

Allergie à l'arachide

G. Dutau*, F. Rancé

Unité des maladies respiratoires, hôpital des Enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, BP 3119, 31026 Toulouse cedex 3, France

(Reçu le 22 novembre 2000 ; accepté le 23 novembre 2000)

Résumé

Fréquente aux États-Unis, beaucoup moins en Europe jusqu'au milieu des années 1980, l'allergie à l'arachide est devenue un problème important dans de nombreux pays industrialisés. De fait, la consommation d'arachide (cacahuète) est forte en Europe de l'est : Royaume-Uni, Pays-Bas, Allemagne, France. La fréquence de l'allergie à l'arachide (cacahuète) se situe entre 0,5 et 0,7 % dans la population générale. Cette allergie affecterait actuellement deux millions d'Américains. En France, l'arachide, l'un des allergènes alimentaires les plus incriminés, occupe la deuxième place (27,4 %) – derrière l'œuf – au cours des allergies alimentaires de l'enfant ; il est au premier rang au cours des allergies alimentaires de l'enfant âgé de plus de trois ans. Les voies de sensibilisation sont l'ingestion, le contact (même indirect) et l'inhalation. Les symptômes (cutanés, respiratoires et digestifs) apparaissent de quelques minutes à quelques heures après l'exposition. Des réactions graves (choc anaphylactique, menace de mort subite, décès soudains) ont été décrits. L'asthme est significativement plus souvent associé à l'allergie à la cacahuète qu'aux autres allergies, toutes causes confondues. Comme pour les autres allergies alimentaires, le diagnostic est fondé sur l'anamnèse, les prick-tests, la recherche d'IgE sériques spécifiques et les tests de provocation dont les modalités (tests de provocation labiale et orale) sont à discuter. Pour l'instant, l'éviction reste la seule attitude thérapeutique. L'obtention d'un allergène modifié aussi immunogène mais pratiquement dépourvu d'effets allergisants devrait relancer les tentatives d'immunothérapie. Les patients atteints d'allergie grave à l'arachide doivent avoir sur eux une carte ou un bracelet distinctif signalant leur situation ainsi qu'une trousse d'urgence comprenant en particulier de l'adrénaline. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

allergie alimentaire / anaphylaxie / arachide / enfant

Summary – Peanut allergy.

Peanut allergy, which is frequent in the United States and was much less so in Europe up to the mid-eighties, has become a major problem in many industrialized countries. Peanut consumption is high in Eastern Europe, the United Kingdom, The Netherlands, Germany and France. The frequency of peanut allergy is between 0.5 and 0.7% in the general population. Two million Americans are now thought to be affected. In France peanuts are one of the most frequent allergens, lying second (27.4%) to egg in food allergies in children, and holding first place in food allergies in children aged over 3 years. Sensitization occurs through ingestion, contact even if indirect, and inhalation. The symptoms, which affect the skin and the respiratory or gastrointestinal tract, appear a few minutes to a few hours after exposure. Serious reactions (anaphylactic shock, life-threatening reactions, sudden death) have been described. Asthma has a significantly higher association with peanut allergy than with other allergies, taken overall. As with other food allergies, diagnosis is based on history, prick-tests, screening for specific serum IgE and food challenge whose modalities (labial and oral challenge) are debated.

*Correspondance et tirés à part.

For the time being, elimination is the only form of treatment. The development of a modified allergen as immunogenic as possible but practically without allergenic effects should give immunotherapy new impetus. Patients with severe peanut allergy should carry a card or wear a distinctive bracelet indicating their condition as well as an emergency kit including in particular epinephrine. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

anaphylaxis / food allergy / paediatrics / peanut

Au début des années 1990, l'allergie à l'arachide, déjà fréquente aux États-Unis [1], l'était beaucoup moins en Europe, en particulier en France [2]. Ayant rassemblé 17 cas d'allergies alimentaires à l'arachide en une période de deux ans, l'un de nous avait été intrigué car, auparavant, ces allergies étaient peu fréquentes [2]. La lecture de l'éditorial de Hugh Sampson [1] nous confortait dans l'idée que l'idée que l'arachide était un « allergène d'avenir » [2]. La suite est bien connue : depuis dix ans, la fréquence de l'allergie à l'arachide n'a cessé d'augmenter dans de nombreux pays, en particulier l'Amérique du Nord, le Royaume-Uni et la France, et cet allergène apparaît maintenant au deuxième rang au classement des aliments responsables d'allergies [3]. Ayant rassemblé en 1998 plus de 130 observations d'allergie à l'arachide [4], il nous a paru utile de faire le point sur une allergie qui suscite toujours commentaires et interrogations.

