

## Histoire de l'allergie alimentaire : des précurseurs à l'histoire contemporaine

### The story of food allergy from its first recognition to the present time

G. Dutau<sup>a,\*</sup>, F. Rancé<sup>b</sup>

<sup>a</sup> 9, rue Maurice-Alet, 31400 Toulouse, France

<sup>b</sup> Unité d'allergologie et de pneumologie, hôpital des enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, TSA 70034, 31059 Toulouse cedex, France

Reçu le 7 décembre 2005 ; accepté le 15 décembre 2005

Disponible sur internet le 03 mars 2006

#### Résumé

Les allergies alimentaires posent un problème important de santé publique. Relativement confidentielles autour des années 1970–1980, elles étaient presque toujours liées aux mêmes allergènes (lait de vache, œuf de poule, poissons). Elles sont devenues de plus en plus fréquentes et variées, touchant plus de 4 % dans la population générale tous âges confondus, mais aussi de plus en plus sévères, et gênantes dans la vie quotidienne. Leur prévalence pourrait même atteindre ou dépasser 5–6 % dans la population pédiatrique. L'histoire contemporaine des allergies alimentaires a été marquée, à partir des années 1980, par l'explosion de l'allergie à l'arachide dont la prévalence a, au minimum, doublé au cours des cinq dernières années. D'autres évolutions marquantes ont été constituées par l'augmentation de fréquence des allergies aux fruits à coque (noix exotiques) et aux allergènes végétaux (sésame, sarrasin, blé). L'expérience professionnelle montre une augmentation du nombre des anaphylaxies létales et prélétales, légitimant la mise en place de réseaux de surveillance. L'exploration des allergies alimentaires a été de mieux en mieux codifiée en vue d'obtenir un diagnostic de certitude indispensable pour poser l'indication d'une éviction justifiée. En effet, jusqu'à maintenant, faute de traitements préventifs régulièrement efficaces et dotés d'un bon rapport bénéfice/risque, la prévention des allergies alimentaires repose surtout sur l'éviction du (ou des) aliment(s) en cause, mais celle-ci est souvent prise en défaut. Les moyens préventifs (antihistaminiques, corticoïdes, stylos auto-injecteurs d'adrénaline) sont alors mis en œuvre pour éviter les récurrences qui constituent un constat d'échec. Ces dernières années ont été marquées par une codification des gestes préventifs dans le cadre du PAI (projet d'accueil individualisé) et par la mise en place de protocoles éducatifs. L'avenir appartient à de nouvelles thérapeutiques comme l'immunothérapie spécifique (jusqu'ici difficile et dangereuse), la modification des allergènes alimentaires, les thérapeutiques bloquant la réaction allergique IgE-dépendante (anti-IgE). Les premiers résultats d'un essai d'immunothérapie sublinguale à la noisette sont néanmoins prometteurs. Devant les difficultés du diagnostic et de la prévention, les répercussions sociales et psychologiques des allergies alimentaires sont considérables pour les enfants et leurs familles.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

#### Abstract

Food allergies are an important public health problem. Relatively unheard of during the 1970–1980 s, they had almost always been associated with the same allergens (cow milk, chicken eggs, and fish). Since then, they have become more frequent and more varied, involving about 4% of the general population of all ages; the prevalence may even be 5–6% or more among children. They are also becoming more and more severe, and interfering more in daily living. Beginning in the 1980 s, the story of food allergy has been marked by the explosion of the occurrence of peanut allergy, the prevalence of which has at least doubled over the past five years. Another important tendency has been an increase in the frequency of allergy to shelled fruits (e.g. exotic nuts) and to certain plant allergens (e.g. sesame, buckwheat and wheat). There has also been an increase in the number of near-fatal and fatal cases of food-related anaphylaxis, justifying the establishment of a monitoring network. The workup of food allergies has become more standardized, allowing a definitive diagnosis to be more easily established, thus justifying avoidance of the responsible substance. Indeed, until recently, in the absence of effective preventive measures and a good risk-benefit ratio, the prevention of food allergies depended on avoidance of the responsible food(s), which recommendation is nevertheless often not followed as prescribed. Other pre-

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [guy.dutau@wanadoo.fr](mailto:guy.dutau@wanadoo.fr) (G. Dutau).

ventive measures (antihistamines, corticosteroids, adrenalin auto-injectors) are then adopted to avoid recurrences, which can be considered as evidence of treatment failure. Recent years have been marked by standardization of preventive measures based on the Project of Individual Care and by the establishment of educational protocols. The future may see the development of specific immunotherapy (until now, difficult and dangerous), modification of food allergens, and treatments that block IgE-dependant allergic reactions. For example, the preliminary results of a clinical trial of sublingual immunotherapy with hazelnut appear to be promising. Considering the difficulty of diagnosis and prevention, the social and psychological repercussions of food allergies are considerable for both children and their families.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Allergie alimentaire ; Allergènes alimentaires ; Enfant

**Keywords:** Food allergy; Food allergens; Children

## 1. Introduction

Même si la petite histoire des allergies nous indique que des personnages célèbres ou anonymes ont présenté des symptômes qui, a posteriori, pouvaient correspondre à une allergie alimentaire, l'histoire de cette dernière est en train de s'écrire. Au cours des 15 ou 20 dernières années, l'importance des acquisitions a été telle qu'elle rend légitime d'essayer de faire le point de nos connaissances sur un sujet de plus en plus complexe, à la fois multidisciplinaire, et touchant le médical autant que le social.

## 2. Données historiques

Il existe un contraste frappant entre la richesse de l'histoire des allergies respiratoires et la confidentialité de celle des allergies alimentaires [1]. En effet, la reconnaissance récente de ces allergies a été suivie par une véritable explosion des cas recensés au point que la fréquence de cette pathologie, très médiatisée, est souvent surestimée dans le grand public.

Dans son ouvrage *King Richard III*, l'humaniste et homme politique anglais, Saint Thomas-More ou *Morus* (1478–1535) [2] a décrit l'accident que présenta le roi après qu'il eut dégusté une coupe de fraises que les Lords lui avaient offerte avant son couronnement (1483). Quelques heures après l'ingestion de ces fruits rouges, Richard III (1452–1485) réunit les Lords, ouvrit sa chemise, et leur montra sa poitrine qui était couverte de boutons : il présentait une urticaire ! Pour l'époque, l'hypothèse de loin la plus probable était celle d'un empoisonnement, et c'est évidemment celle que Richard III devait retenir. L'histoire ne dit pas si le roi Richard avait une vraie allergie ou une « pseudo allergie » à la fraise, ce qui était très plausible puisqu'il en avait ingéré un grand bol ! Toujours est-il qu'il devait ensuite s'abstenir de ce fruit succulent jusqu'à ce qu'il meure au combat, tué en 1485 à Bosworth par Henri VII Tudor [3].

En 1586, Marcello Donati (1533–1607) décrit le cas d'un jeune comte qui développait un angio-œdème chaque fois qu'il consommait des œufs [4,5].

En 1698, dans son traité de l'asthme, Sir John Floyer cite le cas d'un habitant du Comté de Warwick qui se croyait atteint d'asthme par allergie à des fruits consommés en Espagne (des fruits exotiques pour l'époque !), mais, dont les crises apparaissaient surtout pendant les périodes pluvieuses de l'année [6].

Au début du XX<sup>e</sup> siècle, plusieurs auteurs dont Hutinel et Schloss décrivirent les premiers cas d'allergies alimentaires ;

les allergènes étaient appelés trophallergènes [6]. De fait, l'allergie alimentaire est mentionnée dans les grands traités d'allergologie du milieu du XX<sup>e</sup> siècle [7–9]. Bret Ratner [7] a surtout abordé l'anaphylaxie et la sensibilisation aux aliments chez l'animal d'expérience. Dans le livre de Cooke, le chapitre 28 (« Food allergy ») écrit par Robert Chobot compte six pages, mais l'auteur effectue plusieurs renvois au chapitre 14 (« Allergic dermatitis ») où de nombreux aliments sont cités et discutés comme facteurs favorisants ou déclenchants de l'eczéma : lait de vache, céréales, blanc d'œuf (etc.) [8]. Comme on le voit, la controverse sur le rôle des trophallergènes au cours de la dermatite atopique ne date pas d'hier !

