



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2013) xxx–xxx

Évolution du profil de sensibilisation moléculaire avec l'âge

Evolution of the molecular sensitization profile with age

C. Agabriel^a, J. Birnbaum^b, V. Liabeuf^c, J. Vitte^{d,*,e}

^a Service de pédiatrie multidisciplinaire, hôpital de la Timone, Assistance publique–Hôpitaux de Marseille, 13005 Marseille, France

^b Service de pneumologie, centre hospitalier du Pays-d'Aix, 13616 Aix-en-Provence, France

^c Service de dermatologie, hôpital de la Timone, Assistance publique–Hôpitaux de Marseille, 13005 Marseille, France

^d Laboratoire d'immunologie, hôpital de la Conception, Assistance publique–Hôpitaux de Marseille, 147, boulevard Baille, 13005 Marseille, France

^e Faculté de médecine, université Aix-Marseille, 13005 Marseille, France

Résumé

L'utilisation en routine des allergènes moléculaires pour l'exploration biologique des allergies, il y a cinq ou six ans à peine, a profondément modifié l'approche biologique de ces pathologies. L'allergologie moléculaire a bouleversé le diagnostic, l'analyse des réactivités croisées, l'évaluation du risque de manifestations sévères, la prise en charge et le suivi des patients allergiques. Avec le recul, nous nous apercevons que le profil moléculaire de sensibilisation d'un patient donné n'est pas figé, mais évolue au cours du temps. Cette observation suggère que les modifications du profil moléculaire pourraient, non seulement être associées à des modifications cliniques, mais aussi les précéder, voire les prédire. Que pouvons-nous dire à ce sujet en 2013 et quelles sont les perspectives dans ce domaine ?

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie ; Allergène moléculaire ; Diagnostic moléculaire ; Profil de sensibilisation moléculaire ; Âge ; Immunoglobuline E ; Micropuce ISAC

Abstract

Component-resolved diagnosis – the use of molecular allergens in the laboratory exploration of allergies – became available for routine work-up of allergic patients in 2007–2008 and it has already induced dramatic changes in allergists' approach to their patients. Molecular allergy has turned upside down the diagnosis, the analysis of cross-reactions, evaluation of the risk of severe manifestations, as well as patient management and long-term follow-up. Looking back, we have also learned that a given patient's molecular sensitization profile is not fixed, but changes over time. This observation suggests that molecular profile modifications might not only be associated with clinical modifications but also precede and even predict their appearance. What can we say about this subject in 2013 and what are its future perspectives?

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords : Molecular allergy; Component-resolved diagnosis; Molecular profiling; Age-related changes; Immunoglobulin E; ISAC microarray

1. Introduction

L'évolution du profil moléculaire de sensibilisation est une question récente, dont la réponse est actuellement incomplète. L'évolution avec l'âge des symptômes et des maladies allergiques a été établie, sous la forme notoire de la « marche atopique », mais son substrat biologique reste encore

peu connu. En effet, si le suivi clinique dans une cohorte longitudinale est une démarche relativement classique, les études incorporant des prises de sang ou des tests cutanés systématiques sur de longues périodes englobant l'enfance et l'adolescence sont rares [1–3]. Difficulté supplémentaire, les cohortes de naissance différant par leur situation géographique (île britannique de Wight, Suède, Allemagne, Italie, Nouvelle-Zélande) fournissent des résultats différents puisque chacune a ses spécificités en matière d'environnement allergénique.

Si l'histoire naturelle est différente d'une cohorte à une autre, il en va de même à l'échelle individuelle. L'éviction d'une source allergénique ou au contraire le contact régulier,

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail: jvitte@ap-hm.fr,
jvitte@hotmail.fr, vitte@marseille.inserm.fr (J. Vitte).

par inhalation ou par ingestion, modifient le profil de sensibilisation. Par « profil de sensibilisation », nous entendons tous en premier la présence et le titre d'immunoglobulines (Ig) E spécifiques sériques ; mais un nombre croissant de publications rapporte des modifications des IgG4, des IgA, ou d'autres paramètres biologiques, solubles ou cellulaires, associées à l'évolution clinique de différentes manifestations allergiques.

Nous présentons ici une revue de la littérature récente, concernant aussi bien des profils évolutifs vis-à-vis des sources allergéniques aéroportées et alimentaires, que vis-à-vis des allergènes moléculaires individuels. Lorsque des données sont disponibles, nous incluons aux côtés des IgE d'autres marqueurs biologiques étudiés et cliniquement pertinents.