TAXONOMIE

L'arachide (*Arachis hypogae*, *peanut*) est une Légumineuse annuelle, plante touffue de 20 à 70 cm dont les fruits souterrains ou gousses (3 à 5 cm) contiennent une à trois graines ou cacahuètes (du nom aztèque *cacaouate*) [5-7]. Les lentilles, les pois, les pois-chiches, les haricots, les fèves, l'acacia, la caroube, le lupin, la luzerne, le trèfle (etc.) appartiennent à la même famille, d'où la possibilité de réactions croisées (cf. infra). D'origine sud-américaine, l'arachide est cultivée dans de nombreux pays, en particulier l'Afrique, l'Asie, les États-Unis. En France, où la production est anecdotique, des essais de culture ont été conduits dans le Lauragais et l'Aude et même dans les Landes.

ARACHIDE ET PRODUITS ARACHIDIERS

En 1998, les pays producteurs d'arachides non décortiquées étaient la Chine (9 650 tonnes), l'Inde

(8 300 tonnes), le Nigeria (2 531 tonnes), les États-Unis (1 638 tonnes) pour une production totale de 30 916 tonnes. La France est le premier pays importateur d'huile d'arachide devant l'Italie, la Belgique, la Chine, les États-Unis et le Canada [5, 6]. L'arachide est très appréciée pour sa richesse en huile alimentaire (50 %) et en protéines (25 %). On en consomme les graines fraîches ou grillées après avoir décortiqué les gousses, mais aussi l'huile et les produits dérivés [5].

Après la récolte, la plante entière est soumise au battage, opération manuelle et mécanique qui permet de séparer les gousses (50 %) des fanes ou pailles (50 %). Les gousses sont alors décortiquées, ce qui permet d'obtenir les graines (70 %) et les coques vides (30 %). Après trituration des graines à froid ou à chaud, on obtient d'une part l'huile d'arachide (50 %) et, d'autre part, les tourteaux (50 %), sous-produits de la trituration constitués par les résidus des graines ou des fruits oléagineux pouvant être transformés en produits arachidières (beurre, pâtes, farines) (*figure 1*). Ainsi, la diversité de ces produits explique pourquoi l'arachide est un allergène ubiquitaire, de loin le plus fréquent des allergènes masqués.

L'arachide destinée à la consommation (arachide de bouche) provient de trois variétés *Virginia* (très grosses graines), *Valencia* et *Spanish*. Selon leur grosseur, les graines sont utilisées pour la consommation en l'état (grosses graines torréfiées ou salées), la production de confiseries (enrobage de sucre ou de chocolat), la fabrication de beurre ou de biscuits (petites graines, brisures). Le marché a commencé à augmenter en 1970, surtout vers les pays européens [5]. En 1992-1993, les États-Unis étaient le premier pays exportateur et consommateur d'arachide de bouche, la consommation augmentant en moyenne de 4 % chaque année [5]. Dans ce pays, c'est une source importante et bon marché de protéines, lipides, vitamines et sels minéraux, très utilisée par les femmes enceintes pour enrichir leur régime [8]. En France,

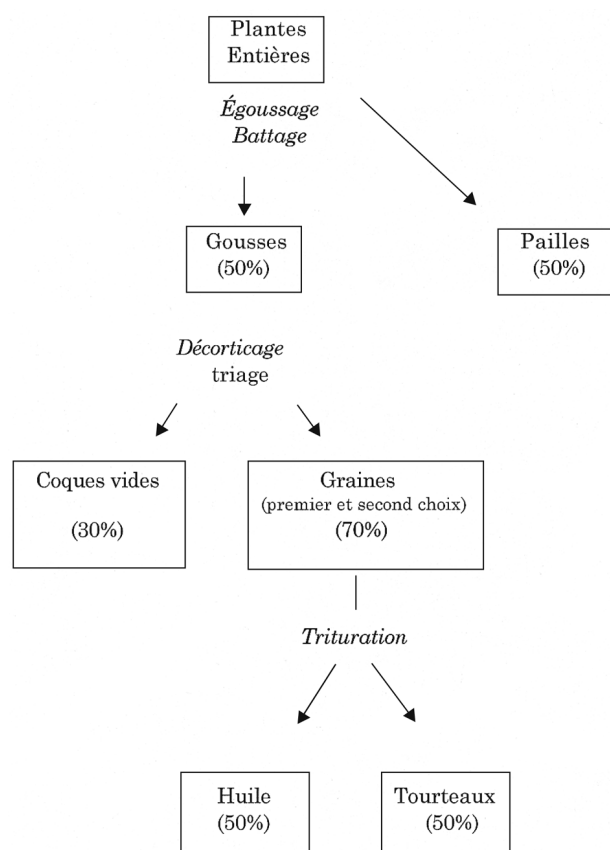


Figure 1. Arachide et produits arachidiers (d'après R. Schilling [5] modifié).