Nous devons à Jérôme Glaser le premier traité d'allergologie pédiatrique. Glaser y envisage l'allergie alimentaire de façon beaucoup plus détaillée que les autres auteurs, reconnaissant en particulier l'anaphylaxie alimentaire et les décès par allergie à l'œuf de poule et au lait de vache [9]. Un chapitre entier est consacré aux régimes d'exclusion (chapitre 63). On y trouve aussi un paragraphe sur l'hypersensibilité au lait de femme où le cas d'un nouveau-né est rapporté, décrit en 1927 par Campbell : ce nourrisson avait présenté des symptômes d'anaphylaxie chaque fois que sa mère lui avait mis une goutte de son lait sur la langue ! Mais, comme cela a été signalé dans un précédent ouvrage [1], la description du premier cas certain d'allergie IgE-dépendante au lait de femme est très récente : le patient allergique était le mari qui présentait des symptômes d'allergie cutanée immédiate au moindre contact avec le lait de son épouse lorsque celle-ci nourrissait leur bébé ! [10].

L'histoire actuelle de l'allergie alimentaire est marquée par l'explosion des cas d'allergies à l'arachide, l'augmentation de la consommation des fruits et des noix exotiques (et des allergies correspondantes), et l'émergence régulière de nouveaux allergènes (etc.). Cette histoire s'écrit au quotidien.

## 3. Aspects épidémiologiques

La production scientifique médicale, le vécu des patients, et les études épidémiologiques comparatives mettent en exergue l'importance croissante prise par les allergies alimentaires.

### 3.1. Le vécu des patients

Devant des symptômes très divers (troubles digestifs, mi-graines, asthme) les patients évoquent très souvent une allergie alimentaire. Une enquête par questionnaire, effectuée auprès de

Tableau 1

Nombre annuel d'articles sur l'allergie alimentaire (« food allergy ») recensés dans « PubMed » [13]

| Années | Nombre | Années | Nombre | Années | Nombre |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 2005   | > 500  | 1988   | 247    | 1971   | 85     |
| 2004   | 439    | 1987   | 232    | 1970   | 89     |
| 2003   | 500    | 1986   | 231    | 1969   | 72     |
| 2002   | 432    | 1985   | 244    | 1968   | 89     |
| 2001   | 569    | 1984   | 238    | 1967   | 91     |
| 2000   | 400    | 1983   | 224    | 1966   | 97     |
| 1999   | 386    | 1982   | 133    | 1965   | 44     |
| 1998   | 243    | 1981   | 134    | 1964   | 41     |
| 1997   | 377    | 1980   | 123    | 1963   | 27     |
| 1996   | 349    | 1979   | 129    | 1962   | 25     |
| 1995   | 313    | 1978   | 127    | 1961   | 15     |
| 1994   | 283    | 1977   | 126    |        |        |
| 1993   | 269    | 1976   | 103    |        |        |
| 1992   | 275    | 1975   | 102    |        |        |
| 1991   | 279    | 1974   | 87     |        |        |
| 1990   | 226    | 1973   | 79     |        |        |
| 1989   | 238    | 1972   | 74     |        |        |

5000 personnes de la population générale en 1989, 1992 et 1993, comportait comme principale question : « *Pensez-vous qu'un membre de votre famille est atteint d'allergie alimentaire ?* » [11]. Avec un taux de participation de 74 à 79 %, les réponses furent « oui » chez 16,2 % (1989), 16,6 % (1992) et 13,9 % de la population (1993) [11], soit un pourcentage très largement supérieur à la prévalence de l'allergie alimentaire admise à l'époque [12].

### 3.2. Les publications médicales

Une recherche effectuée sur le site PubMed [13] nous a permis de recenser 9431 publications concernant l'item « Food allergy ». Le nombre de publications par année est passé de moins de 50 par an (entre 1961 et 1965) à des chiffres qui se maintiennent entre 400 et 600 publications par an entre 2000 et 2005. Le Tableau 1 fait apparaître leur progression régulière année par année entre 1961 et 2005. Ces chiffres sous-estiment la réalité car des articles ont échappé à cette recherche fondée sur un seul mot clé. Néanmoins, ils reflètent bien l'intérêt croissant des médecins pour les allergies alimentaires et, indirectement, la prévalence et le poids médicosocial de ces affections.

Tableau 2

Enquête épidémiologique sur la prévalence des allergies alimentaires (toutes causes confondues) dans la population générale (\*) 2,5 % des TPO positifs sont dus à une allergie alimentaire IgE-dépendante et 1,1 % à une réaction non IgE-dépendante.

| Auteurs (année)            | Pays            | Population étudiée (nombre) | Individus symptomatiques (%) | TPO positifs (%)                                                                  |
|----------------------------|-----------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Young (1994)               | Grande Bretagne | 20 000                      | 19,9–20,4                    | 1,4–1,8                                                                           |
| Niestijl Janssen JJ (1994) | Hollande        | 1483                        | 12,4                         | 2,4                                                                               |
| Kanny G (2001)             | France          | 44000                       |                              | 3,04–3,44                                                                         |
| Zuberbier (2004)           | Allemagne       | 4093                        | 34,9                         | 3,6 (*)                                                                           |
| Osterballe                 | Danemark        | 1834                        | 16,6                         | 2,3 (enfants de trois ans)<br>1 (enfants supérieurs à trois ans)<br>3,2 (adultes) |

### 3.3. Les enquêtes épidémiologiques

#### 3.3.1. Enquêtes ponctuelles

Il n'existe qu'un petit nombre d'études portant sur la fréquence des allergies alimentaires toutes causes confondues. Elles sont difficilement comparables car elles émanent d'équipes et de pays différents. Toutefois, la plupart d'entre elles se fondent sur un protocole similaire qui, schématiquement, consiste à questionner un large panel de personnes ou de foyers, ce qui permet de sélectionner les individus pouvant être atteints d'allergie (s) alimentaire (s). Ces derniers sont alors invités à un entretien et à des explorations allergologiques (tests cutanés et dosages d'IgE sériques spécifiques), à l'issue desquelles des tests de provocation par voie orale (TPO) sont proposés aux individus très suspects [14–17].

Le Tableau 2 résume les principales données disponibles. Dans trois études [14,15,18], le pourcentage des personnes qui se croient atteintes d'allergie (s) alimentaires (s) va de 12,4 à 20 %, chiffres très superposables à ceux qu'avaient enregistrés Altman et Chiaramonte [11]. En revanche, ils étaient plus élevés (34,9 %) dans l'étude de Zuberbier et al. [17]. Dans l'étude d'Osterballe et al. [18], la prévalence de l'allergie alimentaire était de 2,3 % chez les enfants âgés de trois ans, de 1 % chez les enfants de plus de trois ans, et de 3,2 % chez les adultes. Aucune allergie alimentaire ne fut détectée chez les enfants de moins de trois ans car la plupart, encore nourris au sein, n'avaient pas bénéficié d'une diversification alimentaire [18].

Il convient d'ajouter à ces chiffres de prévalence obtenus à la suite de TPO, une étude par questionnaires (3000) conduite dans les écoles de la ville de Toulouse qui a permis de recueillir 2716 réponses (taux de réponse : 77,6 %) [19]. La prévalence cumulée de l'allergie alimentaire est de 182 cas sur 2716, soit de 6,7 % (IC 95 % 5,8–7,6). La prévalence actuelle est de 4,7 % (IC 95 % : 3,9–5,5). Dans les différentes tranches d'âge, les prévalences cumulées sont les suivantes : 6,04 % (entre deux et cinq ans), 9,9 % (entre six et dix ans) et 4,5 % (de 11 à 14 ans). Les aliments en cause étaient le lait de vache (11,9 %), l'œuf de poule (9,4 %), le kiwi (9 %), l'arachide (8,2 %), le poisson (7,8 %), les fruits à coque (7,8 %), la crevette (5,3 %) [19].

Bien qu'il soit hasardeux de tirer des conclusions formelles de ces données, il faut cependant remarquer que les chiffres de

prévalence en population générale sont passés de 1,4 à 1,8 % (en 1994) à 3,6 % (en 2004) soit une multiplication de la prévalence par deux. Il est probable que la fréquence des allergies alimentaires est encore plus importante chez les enfants d'âge scolaire surtout entre six et dix ans [19]. Cette évolution corrobore l'expérience professionnelle des allergologues pédiatres de plus en plus sollicités pour des symptômes d'allergie alimentaire souvent graves.

À ce propos, au Canada, une enquête de Simons et al. [20] a permis d'estimer le nombre de prescriptions d'adrénaline auto-injectable (Epsilon<sup>®</sup>, EpiPen<sup>®</sup> Jr et Ana-Kit<sup>®</sup>) dont l'indication, chez un patient ambulatoire, ne peut correspondre qu'à une anaphylaxie aiguë. Entre le 1<sup>er</sup> avril 1995 et le 31 mars 2000, la prescription d'adrénaline dans la population générale a été de 995 pour 100 000 personnes et par an, ce qui représente une prévalence de l'anaphylaxie voisine de 1 % [20], estimation cohérente avec une fréquence des allergies alimentaires se situant autour de 5 %, toujours dans la population générale.