2. Allergènes aéroports

Dès la naissance, l'enfant est en contact direct avec son environnement ; le système immunitaire, accessible à travers les barrières naturelles comme les muqueuses respiratoires et digestives, met en place des réponses aux agents environnementaux, qu'ils soient vus comme des allergènes ou non. Pendant les premiers mois de vie, les mastocytes seraient plus actifs, comme en témoignent des niveaux de tryptasémie plus élevés qu'à tout autre âge de la vie [4].

Les données concernant la sensibilisation biologique et cutanée chez l'enfant sont récentes [1–3]. Elles montrent une sensibilisation précoce, dès deux ans, vis-à-vis d'allergènes aéroportés dont la nature varie avec la population et la géographie de l'étude (par exemple, plutôt des acariens sur l'île de Wight ou en Nouvelle-Zélande, plutôt des pollens en Allemagne). La prévalence de la sensibilisation vis-à-vis d'au moins un allergène aéroporté banal (acarien, pollens de graminées, pollens d'arbres, phanères de chien et de chat, *Alternaria*, *Cladosporium*) est inférieure à 10 % à l'âge de deux ans, mais proche de 20 % à quatre ou cinq ans. La proportion d'enfants sensibilisés augmente aux points de contrôle suivants (quatre ou cinq, sept, dix, 13, 18 ans), s'élevant jusqu'à 41 % à l'âge de 18 ans sur l'île de Wight et à 30 % contre chacune des catégories principales (allergènes domestiques et allergènes d'extérieur) dans la cohorte allemande MAS. En règle générale, les enfants sensibilisés dès un jeune âge (quatre à cinq ans) conserveront un profil sensibilisé, avec un nombre de sensibilisations en augmentation d'une étape à l'autre. Le début est marqué par une monosensibilisation, mais celle-ci se transforme en polysensibilisation dans un délai de 36 mois environ. Il est intéressant de noter l'excellente corrélation des résultats des tests cutanés et des recherches d'IgE. Le dosage des IgE apporte cependant un facteur prédictif supplémentaire : selon le titre des IgE spécifiques et l'âge auquel la détermination a lieu, les chances de négativation sont de 64 % pour moins de 1 kU/L à l'âge de deux ans, de 27 % à l'âge de cinq ans et de 32 % à l'âge de sept ans. Inversement, une valeur d'IgE spécifiques supérieure à 3,5 kU/L ne donne lieu à aucune négativation jusqu'à dix ans (187 enfants dans ce cas).

Les pollens de graminées étant au premier plan des sensibilisations continentales et présentant une richesse

allergénique remarquable, nous disposons déjà d'un certain nombre d'analyses du profil moléculaire dans ce cas. Une très belle étude longitudinale sur la cohorte allemande MAS [5], basée sur l'analyse rétrospective du profil moléculaire des enfants de cette cohorte, le sérum des prélèvements itératifs ayant été conservé, renseigne sur la sensibilisation préclinique. La rhinite allergique au pollen de graminées étant diagnostiquée en moyenne à l'âge de sept ans dans cette cohorte, 20 % des enfants se révèlent positifs en IgE contre la phléole dès cinq ans avant l'apparition des signes cliniques. Cette proportion augmente progressivement jusqu'au diagnostic (70 % d'enfants positifs) et après (85 % d'enfants positifs, cinq ans après le début des symptômes). Sur le plan moléculaire, une mono- ou paucisensibilisation est retrouvée dans la période préclinique (IgE contre deux allergènes moléculaires jusqu'à cinq ans avant le début des symptômes), passant à un profil comprenant trois allergènes moléculaires au moment du diagnostic et continuant à s'enrichir au cours des années de maladie déclarée. Phl p 1 est l'allergène le plus souvent retrouvé au début de la sensibilisation au cours de la phase préclinique, suivi par Phl p 4 et Phl p 5. Ces résultats sont confirmés par une étude tchèque [6]. Un travail publié également en 2012 [7] et portant sur une cohorte pédiatrique italienne (Panallergens in Pediatrics, Italian Pediatric Allergy Network) retrouve la prédominance de Phl p 1, y compris en monosensibilisation (20 % des enfants présentant une pollinose aux graminées, sous forme de rhinite ou d'asthme). Ce travail fournit également une analyse poussée des profils de sensibilisation moléculaire : 39 profils sont retrouvés, sur la base de huit allergènes testés (Phl p 1, 2, 4, 5, 6, 7, 11, 12), avec les 15 profils les plus fréquents couvrant seulement 80 % de la population. Un des intérêts majeurs de l'établissement du profil moléculaire étant d'adapter au mieux la désensibilisation, ces profils sont comparés à une préparation moléculaire proposée précédemment et incluant Phl p 1, 2, 5 et 6 [8]. Le résultat est surprenant et assez décevant, dans la mesure où la préparation conviendrait à seulement 4 % des patients de cette cohorte et les autres se répartiraient de manière relativement équilibrée en trois groupes « inadaptés », qui auraient soit trop, soit trop peu de sensibilisations par rapport à la préparation, soit un profil complètement différent.