Guérin et Guérin [9] ont bien montré l'ubiquité de l'arachide dans l'alimentation actuelle (cf. infra).

ÉPIDÉMIOLOGIE ET GÉNÉTIQUE

Données épidémiologiques

La fréquence de l'allergie alimentaire (en général) est de 2 % chez l'adulte [10, 11]. Trois fois plus forte chez l'enfant (autour de 6 à 8 %) que chez l'adulte [12], elle est encore plus élevée chez les sujets atopiques. La fréquence de l'allergie à l'arachide (cacahuète) se situe entre 0,5 et 0,7 % dans la population générale [13, 14]. Le suivi de la cohorte de l'île de Wight (Newport) montre que 1,2 % des enfants sont sensibilisés (prick-tests positifs) aux noix d'arbres et 1,1 % à l'arachide, tandis que 0,5 % avaient des réactions allergiques à l'arachide [13].

Actuellement, l'allergie à l'arachide affecterait deux millions d'Américains [14].

En étudiant la prévalence de l'allergie à l'arachide à l'aide d'un questionnaire adressé aux familles d'enfants ayant une allergie à l'arachide dûment prouvée, Hourihane et al. [15] ont montré qu'elle était plus élevée dans les jeunes générations que dans les plus anciennes. En effet, la fréquence de l'allergie à l'arachide est de 0,1 % chez les grands-parents de ces enfants, de 0,6 % chez leurs oncles et tantes, de 1,6 % chez leurs parents et de 6,9 % chez leurs frères et sœurs. Ce résultat, qui témoigne d'une augmentation de prévalence de cette allergie depuis deux décades, est à corrélérer avec l'important accroissement de la consommation mondiale d'arachide (cf. supra). De fait, dans cette étude, la consommation de cacahuètes pendant la grossesse est plus importante chez les mères dont les enfants sont âgés de plus de six ans (50,7 %), comparativement aux mères de ceux qui ont moins de six ans (33,1 %), différence statistiquement significative ($p = 0,0005$) [15]. Dans cette même étude, les mères des enfants allergiques à l'arachide sont plus souvent atopiques (54,5 %) que les pères (37,3 %) ($p < 0,005$) [15].

Âge de détection et voies de sensibilisation

L'âge de détection des sensibilisations et des allergies alimentaires à l'arachide est de plus en plus précoce. Des sensibilisations sont enregistrées dès l'âge de six mois [16]. Avant cet âge, seulement 4 % des enfants normaux exempts d'eczéma sont sensibilisés à l'arachide, contre 12 % des enfants du même âge atteints d'eczéma modéré et 61 % atteints d'eczéma sévère [16], soit des différences hautement significatives ($p < 0,0001$). De fait, dans une étude déjà ancienne de Bock et Atkins [17], l'âge moyen de l'allergie à l'arachide était de trois ans. Dans notre expérience, 53 % des enfants sont âgés de moins de trois ans et 79,5 % ont de six mois à six ans [18]. Ces résultats sont assez comparables à ceux de Ewan et al. [19] pour qui l'allergie à l'arachide débute avant l'âge de trois ans dans 55 % et avant celui de un an dans 17 % des cas.

Chez les enfants de moins de deux ans qui n'ont pu consommer de l'arachide sous des formes traditionnelles, il faut donc invoquer d'autres voies et modes de sensibilisations : laits infantiles contenant de l'huile d'arachide [20, 21], vitamines en solution huileuse [22], consommation de cacahuètes par la

mère pendant la grossesse et/ou pendant l'allaitement que l'on suppose à l'origine de sensibilisations fœtales et/ou néonatales [15]. La grande fréquence (72 à 80 %) avec laquelle les jeunes enfants réagissent à la première consommation connue d'aliments contenant de l'arachide plaide en faveur de cette hypothèse [23, 24]. Toutefois, les données sont actuellement insuffisantes pour incriminer la consommation d'arachide pendant la grossesse ; si le passage d'allergènes de l'arachide par le lait maternel demeure l'éventualité la plus probable, elle reste encore à confirmer [25]. On a aussi incriminé le contact cutané indirect ou direct par des crèmes et onguents [26-29].

Finalement, les facteurs de risque du développement de l'allergie à l'arachide sont les antécédents atopiques familiaux, la présence d'une eczéma chez le nourrisson, l'utilisation de topiques à base d'huile d'arachide [29] et la consommation par le nourrisson d'aliments contenant de l'huile d'arachide, de l'arachide (cacahuète) ou du beurre de cacahuète. Ainsi, tous les programmes modernes de prévention de l'allergie recommandent l'exclusion de l'arachide sous toutes ses formes au cours des cinq premières années de la vie [30, 31].

