduction clinique, malgré des tests clairement positifs et, d'autre part, les PLN comportent au moins 240 protéines ou polypeptides, parmi lesquelles environ 25 p. cent peuvent induire des IgE spécifiques chez l'homme [36]. Par exemple, on trouve dans le sérum de 4 patients allergiques aux PLN des IgE reconnaissant plusieurs protéines de l'avocat, alors même que ces malades ont des tests cutanés négatifs à l'avocat frais et n'ont aucun symptôme lors de son ingestion [2].

LES ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES

Les PLN peuvent être obtenues par récolte sans adjonction d'ammoniaque, avec congélation immédiate. Après ultracentrifugation, les allergènes sont surtout trouvés dans les particules lutoïdes recueillies au fond du tube et, à un moindre degré, dans le liquide clair surnageant (sérum C) [22, 36]. Ce type de latex naturel est utilisé pour la fabrication de l'extrait standardisé.

Le traitement par ammoniaque, obligatoire pour l'industrialisation, provoque une altération progressive des PLN : ainsi le latex perd-il de son activité allergénique après quelques mois [15]. La fabrication de gants sur les lieux de production

du LN, 4 à 6 semaines à peine après sa récolte, intervient sans doute, comme le lavage insuffisant, dans leur allergénicité.

Parmi les nombreux allergènes des PLN, certains ont été proposés comme « majeurs » tels l'hévéine (4,7 kD) [5] ou le facteur d'élongation du latex (REF) de 14,6 kD [9, 24] mais les données de la littérature sont contradictoires, d'autant que l'ammoniaque peut faire apparaître de nouveaux épitopes en modifiant les protéines tandis que le SDS (sodium dodécyl sulfate), employé dans la technique des immuno-empreintes, est connu pour dénaturer et/ou scinder les protéines d'origine [3, 18, 22, 35, 41].

Peu d'essais de sensibilisation animale sont rapportés dans la littérature, sur la souris, le lapin [18] et, récemment, le cobaye. Chez ce dernier l'immunisation par une protéine du latex naturel de 14 kD, correspondant sans doute au REF, induit moins souvent une anaphylaxie que celle effectuée à l'aide de fractions de 24 kD et de 45 kD [1]. Ce travail montre aussi que des épitopes sont communs à diverses PLN de poids moléculaire (PM) bien différents : des PLN de faible PM peuvent soit former spontanément, même en l'absence d'ammoniaque, des agrégats immunogènes de haut PM, soit, à l'inverse, provenir d'une protéine de haut PM, scindée lors des étapes de préparation du latex naturel [36].

Les mécanismes de la sensibilisation humaine demeurent mal élucidés : le plus souvent on incrimine le contact muqueux ou cutané, mais on ne peut exclure la voie inhalée, par le biais des PLN fixées sur l'agent glissant [31].

LES MESURES THÉRAPEUTIQUES

En plus des thérapeutiques spécifiques à chaque symptôme (adrénaline, antihistaminique, bronchodilatateur, etc.), l'éviction de tout contact avec des PLN est une nécessité évidente, y compris par voie inhalée : la quantité mesurable de PLN en suspension dans l'air d'une salle d'opération peut être considérable [17, 29], contribuant à l'apparition de symptômes. A plus long terme, la persistance de l'allergène dans l'environnement ne peut qu'aggraver la sensibilisation de type IgE.

Il suffit quelquefois dans un laboratoire d'analyses ou un cabinet dentaire, que des gants en latex naturel poudrés soient entreposés pour que certains malades très sensibles aient une rhinite et

même un asthme sans qu'ils portent ou manipulent eux-mêmes ces gants.

Tout geste chirurgical ou médical doit s'effectuer en l'absence de matériel pouvant comporter des PLN et dans une salle qui n'en a pas contenu ou, à défaut, qui a été longuement aérée ensuite.

La liste des objets en latex naturel est si longue (gants, cathéter, drain, tube, garrot, pansement et adhésifs, matériel de ventilation, etc.) qu'il est préférable qu'elle soit déjà pré-établie, en collaboration avec le pharmacien responsable. Aux Etats-Unis, la crainte justifiée des conséquences médico-légales a déjà conduit à des protocoles rigoureux établis par un « comité latex » dans certains hôpitaux.

Dans le domaine de l'allergénicité, une réglementation de la qualité des gants chirurgicaux, basée pour l'instant uniquement sur leur taux de protéine totale, a été mis en place dans la plupart des pays développés (FDA, AFNOR). Le plus souvent, les firmes qui les commercialisent (ANSELL, REGENT, etc.) ont complété l'analyse par des mesures du taux de protéines immunogènes grâce à des anticorps anti-latex d'origine animale et par la méthode d'inhibition du RAST, voire par des tests cutanés pratiqués chez des sujets allergiques [29].