L'autre sensibilisation aéroportée majeure des cohortes pédiatriques concerne les acariens domestiques. Du point de vue de l'analyse du profil moléculaire, nous nous situons ici à l'opposé de la situation observée avec les pollens de graminées :

- seuls deux allergènes majeurs (Der p 1, Der p 2) et un mineur (Der p 10) sont disponibles pour le diagnostic in vitro de routine ;
- leur valeur diagnostique est excellente, puisque, malgré la richesse allergénique des acariens, les IgE Der p 1 et Der p 2, voire l'extrait classique de *Dermatophagoides pteronyssinus*, dans pratiquement toutes les populations testées (européennes du Nord et du Sud, australiennes, asiatiques, américaines) l'association Der p 1 + Der p 2 suffit à poser le diagnostic de sensibilisation aux acariens tout en n'apportant aucune indication prédictive à ce jour sur la clinique ou le pronostic [9].

3. Allergènes végétaux aéroports et alimentaires : cas des PR-10

Parmi les sensibilisations polliniques installées dès l'enfance, celle au pollen de bétulacées occupe une place importante dans les régions tempérées et nordiques. Bet v 1 induit des sensibilisations précoces et volontiers étendues aux PR-10 alimentaires. Lorsque le profil moléculaire d'un enfant polysensibilisé comporte des PR-10, la réactivité cutanée ou biologique avec les extraits en contenant peut être trompeuse. Lorsqu'elle correspond à des réactions cliniques réelles, il est important de distinguer entre sensibilisation alimentaire primaire (induite par l'aliment en cause) et secondaire (sensibilisation pollinique initiale, suivie d'une réaction aux protéines homologues contenues dans les aliments). Toujours sur la cohorte allemande MAS, l'analyse des réactivités IgE au soja et au pollen de bouleau en fonction de la clinique montre des profils différents : ici, seulement 4 % des enfants réagissant au soja présentent une réactivité biologique antérieure en temps à celle vis-à-vis du bouleau (Bet v 1 et Gly m 4) [3]. Le suivi biologique de ces enfants montre l'évolution liée (sensibilisation secondaire) ou indépendante (sensibilisation primaire) des IgE bouleau et soja, ainsi qu'une sensibilisation plus précoce vis-à-vis de l'aliment incriminé. Des résultats moléculaires concordants sont rapportés par l'équipe d'Ebo avec la noisette dans un groupe de 65 patients consultant à Antwerp : le profil moléculaire des enfants d'âge préscolaire allergiques à la noisette comporte dans 65 % des cas des IgE contre la protéine de stockage Cor a 9 et dans 12 % des cas des IgE contre la LTP Cor a 8 (et les réactions cliniques sont plus sévères) ; mais l'histoire naturelle des sensibilisations aéroprotéiques étant la même que dans les cohortes décrites précédemment, la sensibilisation à Bet v 1 est de 30 % chez les enfants d'âge préscolaire allergiques à la noisette et augmente progressivement, atteignant 90 % de prévalence chez les adultes allergiques à la noisette. En contrepartie, parmi ces adultes, seulement 3 % présentent des IgE contre Cor a 9 et 7 % contre Cor a 8 [10]. Des résultats comparables sont rapportés chez des patients présentant un syndrome oral à la pomme [11]. Il est intéressant de noter que ces deux publications se basent sur des résultats obtenus avec la puce à allergènes ISAC[®] et que pour le diagnostic du syndrome oral à la pomme, la mise en évidence par la puce d'une polysensibilisation aéroportée étendue était un bon critère prédictif d'une sensibilisation PR-10 sans pertinence clinique alimentaire.