Allergie à l'arachide et groupes HLA

Howell et al. [32] ont mis en évidence une association entre certains groupes HLA uniquement chez les individus allergiques à l'arachide. Chez 161 patients allergiques à l'arachide versus 293 témoins, l'étude des groupes HLA de classe II montre que trois génotypes (DRB1*08, DRB1*08/12 et DQB1*08) sont significativement associés à une allergie à l'arachide [32].

Dans notre étude [33] portant sur 92 enfants allergiques à l'arachide ayant un test de provocation oral positif (dont 17 enfants atteints de symptômes sévères et réagissant à moins de 100 mg d'arachide), comparés à 109 témoins (donneurs de moelle osseuse), nous n'avons pas observé de liaison avec le phénotype DRB1*08. En revanche, chez les enfants allergiques à l'arachide, les phénotypes DRB1*07 ($p < 0,01$) et DQB1*02 ($p < 0,001$) sont moins fréquents que chez les témoins, et le phénotype DRB1*07 est absent chez les 17 enfants atteints d'allergies sévères à l'arachide [33]. Ainsi, avoir un

phénotype HLA-DQB1*07 et HLA-DQB1*02 pourrait protéger contre le développement d'une allergie à l'arachide.

Allergie à l'arachide et étude des jumeaux

L'étude de Hourihane et al. [15] effectuée chez les enfants allergiques à l'arachide avait montré que cette allergie était plus fréquente chez leurs frères et sœurs (6,9 %) que chez leurs mères (2,3 %), leurs pères (0,8 %), leurs oncles et tantes (0,6 %) et leurs grands-parents (0,1 %). Ces résultats suggéraient non seulement l'intervention de facteurs génétiques, mais aussi des habitudes alimentaires nouvelles.

Pour la première fois en matière d'allergie alimentaire, Sicherer et al. [34] viennent de montrer par l'étude des jumeaux que l'allergie à l'arachide était liée à un mécanisme génétique. Ils ont étudié 75 paires de jumeaux dont l'un (au moins) était atteint d'allergie à l'arachide. Cinquante-huit paires ont été retenues, 14 monozygotes et 44 dizygotes. Sur les 116 jumeaux, âgés de un à 58 ans (en moyenne cinq ans), 70 (soit 60 %) avaient des symptômes cliniques d'allergie à l'arachide et, sur ces 70, 56 (soit 74 %) avaient des prick-tests et/ou des Rasts positifs à l'arachide [34]. La concordance est de neuf sur 14 chez les jumeaux monozygotes et de seulement trois sur 44 chez les jumeaux dizygotes : globalement, le taux de concordance est donc de 64,3 %, c'est-à-dire très significatif ($2 = 1,38$ et $p < 0,0001$ [34]. Ainsi, après l'asthme, la pollinose et la dermatite atopique, l'allergie à l'arachide est le quatrième phénotype de l'allergie qui correspond à un génotype particulier qui reste à déterminer.

CONSTITUTION CHIMIQUE ET ALLERGÈNES DE L'ARACHIDE

En dix ans, la connaissance de la composition chimique et des allergènes de l'arachide a considérablement progressé.

Composition chimique

Les graines d'arachide contiennent de l'huile (45 à 50 %), des protéines (25 à 30 %), des hydrates de carbone (8 à 12 %), de l'eau (5 %), des fibres (5,5 %) et des minéraux (2 à 3 %). Les protéines sont classées en trois groupes, les albumines (solubles dans

l'eau, 15 %), les globulines (solubles dans le sel, 70 %) et les gluténines (fraction insolubles, 10 % [34, 35].

Allergènes de l'arachide

En 1981, Sachs et al. [36] ont isolé le premier allergène majeur à partir d'un extrait d'arachide crue délipidé : ils le dénomment *peanut I* (20 à 30 kDa). Ayant montré la multiplicité des allergènes de l'arachide (alpha-arachine, conarachine I, concanavoline A-réactive glycoprotéine [37], Barnett et Howden [38] ont isolé et caractérisé en 1986 un autre allergène majeur, la concanavoline A-réactive, une glycoprotéine de 65 kDa.

Au cours de travaux successifs, Burks et al. [39, 40] ont isolé plusieurs glycoprotéines qui sont des allergènes majeurs : Ara h1, Ara h2 et Ara h3. Ara h1 (63,5 kDa) appartient à la famille des vicilines, protéine de stockage des graines : la séquence des acides aminés comporte 23 épitopes capables de se lier avec les IgE de plus de 95 % des sujets sensibilisés à l'arachide [39]. Ara h2 (17 kDa) de la famille des conglutines possède des sites de fixation des IgE également identifiés [40]. Ara h3 et Ara h4 (14, 36, 57 kDa), de la famille des glycinines, possèdent une forte homologie (61 %) avec la sous-unité G3 de la glycinine [41, 42]. On a aussi décrit Ara h5 (14 kDa) de la famille des profilines, Ara h6 (14,5 kDa) et Ara h7 (16 kDa) [42]. Le rôle des structures hydrocarbonées (bêta 1,2 xylose) de l'arachide est hypothétique : elles pourraient intervenir dans l'allergénicité de l'arachide ou simplement protéger l'allergène contre la digestion [43].