### 3.3.2. Enquête comparatives

De telles études effectuées par les mêmes équipes et avec le même protocole, à plusieurs années de distance, n'existent que pour l'arachide, mais cet allergène est très représentatif des problèmes actuels soulevés par les allergies alimentaires.

- Le groupe de l'île de Wight [21,22] a comparé dans deux cohortes la fréquence de l'allergie à l'arachide documentée par des symptômes suggestifs ou par un TPO positif :
  - la première était composée de 1456 enfants nés entre le 1<sup>er</sup> janvier 1989 et le 28 février 1990 [21] ;
  - la seconde comportait 1273 enfants nés entre le 1<sup>er</sup> septembre 1994 et le 31 août 1996 [22].

En cinq ans la prévalence de l'allergie à l'arachide prouvée par des TPO positifs a doublé, passant de 0,5 à 1 % [22]. Celle des sensibilisations à l'arachide a triplé (1,1 à 3,3 %) [22] ;

- Sicherer et al. [23,24] ont également effectué deux études utilisant les mêmes questionnaires téléphoniques à cinq ans d'intervalle, en 1997 et en 2002. Les taux de participation furent respectivement de 67 % [23] et 53 % [24]. Globalement, en 2002, la prévalence de l'allergie aux noix d'arbres, à l'arachide, ou à ces deux fruits était de 1,2 % tous âges confondus [24]. La prévalence de l'allergie à l'arachide n'avait pas augmenté chez l'adulte : 0,7 % en 1977 [23] et 0,6 % en 2002 [24]. En revanche, celle des allergies à l'arachide et/ou aux fruits à coque avait doublé en cinq ans chez

l'enfant, aussi bien pour l'arachide (de 0,4 à 0,8 %  $p = 0,05$ ) que pour les fruits secs (0,6 et 1,2 %  $p = 0,004$ ) (Tableau 3).

### 3.3.3. Conclusions

Les études analysées témoignent indiscutablement d'une augmentation de la fréquence des allergies alimentaires en général. La fréquence des allergies à l'arachide et aux fruits à coque a au moins doublé au cours des cinq à dix dernières années. De plus, on assiste à une véritable « explosion » des cas d'allergies alimentaires avec apparition d'allergies vis-à-vis d'allergènes jusque-là non signalés [25].

## 4. Aspects cliniques et causes

La question posée est de savoir si le mode de présentation clinique des allergies alimentaires a changé et si la répartition de leurs causes s'est modifiée.

### 4.1. Aspects cliniques

L'expérience clinique suggère que les symptômes des allergies alimentaires ont pu changer consécutivement aux modifications de la répartition des allergènes en cause.

En 1983, Moneret-Vautrin et André [26] décrivaient les aspects cliniques des allergies alimentaires chez l'adulte et l'enfant. Ces auteurs incluaient des tableaux digestifs (dont la maladie cœliaque) et extradiigestifs (choc anaphylactique, urticaire et œdème de Quincke, asthme, céphalées, eczéma de contact, etc.) avec, en particulier, des tableaux spécifiques au nourrisson (mort subite, eczéma), des tableaux rares (affections rénales, allergie urinaire, affections ORL, etc.) ou même très controversés (syndrome tension-fatigue). L'un des apports principaux de cet ouvrage qui fit date fut la distinction qui reste fructueuse entre vraie et fausse allergie alimentaire [26] (Tableau 4).

La nomenclature actuelle en allergologie, dénommée « classification de l'ombrelle », donne une dimension nouvelle à la classification des allergies (Tableau 5) [27–29]. Pour les experts, les réactions indésirables aux aliments sont qualifiées « hypersensibilités alimentaires » conformément aux classifications anglosaxonnes. Lorsque des mécanismes immunologiques sont impliqués, le terme approprié est « allergie alimentaire » et, lorsque le rôle des IgE est démontré, le terme « allergie alimentaire IgE-dépendante » est recommandé. Toutes les autres réactions, naguère regroupées sous le vocable

Tableau 3

Prévalence des allergies à l'arachide et/ou aux fruits à coque dans la population générale, déclarée par questionnaires téléphoniques entre 1997 et 2002. En cinq ans, la prévalence de l'allergie à l'arachide a doublé chez les moins de 18 ans (d'après Sicherer et al., modifié [24])

| Aliments           | Noix d'arbres (1997–2002) | Arachide + noix d'arbres (1997–2002) | Arachide (1997–2002) |
|--------------------|---------------------------|--------------------------------------|----------------------|
| Âges               |                           |                                      |                      |
| Enfants (< 18 ans) | 0,6–1,2 %                 | non déterminée–0,3 %                 | 0,4–0,8 %            |
| Adultes (> 18 ans) | 1,6–1,3 %                 | 0,05–0,2 %                           | 0,7–0,6 %            |
| Âge indéterminé    | 1,5–0,6 %                 | 0                                    | 0                    |
| Total              | 1,4–1,2 %                 | 0,05–0,3 %                           | 0,6–0,6 %            |

Tableau 4

Vraies et fausses allergies alimentaires [2]

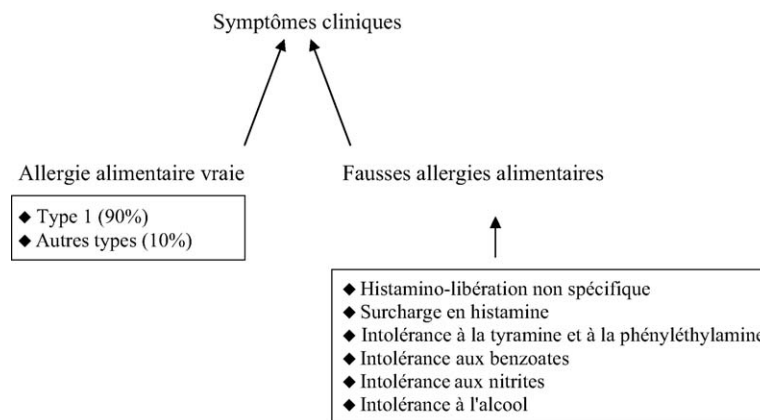
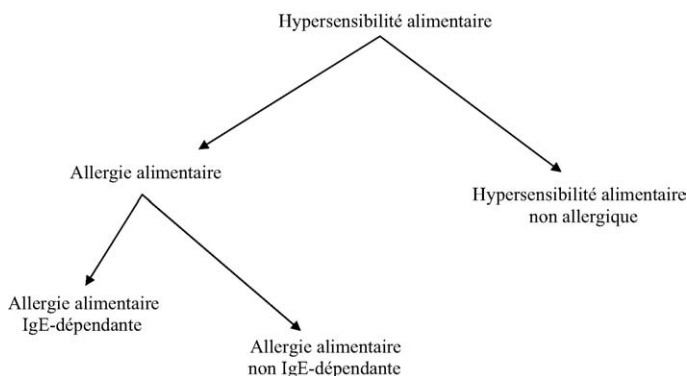


Tableau 5

Hypersensibilité alimentaire [3]



« intolérance alimentaire », doivent être désignées dorénavant sous le terme « hypersensibilité alimentaire non allergique ». Les réactions graves font partie de l'anaphylaxie dont l'ombrelle est identique [27–29]. Toutefois, l'allergie alimentaire IgE-dépendante est de loin la plus fréquente, responsable de plus de 90 % des allergies alimentaires. Elle s'exprime par des symptômes d'apparition rapide, survenant en quelques minutes (parfois moins d'une minute) à moins de quatre heures après l'exposition à l'allergène alimentaire par voie digestive, mais aussi après l'inhalation ou le contact cutané ou muqueux.

À la fin des années 1990, les symptômes directement liés (ou associés) aux allergies alimentaires ont été précisés en France sur plus de 500 observations [30]. Leur répartition s'établissait de la façon suivante : dermatite atopique (50,5 %), urticaire généralisée et/ou angio-œdème (30,3 %), asthme (8,6 %), choc anaphylactique (4,9 %), symptômes digestifs (2 %), syndrome d'allergie orale (1,4 %), rhinoconjonctivite (0,3 %) [30]. Ces symptômes étaient différents chez l'enfant et chez l'adulte : la fréquence de la dermatite atopique diminuait avec l'âge ; à l'inverse, celles de l'urticaire, de l'asthme et du choc anaphylactique augmentaient [30].

Bien que l'on ne dispose pas de statistiques, l'expérience professionnelle indique que certains tableaux cliniques sont de plus en plus fréquents et/ou plus souvent reconnus : asthme associé aux allergies graves ou mortelles [31–35], syndrome des allergies multiples [36,37], syndrome d'allergie orale [38, 39], aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. De nouvelles situations ont été reconnues : anaphylaxies induites par l'ingestion d'aliments et l'exercice physique [40–42], syndrome d'allergie induite par le baiser [43–45], symptômes respiratoires faisant suite à l'inhalation d'allergènes chez des individus connus pour développer des symptômes après l'ingestion de ces mêmes allergènes [46,47].