Malheureusement ces mesures ne sont pas encore appliquées aux gants d'examen qui représentent encore une source majeure de sensibilisation pour le personnel médical et paramédical.

Indépendamment des risques allergiques, cette sensibilisation est une menace considérable en terme de dépense de santé publique. Par exemple aux Etats-Unis, on estime que 250 à 500 000 travailleurs de santé ont une allergie immédiate au latex et que 20 p. cent d'entre eux devront quitter leur activité professionnelle. L'estimation financière est de 100 milliards de Dollars pour les 20 ans à venir [34]. Ce chiffre est sans commune mesure avec le surcoût modéré de l'utilisation de gants chirurgicaux et d'examen non allergisants et non poudrés [31].

En dehors de l'éviction et des traitements symptomatiques, une place peut être envisagée pour l'immunothérapie spécifique par des PLN, qui fait actuellement l'objet d'une étude contrôlée en double insu contre placebo chez des sujets obligés de rester en contact avec du latex en raison de leur activité professionnelle.

On peut espérer cependant qu'elle ne sera plus utile d'ici quelques années si les autorités de santé apprécient la gravité du problème.

RÉFÉRENCES

1. Aamir R., Safadi G.S., Mandelik J. et coll. – A guinea pig model of hypersensitivity to allergenic fractions of natural rubber latex. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1996, 110, 187-194.
2. Ahlroth M., Alenius H., Turjanmaa K., Makinen-Kiljunen S., Reunala T., Palosuo T. – Cross-reacting allergens in natural rubber latex and avocado. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 96, 167-173.
3. Akasawa A., Hsieh L.S., Lin Y. – Comparison of latex-specific IgE binding among nonammoniated latex, ammoniated latex, and latex glove allergenic extracts by ELISA and immunoblot inhibition. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 1116-1120.
4. Alemohammad M.M., Malki J., Foley T.H. – Detection of IgE antibodies to latex allergens in human serum. *Contact Dermatitis*, 1995, 32, 298-302.
5. Alenius H., Kalkkinen N., Reunala T., Turjanmaa K. – The main IgE-binding epitope of a major latex allergen, prohevein, is present in its N-terminal 43-amino acid fragment, Hevein. *J. Immunol.*, 1996, 156, 1618-1625.
6. Alenius H., Makinen-Kiljunen F., Ahlroth M., Turjanmaa K., Reunala T., Palosuo T. – Crossreactivity between allergens in natural rubber latex and banana studied by immunoblot inhibition. *Clin. Exp. Allergy*, 1996, 26, 341-348.
7. Autegarden J.E., Leynadier F., Haddad T., Levy D.A. – Comparison of commercial latex extracts (CLE) by skin prick test. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 182.
8. Carrillo T., Blanco C., Quiralte J., Castillo R., Cuevas M., Rodriguez de Castro F. – Prevalence of latex allergy among greenhouse workers. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 96, 699-701.
9. Czuppon A.B., Chen Z., Rennert S. et coll. – The rubber elongation factor of rubber trees (*Hevea brasiliensis*) is the major allergen in latex. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 92, 690-697.
10. Espin M., Didier A., Perez T., Carre P., Léophonte P. – Manifestations anaphylactiques au cours d'un rapport sexuel protégé révélant une allergie au latex. *Rev. Med. interne*, 1991, 12, 447-448.
11. Fisher A.A. – Condom dermatitis - either partner. *Cutis*, 1987, 39, 281-285.
12. Hadjiliadis D., Banks D.R., Tarlo S.M. : The relationship between latex skin prick test responses and clinical allergic responses. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 1202-1206.
13. Hadjiliadis D., Khan K., Tarlo S.M. – Skin test responses to latex in an allergy and asthma clinic. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 96, 431-432.
14. Haffner A.C., Zepter K., Elsner P., Burg G. – Isolated delayed-type hypersensitivity to latex rubber. *Contact Dermatitis*, 1996, 35, 247-248.
15. Kekwick R., Bhambri S., Chabane M.H., Autegarden J.E., Levy D.A., Leynadier F. – The allergenic properties of fresh and preserved *Hevea brasiliensis* latex protein preparations. *Clin. Exp. Immunol.*, 1996, 104, 337-342.
16. Konz K.R., Chia J.K., Kurup V.P., Resnick A., Kelly K.J., Fink J.N. – Comparison of latex hypersensitivity among patients with neurologic defects. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 95, 950-954.
17. Kujala V.M., Makinen-Kiljunen S., Lapinlampi T., Reijula K.E. – Detection of airborne natural rubber latex by immuno-electrophoresis, RAST inhibition, and immunospot method. *Allergy Proc.*, 1995, 16, 93-96.