Finalement, l'arachide contient un très grand nombre de protéines allergisantes [44]. Comme le soulignent Burks et al. [45], la gravité des symptômes de l'allergie à l'arachide pourrait être liée à un allergène particulier ou, plus vraisemblablement, au mode de présentation des épitopes aux mastocytes.

Tout récemment, Hong et al. [46] ont montré que le traitement de l'arachide par la pepsine éliminait les épitopes de fixation des IgE, tout en préservant les possibilités de fixation de l'allergène aux cellules T. Ainsi on pourrait obtenir un antigène modifié, de même immunogénicité, mais ayant une allergénicité réduite, ce qui permettrait de diminuer les effets adverses de l'immunothérapie [46]. Par ailleurs, par manipulations génétiques, on pourrait envisager de produire une « arachide hypoallergénique » [43].

L'HUILE D'ARACHIDE EST-ELLE ALLERGISANTE ?

Jusqu'à ces dernières années, on admettait que l'huile d'arachide n'était pas allergisante [47-49]. Les tests de provocation par voie orale effectués par Taylor et al. [47] chez dix patients sont négatifs avec une dose de 8 mL d'huile d'arachide. Nordlee et al. [49] n'observent pas d'inhibition des IgE par l'huile d'arachide. Cependant, des études plus précises ont montré que des huiles d'arachide non raffinées pouvaient receler 10 à 11 µg/mL d'allergène [50] ou moins (3,4 µg/g d'allergène) [51]. La présence des allergènes dans les huiles non raffinées est infime : 3 à 11 µg/mL [51] ou 3,4 µg/g d'allergène [52]. Mêmes faibles, ces quantités sont considérées comme suffisantes pour sensibiliser les nourrissons [22] ou même pour provoquer des réactions allergiques [21]. Toutefois, des opinions divergentes ont été émises au sujet des risques encourus par les individus allergiques à l'arachide (cacahuète) en consommant de l'huile d'arachide.

Comme l'indiquent Hourihane et al. [53], la plupart des huiles d'arachide mises sur le marché pour les consommateurs font l'objet d'opérations physiques et chimiques incluant dégommeage, raffinage, blanchissement et désodorisation. Mais il existe aussi des huiles d'arachide moins élaborées, pressées à froid ou brutes. Hoffman et Collin-Williams [50] ont montré qu'une marque pouvait contenir jusqu'à 3,4 µg/mL de protéine allergisante ! En estimant que la dose minimale de protéine capable de provoquer une réaction au cours d'un test de provocation en double insu soit située à 100 mg [1], Hourihane et al. [53] en déduisent qu'un individu allergique à l'arachide devrait boire 1,5 litres d'huile d'arachide crue pour arriver au même résultat ! De fait, au cours d'une étude portant sur 62 patients allergiques à l'arachide, aucun n'a réagi à l'huile d'arachide raffinée et six ont réagi à l'huile crue : syndrome oral dans cinq cas et *wheezing* dans un cas [53].

Si de tels résultats sont rassurants puisque les symptômes ainsi provoqués restent modérés, sans commune mesure avec les réactions adverses provoquées par les graines d'arachide [53], ils ne signifient pas pour autant que le risque de consommer de l'huile d'arachide soit nul pour les sujets allergiques à l'arachide. En effet, une huile initialement pure, dépourvue d'allergène, qui servirait à cuire des cacahuètes

s'enrichit en protéines allergisantes [48] et représente alors un risque important. D'ailleurs, la réutilisation des huiles de cuisson s'applique aux autres allergènes : on peut citer, par exemple, le cas d'huiles ayant servi préalablement à faire cuire des poissons chez les sujets allergiques aux poissons [54].

Moneret-Vautrin et al. enregistrent 14 tests de provocation par voie orale positifs avec de l'huile d'arachide chez 62 patients allergiques à l'arachide (soit 22,5 %) [55]. Les symptômes induits par le test oral de provocation à l'huile d'arachide, de caractère semi-tardif, ont été le plus souvent une réactivation d'eczéma et une crise d'asthme [55]. Chez l'enfant, nous avons relevé une positivité du test de provocation à l'huile d'arachide chez 26,9 % des allergiques. Les symptômes ont toujours été discrets, à type d'eczéma ou d'urticaire légère ; aucun cas d'anaphylaxie, d'angio-œdème ou de symptômes modérés type urticaire généralisée simple n'a été constaté [18], ce qui corrobore les résultats de Hourihane et al. [53]. Les patients réagissant à 5 mL d'huile ont donc « réagi approximativement vis-à-vis d'allergènes ne pouvant dépasser, au total, un microgramme de protéines » [51, 52].