L'étude Avon qui porte maintenant sur 6412 enfants uniques suivis jusqu'à l'âge de sept ans confirme la grande fréquence des sensibilisations aux aéroallergènes, principalement les pollens de graminées (8,5 %), *Dermatophagoides pteronyssinus* (7,8 %) et le chat (4,9 %), tandis que les allergènes alimentaires les plus impliqués dans ces sensibilisations sont l'arachide (1,4 %) et les fruits à coque (1 %) [48]. Cette étude rappelle l'importance des réactions croisées, en particulier entre l'arachide et les fruits secs à coque : la moitié des patients atteints d'allergie à l'arachide aurait des réactions cliniques après l'ingestion de fruits secs à coque [48]. Alors que ces aliments n'appartiennent pas aux mêmes familles botaniques (l'arachide est une légumineuse et les fruits à coque sont originaires de plusieurs autres familles), la raison de ces réactions croisées serait la présence de vicilines qui sont des protéines de stockage des végétaux [49].

#### 4.2. Aspects étiologiques

Naguère, les causes des allergies alimentaires étaient monomorphes. Ainsi, parmi 130 observations recueillies chez l'adulte, les aliments en cause étaient le lait de vache, l'œuf de poule, le poisson et les fruits de mer, le céleri [26].

Plus tard, parmi 544 enfants, cinq allergènes étaient responsables de 78,1 % des allergies alimentaires : œuf (35,7 %), arachide (23,6 %), lait de vache (8,3 %), moutarde (6 %), pois-

sons (4,3 %) [26]. Un second groupe d'aliments responsables de 11 % des causes d'allergie alimentaire était constitué par la noisette, le kiwi, le blé, le bœuf, les pois, les lentilles (etc.) [26]. Un troisième groupe, responsable de 7,9 % des allergies alimentaires, comportait déjà un allergène émergent : le sésame [26]. Dans le quatrième groupe, responsable de 2,5 % des cas, pointaient le lait de chèvre et l'escargot [26].

Au cours des dernières années, de nouveaux tableaux d'allergies alimentaires ont été individualisés : allergies au lait de chèvre et de brebis sans allergie au lait de vache [50–53], aux graines végétales en particulier le sésame [54–57] et le sarrasin [58–61], aux noix exotiques [62–65], au blé [66–69], à l'escargot [70–74] (etc.). Certains de ces allergènes se signalent par la gravité des symptômes qu'ils provoquent pouvant mettre en jeu le pronostic vital : sésame [56], escargot [72], noix exotiques [32,65] (etc.).

De plus, des allergènes sur lesquels tout semblait avoir été dit peuvent révéler quelques surprises. C'est le cas pour l'allergie au kiwi, connue depuis la description de Fine en 1981 [75], devenue si commune [76] qu'elle ne motivait plus de publication clinique. Pourtant, en effectuant l'étude de 276 patients, âgés en moyenne  $38,8 \pm 21,1$  ans (cinq mois à 86 ans), mais ayant  $31,5 \pm 18,9$  ans (quatre mois à 71 ans) au moment de leur premier symptôme d'allergie au kiwi, Lucas et al. [77] ont rapporté des constatations inédites. Limités au syndrome oral dans 65 % des cas, les symptômes sont cependant graves chez 18 % des patients : bronchospasme, cyanose et collapsus [77]. Les enfants âgés de moins de cinq ans réagissent plus souvent que les adultes à la première exposition au kiwi ( $p < 0,001$ ) [77], ce qui fait émettre l'hypothèse d'une sensibilisation anténatale. Les symptômes graves sont plus fréquents au-dessous de cinq ans qu'après l'âge de 15 ans ( $p = 0,008$ ) [77]. L'allergie au kiwi n'a pas spontanément tendance à s'atténuer : si le premier épisode est sévère, les suivants le seront aussi [77]. L'allergie au kiwi peut se manifester pour des doses infimes d'allergènes par procuration : ingestion d'un gâteau de fraise préparé avec le couteau d'un restaurateur qui auparavant avait servi à couper un kiwi [78], allergie induite par le baiser [79].

## 5. L'explosion des allergies alimentaires : faits et hypothèses

Les raisons de l'augmentation de fréquence des allergies alimentaires, des modifications de leurs aspects cliniques et, peut-être, de leur gravité tiennent à de très nombreux facteurs.

### 5.1. Habitudes alimentaires

Notion bien connue, la fréquence des allergènes en cause varie en fonction des habitudes alimentaires de chaque pays ou région du Monde. À titres d'exemples, le poisson et les fruits de mer sont des allergènes importants en Asie, dans les pays nordiques, en Espagne [80,81]. Il en est de même pour les fruits et agrumes dans les pays du sud comme l'Espagne ou Israël [80,82–84], les escargots en Espagne [85], en Italie

[71] et dans certaines régions de France comme le pays catalan ou la Bourgogne [70], les lentilles en Espagne [80], le sésame en Israël [56], en Afrique du Nord [86] et en Australie [87].

Dans d'autres pays, certains fruits tropicaux comme le ram-boutan [87,89] et des aliments peu consommés dans les pays européens comme les nids d'hirondelle [89] viennent au premier plan des aliments responsables d'anaphylaxies alimentaires. Ainsi, à Singapour et en Chine, les nids d'hirondelle constituent le premier allergène alimentaire responsable d'anaphylaxie [88–90], tandis que l'arachide n'est pratiquement pas en cause, contrairement aux pays de l'Ouest. Les raisons de cette différence ne sont pas claires, même si on a évoqué le rôle de la cuisson humide (mode de préparation de l'arachide en Chine) qui diminuerait l'allergénicité [91] alors que le rôtissage l'augmente [92].

### 5.2. Modes d'alimentation

L'expérience clinique montre que la répartition des causes d'allergies alimentaires est influencée par des effets de modes liés au « marketing », par des modifications de style de vie, ou des changements nutritionnels (etc.).

À titre d'exemple, l'augmentation de l'incidence de l'allergie à l'arachide est liée (entre autres) à une consommation accrue, mais, en Suède, le nombre des individus sensibilisés à l'arachide a progressé de 30 % alors que la consommation de cette légumineuse n'a pas augmenté [93]. Un autre exemple est fourni par l'accroissement des allergies aux fruits et surtout aux diverses noix exotiques, lié à un engouement du public pour les aliments « rares ».

On peut aussi incriminer :

- une augmentation de l'allergénicité des aliments comme la tomate, la pêche ou le navet, par des cultures intensives [94, 95] ou de stress environnementaux [96] ;
- la consommation accrue de produits diététiques ou médicaux [97] ;
- le goût pour la consommation de poisson cru à l'origine de pathologies nouvelles (anisakiase et allergie à *Anisakis simplex*) [98].

### 5.3. Modalités d'exposition

En dehors des voies de sensibilisation classiques (respiratoire, digestive, cutanée, muqueuse) correspondant à leurs allergènes respectifs (aéroallergènes, allergènes alimentaires, allergènes de contact), de nouvelles modalités de sensibilisation ont été reconnues.

Plusieurs études ont démontré que certains nouveau-nés et les nourrissons pouvaient se sensibiliser pendant la vie intra-utérine [99–101] ou via le lait maternel qui recèle de nombreux allergènes comme, en particulier, l'arachide [102], la bêta-lactoglobuline [103], ou des allergènes de végétaux [104], ce qui explique la survenue de symptômes cliniques lors de la toute première exposition à l'allergène.

Plusieurs cas de transfert d'une allergie alimentaire lors de greffes d'organes ont été décrits, d'abord des observations isolées [105–108], puis des séries [109,110]. Les greffes de moelle osseuse et celles d'autres organes (foie, cœur, rein) sont concernées. La gravité de ces transferts d'allergies alimentaires vient des allergènes en cause qui sont connus pour provoquer des réactions graves : arachide le plus souvent, également la noix de cajou, l'œuf, le lait de vache, le soja [1,23]. Dans un cas, plusieurs allergies alimentaires furent transférées [110]. Le transfert s'explique surtout par l'allergie IgE-dépendante du donneur, mais aussi par le rôle facilitant du traitement immunosuppresseur [107,108,110]. De plus, l'immunosuppression pourrait favoriser le développement d'allergies chez des patients dont les donneurs n'étaient pas allergiques : dans ce cas, les mécanismes invoqués sont l'augmentation de la perméabilité intestinale et surtout la stimulation de la production de cytokines de type Th2 [111].

#### 5.4. Conclusions pratiques

Il faut systématiquement préciser le statut allergologique des donneurs et, en cas de positivité des dosages d'IgE sériques spécifiques alimentaires, préconiser aux receveurs une éviction stricte des aliments suspects.