18. Kurup V.P., Alenius H., Kelly K.J., Castillo L., Fink J.N. – A two-dimensional electrophoretic analysis of latex peptides reacting with IgE and IgG antibodies from patients with latex allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1996, 109, 58-67.
19. Lavaud F., Fontaine J.F., Deschamps F., Perdu D. – Allergènes du latex, antigènes spécifiques et réactions croisées. *Rev. Fr. Allergol.*, 1996, 36, 289-297.
20. Lavaud F., Prévost A., Cossart C., Guérin L., Bernard J., Kochman S. – Allergy to latex, avocado pear, and banana: evidence for a 30 kd antigen in immunoblotting. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 95, 557-564.
21. Moneret-Vautrin D.A., Beadouni E., Widmer S. et coll. – Prospective study of risk factors in natural rubber latex hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 92, 668-677.
22. Murgueza J., Capo C., Porri F., Jacob J.L., Mege J.R., Vervloet D. – Latex allergy : allergen identification in *Hevea brasiliensis* fractions by immunoblotting. *Clin. Exp. Allergy*, 1996, 26, 1177-1181.
23. Nightingale S.L. – Latex allergy test cleared for marketing. *JAMA*, 1995, 273, 1564.
24. Ownby D.R. : Is rubber elongation factor the major allergen of latex ? *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 92, 633-635.
25. Ownby D.R., Ownby H.E., McCullough J., Shafer A.W. – The prevalence of anti-latex IgE antibodies in 1000 volunteer blood donors. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 1188-1192.
26. Petersen A., Veith-Aulepp H., Schlaak M., Becker W.M. – Ubiquitous structures responsible for IgE cross-reactivity between tomato fruit and grass pollen allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 98, 805-815.
27. Ramsing D.W., Agner T. – Effect of glove occlusion on human skin (II). Long-term experimental exposure. *Contact Dermatitis*, 1996, 34, 258-262.
28. Reinheimer G., Ownby D.R. – Prevalence of latex-specific IgE antibodies in patients being evaluated for allergy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 1995, 74, 184-187.
29. Slater J.E., Trybul D.E. – Immunodetection of latex antigens. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 825-830.
30. Stern G. – Überempfindlichkeit gegen Kautschuk als Ursache von Urticaria und Quinckeschem Ödem. *Klin. Wochenschrift*, 1927, 6 (23), 1096-1097.
31. Sullivan T.J., Magera B.E. – Safe use of latex rubber. *Ann. Intern. Med.*, 1995, 123, 234.
32. Sussman G.L., Lem D., Liss G., Beezhold D. – Latex allergy in housekeeping personnel. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 1995, 74, 415-418.
33. Taylor J.S., Praditsuwan P. – Review of 44 cases including outcome and frequent association with allergic hand eczema. *Arch. Dermatol.*, 1996, 132, 265-271.
34. Thompson R.L. – Educational challenges of latex protein allergy. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.*, 1995, 15, 159-174.
35. Tomazic V.J., Withrow T.J., Hamilton R.G. – Characterization of the allergen(s) in latex protein extracts. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 96, 635-642.
36. Turjanmaa K., Alenius H., Makinen-Kiljunen S., Reunala T., Palosuo T. – Natural rubber latex allergy. *Allergy*, 1996, 51, 693-602.
37. Vallier P., Balland S., Harf R., Valenta R., Deviller P. – Identification of profilin as an IgE-binding component in latex from *Hevea brasiliensis*, clinical implications. *Clin. Exp. Allergy*, 1995, 25, 332-339.
38. Vandenplas O., Delwiche J.P., Depelcin S., Sibille Y., Vande weyer R., Delaunois L. – Latex gloves with a lower protein content reduce bronchial reactions in subjects with occupational asthma caused by latex. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 151, 887-891.
39. Vandenplas O., Vandezande L.M., Halloy J.L., Dewiche J.P., Jamart J., Looze Y. – Association between sensitization to natural rubber latex and papain. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 1421-1424.
40. Wrangsjö K., Osterman K., Hage-Hamsten M. – Glove-related skin symptoms among operating theatre and dental care unit personnel (I). Interview investigation. *Contact Dermatitis*, 1994, 30, 102-107.
41. Yagami T., Sato M., Nakamura A., Shono M. – One of the rubber latex allergens is a lysozyme. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 96, 677-686.
42. Yassin M.S., Lierl M.B., Fischer T.H., O'Brien K., Cross J., Steinmetz C. – Latex allergy in hospital employees. *Ann. Allergy*, 1994, 72, 245-249.
43. Yip E., Turjanmaa K., Makinen-Kiljunen S. – The « non-allergenicity » of NR dry rubber products, with reference to type 1 protein allergy. *Rubber Developments*, 1995, 48, 48-52.