La valeur prédictive des IgE PR-10 dans le diagnostic différentiel des réactions croisées et des sensibilisations primaires est donc intéressante en clinique, mais qu'en est-il de l'évolution de ces IgE au cours des inductions de tolérance alimentaire ? Une récente étude est relativement décevante, rapportant l'absence de variation significative des marqueurs biologiques, dont les IgE Mal d 1, au cours de l'induction de tolérance à la pomme chez des patients souffrant d'un syndrome oral induit par ce fruit [12]. Les auteurs indiquent toutefois que cette tolérance induite est elle-même relativement instable, nécessitant une consommation régulière et soutenue de pomme. Néanmoins, l'utilité des IgE contre les allergènes

moléculaires des aliments végétaux au cours d'une induction de tolérance même cliniquement réussie n'est pas établie : une étude espagnole chez 56 patients allergiques à la pêche montre des variations des IgE Pru p 3 difficiles à corrélérer avec le résultat clinique [13].

4. Trophallergènes d'origine végétale : cas de l'arachide

L'allergie à l'arachide est très problématique de tous les points de vue [14] : prévalence importante pour une allergie alimentaire (entre 1,5 et 3 % des enfants dans les pays anglo-saxons), clinique volontiers sévère avec accidents anaphylactiques fréquents, guérison spontanée rare et données contradictoires quant à sa prévention (consommation maternelle autorisée ou interdite pendant la grossesse, introduction précoce ou au contraire différée). Sur le plan biologique, les outils diagnostiques sont relativement nombreux, permettant d'établir des profils de sensibilisation moléculaire distincts selon qu'il s'agit d'allergies par sensibilisation primaire (et dans ce cas, tendant à croiser plutôt avec des fruits à coque ou plutôt avec d'autres légumineuses) ou par sensibilisation secondaire via les PR-10 polliniques (cas des pays à climat tempéré, riches en bouleau). La prédiction du risque clinique selon le profil moléculaire est relativement bien établie et documentée : importance majeure des IgE Ara h 2 ou Ara h 6 dans tous les habitats et des IgE Ara h 9 dans les régions méditerranéennes [15-17]. À l'inverse, l'évolution avec l'âge et avec le statut clinique est actuellement inconnue. Des données indirectes, issues de publications rapportant les effets d'une induction de tolérance et incluant des patients témoin pris en charge avec une simple éviction allergénique, suggèrent une grande stabilité des titres et de la diversité antigénique des IgE et des IgG4 sériques dirigées contre l'extrait d'arachide et contre les protéines de stockage Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3 (temps de suivi : 58 mois, [18]). À l'inverse, l'induction de tolérance s'accompagne dans cette étude d'une diminution des niveaux d'IgE spécifiques contre l'extrait d'arachide et les protéines de stockage, d'une augmentation des niveaux des IgG4 correspondantes et de l'apparition de spécificités supplémentaires dans le contingent IgG4 [18].

5. Trophallergènes d'origine animale : lait, œuf

Il s'agit ici encore de deux sources allergéniques fréquemment impliquées dans la sensibilisation des enfants dès leur jeune âge, avec des passages fréquents à l'allergie clinique, qui est néanmoins majoritairement résolutive avant la puberté. Les allergènes majeurs de l'œuf et du lait étant disponibles pour le diagnostic in vitro depuis de longues années, les données de la littérature sont ici très abondantes. Néanmoins, deux situations différentes se présentent selon que l'on considère l'une ou l'autre de ces deux allergies. Pour l'allergie à l'œuf, un large consensus basé sur des cohortes européennes, japonaises ou américaines indique l'ovomucoïde (Gal d 1) comme un excellent marqueur de l'allergie à l'œuf cuit, bien que les valeurs du seuil d'IgE sériques prédictives à 95 % d'un test de provocation orale positif soient relativement dispersées :

environ 10 kU/L dans une cohorte japonaise [19], environ 50 kU/L pour une cohorte new-yorkaise [20], toute valeur détectable sur ISAC pour la cohorte romaine d'Alessandri et al. [21]. Il est possible que ces différences soient liées à la méthodologie des tests de provocation, dans la mesure où les travaux de Lemon-Mulé et al. utilisent un protocole basé sur des produits contenant de l'œuf cuit incorporé à une matrice de blé (muffins, gaufres) et que l'allergénicité du blanc d'œuf est diminuée dans ces conditions [20]. En général, ces études rapportent une diminution des IgE ovomucoïde et une augmentation des IgG4 de même spécificité au cours de l'acquisition de tolérance. Les IgE ovalbumine et celles dirigées contre l'extrait de blanc d'œuf sont également prédictives d'une réaction à l'œuf cuit, cru ou d'un test de provocation négatif (ibid).