L'expérience clinique montre que les patients qui présentent des symptômes allergiques après l'ingestion d'aliments peuvent aussi en développer après l'inhalation de particules alimentaires aérotransportées comme celles de l'arachide, des poissons, de fruits et légumes (etc.) [46]. L'inhalation préalable d'allergènes alimentaires ou non alimentaires pourrait aussi favoriser la survenue ultérieure d'une allergie digestive [4]. En faveur de cette hypothèse, on avance la précession :

- d'une allergie pollinique (bouleau) sur l'allergie alimentaire aux fruits (pomme, pêche, kiwi) [112] ;
- d'une sensibilisation aux plumes sur l'allergie à l'œuf (syndrome œuf-oiseau) [113] ;
- d'une exposition aux allergènes de l'œuf sur une allergie à l'œuf (syndrome œuf-œuf) [115].

Autre notion importante, l'application cutanée de topiques contenant des protéines végétales peut provoquer des sensibilisations ou même des allergies. Le passage transcutané des allergènes végétaux peut entraîner d'abord une sensibilisation à ces allergènes puis, parfois, le développement d'une allergie alimentaire par exemple à l'arachide [114] ou à l'amande [116]. À cet égard, Lack et al. [117] ont comparé la fréquence d'application de topiques à base d'arachide dans trois groupes de patients : 23 allergiques à l'arachide dont le diagnostic avait été confirmé par un TPO (dose réactogène comprise entre 50 mg et 8 g), 70 témoins atopiques (prick-test positif à un ou plusieurs aéroallergènes usuels) et 140 témoins non allergiques. La fréquence d'application des topiques à base d'arachide fut significativement plus fréquente dans le premier groupe (91 %) que dans les deux autres (61 % pour les témoins

atopiques et 71 % chez les témoins normaux) ( $p < 0,001$ ) [117]. En revanche, la fréquence d'application de topiques sans arachide était comparable dans les trois groupes : 63, 61 et 71 % [117].

## 6. Implications pratiques

Les allergies alimentaires touchent l'organisation de la vie quotidienne (en particulier familiale et scolaire), la qualité de vie de l'enfant et de sa famille (répercussions psychologiques), et l'organisation médicale en termes de diagnostic et de prévention (donc de coûts de santé). Ce seul chapitre nécessiterait un long développement qui est impossible dans le cadre imparti.

### 6.1. Organisation de la vie quotidienne familiale

Les allergies alimentaires interfèrent dans tous les actes de la vie quotidienne, depuis l'achat des aliments jusqu'à la préparation des repas. L'ensemble des actes de cette chaîne suppose l'acquisition de compétences, en particulier la lecture et le décodage des étiquettes [118], relativement facilité par des dispositions légales récentes visant à indiquer la présence des 12 principaux allergènes responsables d'allergies alimentaires. Toutefois, ces recommandations atteignent rapidement leurs limites, ce qui rend indispensable une bonne éducation des patients et de leur famille [119,120]. Les objectifs et les techniques d'éducation sont abordés ailleurs de façon détaillée [1].

### 6.2. Organisation de la vie scolaire

La prévention des accidents allergiques d'origine alimentaire en milieu scolaire et périscolaire a été organisée depuis 1999 par diverses circulaires [1] qui définissent le projet d'accueil individualisé (PAI). Il s'agit des circulaires n° 2003-15 du 8 septembre 2003 (BO n° 34 du 18 septembre 2003) et de la circulaire de restauration scolaire n° 2001-118 du 25 juin 2001 (BO spécial du 28 juin 2001). Ces dispositions ont considérablement amélioré la vie quotidienne des enfants atteints d'allergies alimentaires, même si des écueils ont été signalés [121] nécessitant une meilleure information des intervenants du milieu scolaire où le rôle du pédiatre-allergologue est capital [1].

### 6.3. Organisation médicale

L'explosion des cas d'allergies alimentaires a ouvert un secteur nouveau (et grandissant) de l'activité médicale privée et publique. En un peu plus de dix ans, les services de consultation et les hôpitaux de jours pédiatriques ont dû faire face à un afflux considérable de patients pour prise d'avis qu'il faut étayer le plus souvent par des tests de provocation par voie orale (TPO), épreuves lourdes et nécessitant du temps médical et paramédical. Ces tests ne sont pas sans danger [122], ce qui a conduit les équipes à proposer des valeurs seuils des IgE sériques spécifiques et/ou des prick-tests au-dessus desquelles

les TPO ont 95 à 100 % de chances d'être positifs [123–125]. Cette procédure prédictive a pour but de diminuer le nombre de TPO, mais il n'existe pas d'évaluation précise de leur efficacité. L'utilisation des allergènes recombinants a permis de faire avancer notre connaissance des allergènes et permis d'améliorer les conditions du diagnostic (voir les articles spécialement consacrés à ce thème dans le présent numéro).

L'expérience professionnelle montre aussi que l'accès aux procédures de diagnostic demeure difficile pour les patients qui ont souvent un long temps d'attente. De plus, les anaphylaxies graves, létales et prélétales, semblent en augmentation ce qui nécessite la mise en place de réseaux de surveillance [1] dont il existe plusieurs exemples dans le Monde, aux États-Unis, au Canada, en Suisse, et en France [126,127].

Les indications respectives des parades préventives à opposer aux allergies alimentaires (antihistaminiques, corticoïdes, bronchodilatateurs, adrénaline) ont été largement discutées [128,129]. La commission tripartite de la SFAIC a clarifié ce débat en proposant des indications adaptées à la gravité des symptômes cliniques [130].

#### 6.4. Répercussions psychologiques

Sicherer et al. [131] ont étudié la qualité de vie de 253 enfants atteints d'allergies alimentaires âgés en moyenne de 10,8 ans (extrêmes : 5 à 18 ans) à l'aide d'un questionnaire « Children's Health Questionnaire (CHQ-50) ». Soixante-huit pour cent d'entre eux étaient allergiques à un ou deux aliments, les autres l'étant à plusieurs. Globalement, la qualité de vie était altérée de plus de dix points dans l'échelle CHQ-50 pour les différents paramètres : perception générale de la santé, impact émotionnel sur les parents, limitation des activités de la famille ( $p < 0,0001$ ) [131]. Les pathologies associées aux allergies alimentaires qui étaient l'eczéma atopique associé à l'asthme (33 % des cas), l'asthme isolé (33 %), et la dermatite atopique isolée (13 %) aggravaient la perception globale de la santé ( $p = 0,0001$ ). De plus, la qualité de vie était significativement plus altérée (diminution de 7 à 12 points) chez les enfants atteints de plus de deux allergies alimentaires ( $p < 0,05$ ) [131].

Primeau et al. [132] ont comparé les répercussions sur la qualité de vie familiale dans quatre groupes de patients :

- 153 enfants allergiques à l'arachide ;
- 69 enfants atteints d'une affection rhumatismale ;
- 37 adultes allergiques à l'arachide ;
- 42 adultes atteints d'un rhumatisme.

Les outils d'évaluation étaient une échelle analogique et un index de qualité de vie (IFQ, *impact on family questionnaire*) comportant quatre dimensions (familiale et sociale, personnelle, financière, maîtrise). Pour les familles, l'allergie à l'arachide retentit davantage sur la dimension familiale et sociale de l'IFQ que les affections rhumatismales des enfants. Au contraire, pour les patients adultes, les répercussions des rhu-

matismes sont beaucoup plus importantes que celles de l'allergie à l'arachide que les adultes ont apprise à contrôler [132].

#### 6.5. Espoirs thérapeutiques...

Jusqu'à maintenant les espoirs d'un traitement efficace des allergies alimentaires, comme l'immunothérapie spécifique (ITS) pour les allergiques aux venins d'hyménoptères, avaient été déçus en particulier pour les patients atteints d'allergies alimentaires graves. Tel était le cas pour les deux études portant sur l'ITS injectable à l'arachide où les effets secondaires systémiques étaient fréquents, graves, et même mortels dans un cas [133,134].

Il existe des tentatives anecdotiques effectuées chez des patients à titre individuel comme, par exemple, une ITS sublinguale (ITS-SL) menée chez une patiente qui avait développé une anaphylaxie après la consommation de kiwi [135].

Une tentative intéressante chez les allergiques à l'arachide a été effectuée avec les anti-IgE : une étude préliminaire effectuée avec un anti-IgE (TNX-901) montre, qu'après une série de quatre injections sous-cutanée mensuelles de 450 mg, un patient qui développerait des symptômes allergiques pour une moitié de cacahuète en supporterait quatre à six fois plus à l'issue du traitement [136]. Pour les auteurs, ce résultat permettrait déjà d'éviter la plupart des risques d'exposition masquée [136].