Ainsi, dans le doute, les personnes allergiques à l'arachide devraient s'abstenir de consommer de l'huile d'arachide mais, s'ils en consommaient, les risques seraient modérés. Il convient donc de tempérer le « terrorisme » envers le terme « arachide » qui provient d'une confusion des esprits entre « arachide » (cacahuète) et arachide « huile ».

SYMPTÔMES DE L'ALLERGIE À L'ARACHIDE

L'âge de début de l'allergie à l'arachide est de plus en plus précoce. Tous symptômes confondus, il se situe entre deux ans [14, 18] et trois ans [17]. Pour Hill et al. [16], 4 % des nourrissons normaux âgés de moins de six mois sont sensibilisés à l'arachide, contre 12 % des nourrissons atteints de dermatite atopique modérée et 61 % de ceux atteints de dermatite atopique grave, soit un risque multiplié respectivement par 3 et par 15.

L'arachide est l'un des allergènes alimentaires les plus fréquemment incriminés. Il occupe la deuxième place (27,4 %) derrière l'œuf au cours des allergies alimentaires de l'enfant prouvées par test de provocation par voie orale [3]. Il est au premier rang au

cours des allergies alimentaires de l'enfant âgé de plus de trois ans [3].

Les voies de sensibilisation sont l'ingestion, mais aussi le contact (même indirect) [26-29], l'inhalation [2, 8]. Les symptômes apparaissent de quelques minutes à quelques heures. Dans la série de Hourihane, les réactions apparaissent en moins de 30 minutes dans 93 % des cas [23]. Le premier signe est souvent le syndrome oral [56], signe d'alarme permettant à l'individu d'arrêter la consommation de l'aliment. Sinon, les différents symptômes de l'allergie immédiate se développent : malaise, prurit généralisé, nausées, vomissements, douleurs abdominales, spasme laryngé, salivation, rhinite, bronchospasme, urticaire, angio-œdème, anaphylaxie.

Selon l'expression de plusieurs auteurs, cette allergie est « sans équivoque » devant des symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales dans 27 à 65 % des cas), des symptômes respiratoires (prurit oculaire et nasal, rhinorrhée, sialorrhée, prurit oral ou vélopalaire, œdème laryngé, toux, asthme dans 40 à 45 % des cas) ou des symptômes cutanéomuqueux (urticaire, angio-œdème, poussées d'eczéma dans 37 à 41 % des cas) [1, 2, 4, 18]. Dans notre expérience, l'eczéma est le signe d'appel le plus fréquent (43,1 %) [4, 18].

L'allergie à l'arachide peut entraîner une anaphylaxie aiguë (4 à 6 %) avec asthme, choc et mort subite [54, 57-59]. Un tiers des admissions aux urgences pour allergie alimentaire est due à l'arachide [60]. La moitié des décès par allergie alimentaire est imputable à l'arachide [59]. La gravité de l'allergie à l'arachide est indirectement illustrée par la fréquence avec laquelle les centres spécialisés de diagnostic récuse les tests de provocation par voie orale pour des raisons éthiques : 6 % pour le lait de vache, 8 % pour l'œuf de poule et 45 % pour la cacahuète [2] !

Il existe une liaison entre l'asthme et les allergies alimentaires graves [4, 18, 35]. Les patients décédés d'anaphylaxie par allergie alimentaire ont très souvent un asthme modérément sévère à sévère [54, 57]. Dans notre expérience, l'asthme est significativement plus fréquent au cours de l'allergie à l'arachide (13,6 %) qu'au cours des autres allergies alimentaires (7,6 %) [4, 55]. Il en est de même pour l'œdème de Quincke (34,8 versus 14,4 %). En revanche, la fréquence du choc anaphylactique est comparable, 6 % versus 5,6 % [4, 55].

DIAGNOSTIC DE L'ALLERGIE À L'ARACHIDE

Comme pour les autres allergies alimentaires, l'exploration allergologique comporte l'anamnèse, les prick-tests, la recherche d'IgE sériques spécifiques et les tests de provocation.

Histoire clinique

L'anamnèse est évocatrice si les symptômes ont été sévères. Souvent, le patient a fait l'expérience de deux (ou plusieurs) accidents identiques antérieurs avant de consulter [35]. Il est important de disposer des étiquettes présentes sur les emballages des aliments manufacturés.