À l'inverse, l'évolution, spontanée ou modifiée, de la sensibilisation aux protéines du lait de vache reste assez controversée, avec comme seul point commun le caractère informatif des niveaux d'IgE sériques contre l'extrait de lait de vache [22]. Depuis le début des années 1990, les équipes nord-américaines et notamment les travaux de Sampson et al. rapportent une bonne valeur prédictive des niveaux d'IgE caséine et bêta-lactoglobuline ([23,24] et travaux antérieurs) pour l'allergie au lait même cuit. Des résultats similaires pour les IgE contre la caséine sont obtenus dans la cohorte milanaise MicMAC [25]. Pour l'acquisition de la tolérance, dans une cohorte de naissance allemande les facteurs de bon pronostic sont les faibles taux d'IgE au diagnostic et diminuant au cours du temps vis-à-vis de l'alpha-lactalbumine, de la bêta-lactoglobuline (mais uniquement l'isoforme Bos d 5.0102), de l'alpha-S1 caséine et de la k-caséine, alors que les IgE ou IgG4 contre la caséine « totale », la bêta-lactoglobuline « totale » et l'alpha-lactalbumine ne sont pas informatives [26]. Ce dernier travail ayant été réalisé avec une version désormais indisponible de la puce ISAC, qui comprend actuellement un nombre inférieur d'isoformes des protéines du lait de vache, les résultats sont difficiles à reproduire sur de nouvelles populations pédiatriques.

Parmi les pistes potentiellement intéressantes dans la compréhension de l'évolution de l'allergie au lait de vache, les IgG4 ([27] et précédentes), mais aussi les IgA salivaires et sériques pourraient se révéler utiles. Dans une cohorte de naissance finlandaise suivie prospectivement jusqu'à l'âge de dix ans, 83 enfants ayant développé une vraie allergie au lait (avec 76 enfants de la même cohorte comme échantillon contrôle) ont été analysés. La durée de l'allergie était corrélée aux titres initiaux et/ou au cours du suivi en IgA et IgG4 bêta-lactoglobuline et IgG4 caséine [28].

L'induction de tolérance au lait de vache est rapportée par plusieurs équipes. Une étude sur 12 patients anaphylactiques au lait rapporte d'excellents résultats avec un protocole ultrarapide suivi d'une ingestion régulière et soutenue, reflétée sur le plan biologique par la baisse des niveaux d'IgE contre le lait de vache et la caséine et, fait original, l'augmentation des chémokines CCL-2 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1) et CCL-3 (MIP-1 α , macrophage inhibitory protein-1 α), qui modulent l'activité des mastocytes et des basophiles et

pourraient ainsi constituer non seulement des marqueurs, mais aussi des pistes physiopathologiques, pour le suivi évolutif des allergies au lait de vache [29].

6. Conclusion

La prédiction évolutive adaptée à chaque patient selon le profil de sensibilisation moléculaire en est encore à ses balbutiements, mais le volume d'information est déjà important comparé à la jeunesse du domaine de l'allergologie moléculaire. Les notions majeures à retenir sont :

- la nécessité de connaître les spécificités moléculaires (découlant souvent de l'environnement) de la population à laquelle l'on s'intéresse ;
- l'intérêt potentiel des profils de sensibilisation à la phase préclinique ;
- l'émergence de nouveaux paramètres biologiques comme les IgG4 ou les IgA spécifiques ;
- la robustesse des critères classiques (titres d'IgE contre les extraits, taille de la papule lors des tests cutanés à lecture immédiate).

Déclaration d'intérêts

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

Références

- [1] Roberts G, Zhang H, Karmaus W, Raza A, Scott M, Matthews S, et al. Trends in cutaneous sensitization in the first 18 years of life : results from the 1989 Isle of Wight birth cohort study. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1501–9.
- [2] 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 multi-centre allergy study birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1551–7.
- [3] Matricardi PM, Bockelbrink A, Beyer K, Keil T, Niggemann B, Grüber C, et al. Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the multi-centre allergy study cohort. *Clin Exp Allergy* 2008;38:493–500.
- [4] Belhocine W, Ibrahim Z, Grandné V, Buffat C, Robert P, Gras D, et al. Serum tryptase levels are elevated in young infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:600–7.
- [5] Hatzler L, Panetta V, Lau S, Wagner P, Bergmann RL, Illi S, et al. Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to *Phleum pratense* in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:894–901.
- [6] Sekerkova A, Polackova M, Striz I. Detection of Phl p 1, Phl p 5, Phl p 7 and Phl p 12 specific IgE antibodies in the sera of children and adult patients allergic to *Phleum* pollen. *Allergol Int* 2012;61:339–46.
- [7] Tripodi S, Frediani T, Lucarelli S, Macrì F, Pingitore G, Di Rienzo Businco A, et al. Molecular profiles of IgE to *Phleum pratense* in children with grass pollen allergy: implications for specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:834–9.
- [8] Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:608–13.
- [9] Bronnert M, Mancini J, Birnbaum J, Agabriel C, Liabeuf V, Porri F, et al. Component-resolved diagnosis with commercially available *D. pteronyssinus* Der p 1, Der p 2, and Der p 10: relevant markers for house dust mite allergy. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1406–15.