Tout récemment, Enrique et al. [137] ont rapporté les résultats d'une ITS-SL en double insu contre placebo utilisant un extrait standardisé de noisette. L'étude a porté sur 23 patients âgés de 16 à 60 ans dont l'allergie avait été confirmée par les TPO. Finalement, 22 patients ont accompli l'étude, 12 recevant le traitement actif et 11 le placebo, un patient ayant retiré son consentement au commencement de l'étude pour des raisons professionnelles. Le protocole d'ITS comportait une phase accélérée à dose progressive pendant quatre jours, conduite en milieu hospitalier sous surveillance rigoureuse. Par la suite, les patients recevaient un traitement d'entretien de cinq gouttes (de la dose maximale tolérée) de novembre 2004 à mars 2005 avant la saison pollinique des noisetiers (en Espagne). À l'issue de ce traitement, la dose réactogène enregistrée au cours du TPO de contrôle à la noisette était comparée à celle du TPO initial effectuée avant l'entrée dans l'étude. Cette dose réactogène devait passer de 2,29 à 11,56 g dans le groupe traité ( $p = 0,02$ ) tandis que, dans le groupe placebo, elle ne variait pas de façon significative (de 3,49 à 4,14 g, NS). Cinq sur les 11 patients (45,5 %) qui recevaient le traitement actif purent recevoir la dose maximale d'extrait de noisette (20 g). Preuve supplémentaire de son efficacité, l'ITS entraîna une augmentation des IgG4 et de l'IL-10 uniquement dans le groupe « actif ». Cette immunothérapie sublinguale fut remarquablement tolérée puisqu'il n'y eut que trois réactions systémiques sur les 1466 doses administrées, soit seulement 0,2 %. Comme prévu, les auteurs indiquent que ces résultats sont à confirmer, mais ils sont extrêmement prometteurs pour les allergies alimentaires (en général) et pour les allergies aux fruits à coque (en particulier) [137].

## 7. Conclusions

Au cours des 20 dernières années, les allergies alimentaires ont posé d'importants problèmes de santé publique. Naguère relativement confidentielles et presque toujours liées aux mêmes allergènes (lait de vache, œuf de poule, poissons), les allergies alimentaires sont devenues de plus en plus fréquentes (touchant plus de 4 % dans la population générale tous âges confondus), de plus en plus variées, de plus en plus sévères, de plus en plus gênantes dans la vie quotidienne. L'histoire contemporaine de cette pathologie nouvelle est d'abord marquée, à partir des années 1980, par l'explosion des cas d'allergie à l'arachide dont la prévalence a au moins doublé au cours des cinq dernières années. D'autres évolutions marquantes ont été constituées par l'augmentation de fréquence des allergies aux fruits à coque (noix exotiques) et aux allergènes végétaux (sésame, sarrasin, blé). Bien que les données épidémiologiques soient encore parcellaires, l'expérience professionnelle suggère une augmentation du nombre des anaphylaxies létales et prélétales, légitimant la mise en place de réseaux de surveillance. L'exploration des allergies alimentaires est désormais bien codifiée en vue d'obtenir le diagnostic de certitude indispensable pour poser l'indication d'une éviction alimentaire. La prévention des allergies alimentaires repose sur l'éviction (trop souvent prise en défaut) et sur les traitements médicamenteux préventifs (antihistaminiques, corticoïdes, adrénaline). Leur mise en œuvre, lorsque les premiers symptômes de récurrence sont apparus, constitue cependant un constat d'échec. Ces dernières années ont été marquées par une codification des gestes préventifs dans le cadre du PAI et par la mise en place de protocoles éducatifs. L'avenir devrait appartenir aux thérapeutiques qui bloquent la réaction allergique IgE-dépendante (anti-IgE) et à l'immunothérapie spécifique ce dont témoignent les premiers résultats, très prometteurs, d'une immunothérapie sublinguale à la noisette. Dans l'immédiat, devant les difficultés du diagnostic et de la prévention, les répercussions sociales et psychologiques des allergies alimentaires restent considérables.

## Références

- [1] Rancé F, Dutau G. Les allergies alimentaires. Paris: Expansion scientifique française Édit.; 2005 [1 vol. (314 pages)].
- [2] <http://richard111.com>.
- [3] <http://www.luminarium.org>.
- [4] <http://www.chez.com>.
- [5] Donati M. De medica historia mirabile. Mantua Osana, 1586; VII: Cap iii: 304.
- [6] Peumery JJ. Histoire illustrée de l'asthme de l'Antiquité à nos jours. Paris: Éditions Roger Dacosta; 1984 (249).
- [7] Ratner B. Allergy, anaphylaxis and immunotherapy. Baltimore: The Williams & Wilkins C°; 1943 [1 vol. (834 pages)].
- [8] Cooke RA. Allergy in theory and practice. Philadelphia and London: W.B. Saunders C°; 1947 [1 vol. (572 pages)].
- [9] Glaser J. Allergy in Childhood. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas Publisher; 1956 [1 vol. (529 pages)].
- [10] Mäkinen-Kiljunen S, Plosila M. A father's IgE-mediated contact urticaria from mother's milk. J Allergy Clin Immunol 2004;113:353–4.
- [11] Altman DR, Chiaramonte LT. Public perception of food allergy. J Allergy Clin Immunol 1996;97:1247–51.
- [12] Young E, Stoneham MD, Petrukevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. Lancet 1994;343:1127–30.
- [13] « <http://www.ncbi.nlm.nih>.
- [14] Young E, Stoneham MD, Petrukevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. Lancet 1994;343:1127–30.
- [15] Niestijl Janssen JJ, Kardinaal AFM, Huijbers G, Vlieg-Boerstra J, Martens BPM, Ockhuizen T. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult dutch population. J Allergy Clin Immunol 1994;93:446–56.
- [16] Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thévenin F. Population study of food allergy in France. J Allergy Clin Immunol 2001;108:133–40.
- [17] Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, Hantke T, et al. Prevalence of adverse reactions to food in Germany – a population study. 1. Allergy 2004;59:338–45.
- [18] Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, Host A, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. Pediatr Allergy Immunol 2005;16:567–73.
- [19] Rancé F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. Clin Exp Allergy 2005;35:167–72.
- [20] Simons FER, Peterson S, Black CD. Epinephrine dispensing patterns for an out-of-hospital population: a novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2002;110:647–51.
- [21] Tariq SM, Stevens M, Matthews S, Ridout S, Twiselton R, Hide DW. Control study of peanut and tree nut sensitization by age of 4 years. BMJ 1996;313:514–7.
- [22] Grundy J, Matthews S, Bateman B, Dean T, Arshad SH. Rising prevalence of allergy to peanut in children: data from 2 sequential cohorts. J Allergy Clin Immunol 2002;110:784–9.
- [23] Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Burks AW, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the US determined by a random digit dial telephone. J Allergy Clin Immunol 1999;103:559–62.
- [24] Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. J Allergy Clin Immunol 2003;112:1203–7.
- [25] Dutau G. Le dictionnaire des allergènes (4<sup>e</sup> édition). Paris: Phase 5 éditeurs; 2004 [1 volume (300 pages)].
- [26] Moneret-Vautrin DA, André Cl. Immunopathologie de l'allergie alimentaire et fausses allergies alimentaires. Masson Édit., Paris, [1 volume (266 pages)].
- [27] Johansson SGO, Hourihane JO'B, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement for the EAACI nomenclature task force. Allergy 2001;56:813–24.
- [28] Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for global use: report of the nomenclature committee on the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol 2004;113:832–6.
- [29] Johansson SGO, Hourihane JO'B, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. Révision de la nomenclature en allergologie. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2003;44:218–30 (traduction française : Daniel Vervloet).
- [30] Rancé F, Kanny G, Dutau G, Moneret-Vautrin DA. Food hypersensitivity in children. Clinical aspects and distribution of allergens. Pediatr Allergy Immunol 1999;10:33–8.
- [31] Yunginger JW, Sweeney KG, Sturner WQ, Giannandrea LA, Teigland JD, Bray M, et al. Fatal food-induced anaphylaxis. JAMA 1988;260:1450–2.
- [32] Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. J Allergy Clin Immunol 2001;107:191–3.
- [33] Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. Clin Exp Allergy 2000;30:1144.
- [34] Foucard T, Malmheden Yman I. A study on severe food reactions in Sweden—is soy protein an underestimated cause of food anaphylaxis? Allergy 1999;54:261–5.