Tests cutanés

Ils font appel à des extraits commerciaux ou à l'arachide native. Hefle et al. [61] ont montré que les prick-tests réalisés avec les extraits commerciaux de six firmes étaient capables de provoquer une induration (de 13 à 20 mm) et un érythème (de 31 à 57 mm) significatifs chez six adultes allergiques à l'arachide, alors que la réponse est négative (0 à 2 mm) chez les témoins. La positivité des prick-tests est plus importante avec l'arachide native qu'avec les extraits commerciaux, mais cette différence n'est pas significative [62]. Leur sensibilité et leur valeur prédictive négative sont excellentes [35] ; en revanche, leur spécificité et leur valeur prédictive positive le sont beaucoup moins [35]. Comme pour tous les aliments, la négativité des prick-tests avec l'aliment natif représente un argument fort contre le diagnostic d'allergie.

Dans notre expérience, la moyenne de l'induration avec un extrait commercial est de 8 mm (extrêmes : 2 à 25 mm). Avant l'âge de un an, le diamètre moyen de l'induration est de 4,5 mm [4]. Eigenmann et al. [63] ont établi une valeur seuil des tests cutanés à 6 mm pour différencier un patient allergique d'un non allergique. La taille de la papule n'est pas corrélée avec la gravité de l'allergie. Les tests épicutanés recommandés pour augmenter la rentabilité du diagnostic d'allergie aux protéines du lait de vache au cours de la dermatite atopique par Isolauri et al. [64] n'ont pas été utilisés, à notre connaissance, pour l'arachide.

IgE sériques spécifiques

La corrélation entre les résultats des prick-tests et du dosage des IgE sériques spécifiques est meilleure pour l'arachide que pour d'autres aliments [35]. Dans notre expérience, les résultats ne sont négatifs que dans 14,3 %. La moyenne des taux d'IgE sériques anti-arachide est de 30,90 kU/L (extrêmes : 0,75 à 100 kU/L) [4, 18]. Il est préférable de coupler tests cutanés et dosages d'IgE pour augmenter la rentabilité du diagnostic. Kemp et al. [65] observent une bonne corrélation entre les prick-tests, les IgE sériques spécifiques et l'histoire clinique.

Sampson et al. [66] ont objectivé une corrélation entre Rast fortement positifs et positivité des tests de provocation par voie orale : un seuil de positivité des IgE spécifiques à 15 kU/L (Cap system®) soit associé à une positivité du test de provocation dans 95 % des cas [66, 67]. Ce résultat important permettrait d'entrevoir une rationalisation des procédures diagnostiques, en particulier une limitation des indications des tests de provocation par voie orale [66, 67]. Toutefois, chez 274 enfants atteints d'allergie alimentaire confirmée par des tests de provocation par voie orale en double insu positif, comparés à 61 enfants sensibilisés (des tests de provocation par voie orale en double insu négatif) et à 22 témoins, nous n'avons pu mettre en évidence définir de valeur seuil d'IgE spécifiques à 95 % de la valeur prédictive positive [68].

Tests de provocations

Classiquement, les tests de provocation par voie orale représentent l'« étalon or » du diagnostic et, depuis les années 1970, il est admis que l'on ne peut pas s'en passer pour porter le diagnostic d'allergie alimentaire [69]. De fait, les tests de provocation par voie orale en double insu, préférables aux tests en simple insu, ne sont positifs que dans 58 % des cas d'allergies alimentaires soupçonnées par l'anamnèse, les tests cutanés et le dosage des IgE sériques spécifiques [70-72]. La positivité du test de provocation labial permet, dans certains cas documentés, d'éviter la réalisation d'un test oral [73]. Toutefois, les tests oraux permettent de préciser la dose réactogène, critère théoriquement important pour le pronostic et les modalités de l'éviction [4, 18, 55]. Toutefois, si le test de provocation oral reste la référence pour le diagnostic de l'allergie alimentaire, il ne faut

pas occulter les contre-indications liées à l'éthique, à la survenue d'une anaphylaxie aiguë et choc anaphylactique, à l'absence de consentement éclairé [1].

Notre expérience témoigne de l'utilité du test labial pour le diagnostic. Lorsque ce test est positif (à partir du grade 3 : urticaire de contiguïté de la joue et du menton), on peut, si la séquence « histoire clinique – prick-tests – dosage d'IgE » est évocatrice du diagnostic, arrêter là l'exploration. Toutefois, la sensibilité du test labial étant relativement faible, il faut poursuivre les investigations par un test oral si le test labial est négatif [73], en tenant compte des restrictions indiquées ci-dessus.

Dans notre expérience, lorsque les symptômes cliniques sont graves, la dose réactogène d'arachide est de 300 mg contre 850 mg dans les autres cas. Par ailleurs, Bock et al. [6] ont montré qu'il n'existait pas de corrélation entre le diamètre de l'induration induite par les tests cutanés et la positivité du test de provocation oral.