- [10] De Knop KJ, Verweij MM, Grimmelikhuijsen M, Philipse E, Hagendorens MM, Bridts CH, et al. Age-related sensitization profiles for hazelnut (*Corylus avellana*) in a birch-endemic region. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(1 Pt 2):e139–49.
- [11] Ebo DG, Bridts CH, Verweij MM, De Knop KJ, Hagendorens MM, De Clerck LS, et al. Sensitization profiles in birch pollen-allergic patients with and without oral allergy syndrome to apple: lessons from multiplexed component-resolved allergy diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2010;40:339–47.
- [12] Kopac P, Rudin M, Gentinetta T, Gerber R, Pichler C, Hausmann O, et al. Continuous apple consumption induces oral tolerance in birch-pollen-associated apple allergy. *Allergy* 2012;67:280–5.
- [13] García BE, González-Mancebo E, Barber D, Martín S, Tabar AI, Díaz de Durana AM, et al. Sublingual immunotherapy in peach allergy: monitoring molecular sensitizations and reactivity to apple fruit and *Platanus* pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:514–20.
- [14] Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Plaut M, Bahnson HT, Mitchell H, et al. Identifying infants at high risk of peanut allergy: the learning early about peanut allergy (LEAP) screening study. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:135–43.
- [15] Klemans RJ, Otte D, Knol EF, Meijer Y, Gmelig-Meyling FH, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. The diagnostic value of specific IgE to Ara h 2 to predict peanut allergy in children is comparable to a validated and updated diagnostic prediction model. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:157–63.
- [16] Eller E, Bindslev-Jensen C. Clinical value of component-resolved diagnostics in peanut-allergic patients. *Allergy* 2013;68:190–4.
- [17] Javaloyes G, Goikoetxea MJ, Garcia Nunez I, Aranda A, Sanz ML, Blanca M, et al. Pru p 3 acts as a strong sensitizer for peanut allergy in Spain. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1432–4.
- [18] Vickery BP, Lin J, Kulis M, Fu Z, Steele PH, Jones SM, et al. Peanut oral immunotherapy modifies IgE and IgG4 responses to major peanut allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:128–34.
- [19] 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;122:583–8.
- [20] Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Węgrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:977–83.
- [21] Alessandri C, Zennaro D, Scala E, Ferrara R, Bernardi ML, Santoro M, et al. Ovomucoid (Gal d 1) specific IgE detected by microarray system predict tolerability to boiled hen's egg and an increased risk to progress to multiple environmental allergen sensitisation. *Clin Exp Allergy* 2012;42:441–50.
- [22] Fiocchi A, Bouygue GR, Albarini M, Restani P. Molecular diagnosis of cow's milk allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:216–21.
- [23] 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.
- [24] Ford LS, Bloom KA, Nowak-Węgrzyn AH, Shreffler WG, Masilamani M, et al. Basophil reactivity, wheal size, and immunoglobulin levels distinguish degrees of cow's milk tolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:180–6.
- [25] Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, Veglia F, Sarratud T, Martelli A, et al. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan cow's milk allergy cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:166–73.
- [26] Ahrens B, Lopes de Oliveira LC, Grabenhenrich L, Schulz G, Niggemann B, Wahn U, et al. Individual cow's milk allergens as prognostic markers for tolerance development? *Clin Exp Allergy* 2012;42:1630–7.
- [27] Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:125–31.
- [28] Savilahti EM, Saarinen KM, Savilahti E. Duration of clinical reactivity in cow's milk allergy is associated with levels of specific immunoglobulin G4 and immunoglobulin A antibodies to beta-lactoglobulin. *Clin Exp Allergy* 2010;40:251–6.
- [29] Glez PP, Franco YB, Matheu V. MIP-1 α , MCP-1, and desensitization in anaphylaxis from cow's milk. *N Engl J Med* 2012;367:282–4.