- [35] Roberts G, Patel N, Kevi-Schaffer FL, Habibi P, Lack G. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:168–74.
- [36] Paupe J, Scheinmann P. L'allergie sévère de l'enfant. *Rev Fr Allergol* 1991;31:225–30.
- [37] Rancé F, Dutau G. Le syndrome des allergies multiples. *Rev Fr Allergol* 1998;38:274–6.
- [38] Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C, Parkes P, Lessof MH. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy* 1987;17:42–4.
- [39] Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, Ansaloni R, Magri GC. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:683–90.
- [40] Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63:433–4.
- [41] Kidd JM, Cohen SH, Sosman AJ, Fink JN. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:407–11.
- [42] Dutau G. Anaphylaxie induite par l'ingestion d'aliments et l'exercice physique. In: Dutau G, editor. « Actualités en Pneumologie et Allergologie pédiatrique ». Collection « Références en Pédiatrie ». Paris: Elsevier; 2002. p. 155–70.
- [43] Wüthrich B. Oral allergy syndrome to apple after a lover's kiss. *Allergy* 1997;52:235–6.
- [44] Wüthrich B, Däscher M, Borelli S. Kiss-induced allergy to peanut. *Allergy* 2001;56:913.
- [45] Dutau G. Syndrome d'allergie induite par le baiser. *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* (sous presse).
- [46] Roberts G, Golder N, Lack G. Bronchial challenges with aerosolized food in asthmatic, food-allergic children. *Allergy* 2002;57:713–7.
- [47] Roberts G, Lack G. Relevance of inhalational exposure to food allergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:211–5 (J).
- [48] Roberts G, Peckitt C, Northstone K, Strachan D, Lack G, Henderson J, et al., ALSPAC Study Team. Relationship between aeroallergen and food allergen sensitization in childhood. *Clin Exp Allergy* 2005;35:933–40.
- [49] Astwood JD, Silvanovitch A, Bannon GA. Vicilins: a case study in allergen pedigrees. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:26–7.
- [50] Calvani M, Alessandri C. Anaphylaxis to sheep's cheese in a child unaffected by cow's milk protein allergy. *Eur J Pediatr* 1998;157:17–9.
- [51] Wüthrich B, Johansson SGO. Allergy to cheese produced from sheep's and goat's milk but not to cheese produced from cow's milk? *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:270–3.
- [52] Lamblin C, Bourrier T, Orlando JP, Sauvage C, Wallaert B. Allergie aux laits de chèvre et de brebis sans allergie associée au lait de vache. *Rev Fr Allergol Clin Immunol* 2001;41:165–8.
- [53] Bidat E, Rancé F, Baranès T, Goulamhousen S. L'allergie au lait de chèvre ou de brebis chez l'enfant, sans allergie au lait de vache. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43:273–7.
- [54] Moneret-Vautrin DA, Aghassian C, Kanny G. Anaphylaxie « idiopathique » au sésame. Un allergène alimentaire en pleine expansion. *Rev Fr Allergol* 1997;37:487–9.
- [55] Rancé F, Juchet A, Rittié JL, Brémont F, Dutau G. Sensibilisations et allergies au sésame. Étude clinique et biologique de quatre observations. *Ann Pediatr (Paris)* 1997;44:353–5.
- [56] Levy L, Danon YL. Allergy to sesame seeds in infants. *Allergy* 2001;56:193–4.
- [57] Agne PSE, Rancé F, Bidat E. Allergie au sésame. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43:507–16.
- [58] Davidson AE, Passero MA, Settupane GA. Buckwheat-induced anaphylaxis: a case report. *Ann Allergy* 1992;69:439–40.
- [59] Lee SY, Lee KS, Hongh CH, Lee KY. Three cases of nocturnal asthma due to buckwheat allergy. *Allergy* 2001;56:763–6.
- [60] Mairesse M, Ledent C. Asthme nocturne au sarrasin. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43:527–9.
- [61] Bourrier T, Noormahomed T, Coache M, Albertini M, Boutté P. Un cas d'allergie au sarrasin chez l'enfant. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43:530–2.
- [62] Dutau G, Rancé F, Abbal M, Juchet A, Brémont F. Allergie à la noix du Brésil ; à propos d'une observation chez une enfant de 11 ans. *Sem Hop Paris* 1998;74:910–3.
- [63] Bourrier T, Villrville L, Albertini A, Boutte P. Allergie alimentaire à la noix du Brésil : à propos de cinq cas chez l'enfant d'âge préscolaire. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001;41:401–6.
- [64] Rancé F, Bidat E, Bourrier T, Sabouraud D. Cashew allergy: observations of 42 children without associated peanut allergy. *Allergy* 2003;58:1311–4.
- [65] Davoren M, Peake J. Cashew nut allergy is associated with a high risk of anaphylaxis. *Arch Dis Child* 2005;90:1084–5.
- [66] Pecquet C, Laurière M. Hydrolysats de protéines du blé : nouveaux allergènes. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43:21–3.
- [67] Saadoun-Cousin C, Paty E, Scheinmann P. Allergie au blé. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002;42:583–94.
- [68] Casagrande F, Bourrier T, Albertini M, Boutté P. Allergie immédiate à la farine de blé : 9 cas pédiatriques et revue de la littérature. In: Dutau G, editor. « Références en Pédiatrie : actualités en pneumologie et allergologie ». Paris: Elsevier; 2002. p. 179–90.
- [69] Pecquet C, Bayrou O, Vigan M, Leunadier F. Les hydrolysats de protéines de blé : un nouvel allergène des cosmétiques responsable d'urticaire de contact. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43:94.
- [70] Banzet ML, Adessi B, Vuitton DA, l'AMEFORCAL. Manifestations allergiques après ingestion d'escargots chez 12 malades allergiques aux acariens : une nouvelle allergie croisée ? *Rev Fr Allergol* 1992;32:198–202.
- [71] Pajno GB, Morabito L, Ruggeri C, Falagiani P, Barberio G. Allergie alimentaire et asthme. Bronchospasme après ingestion d'escargots chez des enfants allergiques aux acariens. *Rev Fr Allergol* 1994;34:141–4.
- [72] De Bernardi D, Grassi N, D'Elia T, Vaghi A. Near fatal asthma after snails ingestion. *Allergy* 1998;53(Suppl. 4):S149 (Abstract).
- [73] Longo G, Barbi E, Puppini F. Exercise-induced anaphylaxis to snails. *Allergy* 2000;55:513–4.
- [74] Pajno GB, LaGrutta S, Barberio G, Canonica GW, Passalacqua G. Harmful effect of immunotherapy in children with combined snail and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:627–9.
- [75] Fine AJ. Hypersensitivity reactions to kiwi fruit (Chinese gooseberry, *Actinidia chinensis*). *J Allergy Clin Immunol* 1981;81:235–7.
- [76] Rancé F, Dutau G. Allergie alimentaire au kiwi chez l'enfant. *Rev Fr Allergol* 1992;32:203–6.
- [77] Lucas JSA, Grimshaw KEC, Collins K, Warner JO, Hourihane JO'B. Kiwi fruit is a significant allergen and is associated with differing patterns of reactivity in children and adults. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1115–21.
- [78] Mempel M, Rakoski J, Ring J, Ollert M. Severe anaphylaxis to kiwi fruit: immunologic changes related to successful sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1406–9.
- [79] Mancuso G, Berdondini RM. Oral allergy syndrome from kiwi fruit after a lover's kiss. *Contact Dermatitis* 2001;45:41.
- [80] Crespo JF, Pascual C, Burks AW, Helm RM, Esteban MM. Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr Allergy Immunol* 1995;6:39–43.
- [81] Thong BY, Cheng YK, Leong KP, Tang CY, Chng HH. Anaphylaxis in adults referred to a clinical immunology/allergy centre in Singapore. *Singapore Med J* 2005;46:529–34.
- [82] Kivity S, Dunner K, Marian Y. The pattern of food hypersensitivity in patients with onset after 10 years of age. *Clin Exp Allergy* 1994;24:19–22.
- [83] Giovannini L, Bourrier T, Noormahomed MT, Albertini A, Boutté P. L'allergie aux Rosacées chez l'enfant : à propos de 22 cas. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004;44:625–33.
- [84] Ben M'rad S, Dridi A, Doggui MH, LKhoauni H, Tritar F, Merai S, Djenayah F. L'allergie alimentaire à la pêche. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2005;45:385–8.

- [85] De la Cuesta CG, Garcia BE, Cordoba H, Dieguez I, Oehling A. Food allergy to *Helix terrestris* (snail). *Allergol Immunopathol (Madr)* 1989; 17:337–9.
- [86] Eechout P, Lejoyeux-Marzo C, Blamoutier J. Sésame ou basophile ouvre-toi. *Rev Fr Allergy* 1989;29:145–6.
- [87] Sporik R, Hill D. Allergy to peanut, nuts, and sesame in Australian children. *BMJ* 1996;313:1477–8.
- [88] Goh DL, Lau YN, Chew FT, Shek LPC, Lee BW. Pattern of food-induced anaphylaxis in children of an Asian community. *Allergy* 1999;54: 84–6.
- [89] Goh DL, Chew FT, Chua KY, Chay OM, Lee BW. Edible « bird's nest »-induced anaphylaxis: An under-recognized entity? *J Pediatr* 2000;137:277–9.
- [90] Shek LP, Lee BW. Food allergy in children-the Singapore story. *Asian Pac J Allergy* 1999;17:203–6.
- [91] Beyer K, Morrow E, Li XM, Bardina L, Bannon GA, Burks AW, Sampson HA. Effect of cooking methods on peanut allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:1077–81.
- [92] Maleki SJ, Viquez O, Jacks T, Dodo H, Champagne ET, Chung SY, et al. The major peanut allergen, ara h 2, functions as a trypsin inhibitor, and roasting enhances this function. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112: 190–5.
- [93] van Odijk J, Ahlstedt S, Bengtsson U, Hulthen L, Borres MP. Specific IgE antibodies to peanut in western Sweden – has the occurrence of peanut allergy without an increase of consumption? *Allergy* 2001;56: 573–7.
- [94] Armentia A, Callejo A, Diaz-Perales A, Martin-Gil FJ, Salcedo G. Enhancement of tomato allergenicity after treatment with plant hormones. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003;31(1):44–6.
- [95] Hanninen AR, Mikkola JH, Kalkkinen N, Turjanmaa K, Ylitalo L, Reunala T, et al. Increased allergen production in turnip (*Brassica rapa*) by treatments activating defense mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:194–201.
- [96] Malandain H, Lavaud F. Allergénicité des protéines de défense végétale. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004;44:469–75.
- [97] Dutau G. Le risque allergique des produits diététiques et médicaux. *Rev Fr Allergol Clin Immunol* 2004;44:634–45.
- [98] Valls A, Pascual CY, Martin Esteban M. Anisakis allergy: an update. *Rev Fr Allergol Clin* 2005;45:108–13.
- [99] Szepefalusi Z, Nentwich I, Gerstmayr M, Jost E, Todoran L, Gratzl R, et al. Prenatal allergen contact with milk proteins. *Clin Exp Allergy* 1997;27:28–35.
- [100] Piccinni MP, Mecacci F, Sampognaro S, Manetti R, Parronchi P, Maggi E, et al. Aeroallergen sensitization can occur during fetal life. *Int Arch Allergy Immunol* 1993;102:301–3.
- [101] Kalayci Ö, Akpinarli A, Yigit S, Cetinkaya S. Intrauterine cow's milk sensitization. *Allergy* 2000;55:418–9.
- [102] Vadas P, Wai Y, Burks W, Perelman B. Detection of peanut allergens in breast milk of lactating women. *JAMA* 2001;285:1746–8.
- [103] Axelsson I, Jakobsson I, Lindberg T, Benediktsson B. Bovine betalactoglobulin in the human milk. A longitudinal study during the whole lactation period. *Acta Paediatr Scand* 1986;75:702–6.
- [104] Guinneeupain M, Laurent J. Une allergie au kiwi à l'âge de 11 mois. In: Dutau G, editor. « Les allergies alimentaires ». Paris: Phase 5 Edit.; 1996. p. 28–30.
- [105] Legendre C, Caillat-Zucman S, Samuel D, Morelon S, Bismuth H, Bach JF, et al. Transfer of symptomatic peanut allergy to the recipient of a combined liver-and-kidney transplant. *N Engl J Med* 1997;337: 822–4.
- [106] Castells M, Boyce J. Transfer of peanut allergy by a liver allograft. *N Engl J Med* 1998;15(338):202–3.
- [107] Phan PG, Strasser SI, Koorey D, McCaughan GW, Rimmer J, Dunkley H, et al. Passive transfer of nut allergy after liver transplantation. *Arch Intern Med* 2003;27:237–9.
- [108] Asante-Korang A, Boyle GJ, Webber SA, Miller FA, Fricker FJ. Experience of FK 506 immunosuppression in pediatric heart transplantation: a study of long-term adverse effects. *J Heart Lung Transplant* 1996;15: 415–22.
- [109] Nowak-Węgrzyn AH, Sicherer SH, Conover-Walker MK, Wood RA. Food allergy after pediatric organ transplantation with tacrolimus immunosuppression. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:146–7.
- [110] Paty E, Ponvert C, Scheinmann P. Deux cas d'allergies alimentaires sévères après transplantation hépatique et mise sous immunosuppresseurs. *Rev Fr Allergol Clin Immunol* 2002;42 (Abstract 55).
- [111] Shalit M, Amar A, Or R. Allergy development after bone marrow transplantation from a non-atopic donor. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1699–701.
- [112] Gall H, Kalveram K-J, Forck G, Sterry W. Kiwi fruit allergy: a new birch pollen-associated food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94: 70–6.
- [113] de Blay F, Hoyet C, Bessot JC, Thierry R, Pauli G. Sensibilisation respiratoire aux protéines aviaires associée à une allergie à l'œuf. À propos de quatre cas. *Rev Fr Allergol* 1990;30:97–102.
- [114] Leser C, Hartmann AL, Praml G, Wüthrich B. The « egg-egg » syndrome: occupational respiratory allergy to airborne egg proteins with consecutive ingestive egg allergy in the bakery and confectionery industry. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001;11:89–93.
- [115] Dutau G, Rancé F. Symptômes de l'allergie à l'arachide. In: « Allergie à l'arachide ». Paris: Expansion Scientifique française Édit.; 2001. p. 45–51.
- [116] Guillet G, Guillet MH. Sensibilisation alimentaire percutanée. À propos d'une sensibilisation percutanée à l'amande chez le nourrisson et d'une étude des topiques chez 27 patients atteints d'allergie alimentaire. *Allerg Immunol (Paris)* 2000;32:309–11.
- [117] Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. For the Avon Longitudinal Study of parents and children study team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003;348: 977–85.
- [118] Mills EN, Valovirta E, Madsen C, Taylor SL, Vieths S, Anklam E, et al. Information provision for allergic consumers-where are we going with food allergen labelling? *Allergy* 2004;59:1262–8.
- [119] Bidat E. Enseignement thérapeutique de l'enfant asthmatique. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1998;38:182–6.
- [120] Rancé F, Bidat E. Educational program for children with peanut allergy. *Allerg Immunol (Paris)* 2000;32:209–11.
- [121] Paccioni C. Projet d'accueil individualisé à l'école : asthme et allergie alimentaire. Avantages, écueils. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1999;39: 667–73.
- [122] Dutau G. Allergies alimentaires et alternatives diagnostiques : test de provocation labial, test de provocation oral. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2000;40:728–41.
- [123] Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1540–6.
- [124] 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;100:444–51.
- [125] Rancé F, Lauwers-Cancès V, Abbal M. Improved screening for peanut allergy by the combined use of skin prick-tests and specific IgE-assays. *J Allergy Clin Immunol* 2002;120:1027–33.
- [126] Moneret-Vautrin DA, les membres du Réseau d'allergovigilance. Présentation du réseau d'allergovigilance. *Rev Fr Allergol Clin Immunol* 2001;41:685–90.
- [127] Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Morisset M, Beaudouin E, Kanny G. Épidémiologie de l'anaphylaxie prélétales et l'étales. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004;44:315–22.
- [128] Vervloet D. Adrénaline injectable à tous les allergiques alimentaires. « Pour ». *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001;41:641–3.
- [129] Rancé F. La prescription de l'adrénaline dans les allergies alimentaires : doit-elle être systématique ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001;41: 644–50.

- [130] Commission tripartite. Conditions d'établissement d'un projet d'accueil individualisé en cas de risques d'urgences allergiques alimentaires. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43:415–8.
- [131] Sicherer SH, Noone SA, Munoz-Furlong A. The impact of childhood food allergy on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:461–4.
- [132] Primeau MN, Kagan R, Joseph L, Lim H, Dufresne C, Duffy C, et al. The psychological burden of peanut allergy as perceived by adults with peanut allergy and the parents of peanut-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1135–43.
- [133] Oppenheimer JS, Nelson HS, Bock A, Christensen F, Leung DYM. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:256–62.
- [134] Nelson HS, Lahr J, Rule M, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:744–51.
- [135] Mempel M, Rakoski J, Ring J, Ollert M. Severe anaphylaxis to kiwi fruit: immunologic changes related to successful sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1406–9.
- [136] Leung DYM, Sampson HA, Yunginger JW, Burks Jr. AW, Schneider LC, Wortel CH, et al., For the TNX-901 Peanut Allergy Study Group. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003;348:986–93.
- [137] Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra T, Basagaña R, Tella R, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1073–9.