L'exploration allergologique peut également comporter un test labial et un test oral à l'huile d'arachide. La positivité des explorations vis-à-vis de certaines huiles d'arachide (cf. supra) concerne un sous-groupe d'enfants vraisemblablement très sensibles à l'arachide.

Réactions croisées avec d'autres légumineuses

Des sensibilisations croisées sont théoriquement possibles avec les autres légumineuses. De fait, Barnett et al. [74] ont montré que les individus allergiques à l'arachide pouvaient présenter une sensibilisation à 11 légumineuses, mais la positivité des dosages d'IgE sériques spécifiques ne s'accompagne pas de manifestations cliniques d'allergie à ces végétaux. Dans l'étude de Hourihane et al. [75], un seul enfant sur 43 enfants allergiques à la cacahuète (soit 2,3 % de l'effectif) est également allergique au soja et quatre autres (9,2 %) ont des prick-tests positifs à cette légumineuse. Dans notre expérience [4, 18] portant sur 132 enfants allergiques à l'arachide, quatre enfants sont allergiques à d'autres légumineuses, trois autres aux pois et au soja, un seul aux lentilles.

Plus récemment, Moneret-Vautrin et al. [76] ont montré que 44 % des individus allergiques à l'arachide avaient aussi des prick-tests positifs au lupin et que sur huit patients ayant eu un test de provocation oral en double insu positif au lupin, sept répon-daient positivement aux mêmes doses que l'arachide.

Chez ces huit patients âgés de un an et demi à 16 ans, les Rast à l'arachide sont nettement positifs, et ceux dirigés contre le lupin le sont beaucoup moins [76]. L'inhibition du Rast et les immunoblots témoignent d'une réactivité croisée entre l'arachide et la farine de lupin dont l'allergène majeur (poids moléculaire : 43 kDa) est également présent dans l'arachide. De plus en plus utilisée pour la fabrication de pain ou surtout de brioches, sans que l'indication en soit toujours fournie, la farine de lupin représente un allergène masqué potentiellement dangereux pour les allergiques à l'arachide. Nous avons également observé des faits similaires*.

Associations à des sensibilisations aux fruits secs des arbres

Les fruits secs des arbres (noix, noisettes, noix exotiques, pistaches, amandes, pignons de pin) n'appartiennent pas à la même famille botanique que les légumineuses. L'existence d'allergies à ces fruits et à l'arachide relève d'une simple association d'allergies alimentaires ou d'une authentique allergie croisée confirmée par le test d'inhibition. L'allergie croisée a été démontrée pour la noix, l'amande, la noix du Brésil et la noix de pécan [77-79].

Dans une série de 62 patients consécutifs allergiques à l'arachide et à différentes sortes de noix, 19 sur 47 (soit 40 %) ont aussi des allergies aux noix [80]. Chez 12 patients allergiques à la noix du Brésil, cinq sont aussi allergiques à l'arachide [81]. Pour d'autres auteurs [23, 81], 44 à 56 % des patients allergiques à l'arachide présentent une allergie associée aux fruits secs.

Ces faits illustrent la fréquence de la consommation et donc des allergies aux noix d'arbres. La forte prévalence des allergies aux noix chez les sujets allergiques à l'arachide s'explique par la consommation accrue des différentes sortes de fruits secs, type noix, noisettes et noix exotiques.

PRÉVENTION ET TRAITEMENT

L'éviction stricte représente pour l'instant la seule parade à opposer à l'allergie à l'arachide, car, dans l'ensemble, cette allergie n'a guère tendance à gué-

*Dutau G., Rancé F., Abbai M. Allergie croisée entre arachide et lupin. Manuscrit en préparation.

rir. Problème de santé publique aux États-Unis, l'allergie à l'arachide l'est également devenu dans certains pays d'Europe de l'Ouest, France et Royaume-Uni.

Histoire naturelle

L'allergie à l'arachide est une allergie durable, n'ayant guère tendance à s'atténuer avec le temps. Ainsi, Bock [82] au cours d'un suivi de 32 enfants pendant 14 ans, n'observe aucune guérison. De plus, 75 % des patients ingèrent accidentellement de l'arachide une ou plusieurs fois pendant les cinq dernières années qui suivent le diagnostic ; un patient sur quatre présente un nouvel accident par ingestion fortuite l'année suivante [82]. Le constat est le même pour Sampson [1] sur un suivi de 14 ans.

Le dogme selon lequel l'allergie à l'arachide est définitive pourrait être nuancé à la suite d'une étude de Hourihane et al. [83]. Ces auteurs ont comparé un groupe de patients chez lesquels l'allergie à l'arachide disparaît à un groupe apparié ayant une allergie persistante. Les facteurs prédictifs d'une disparition de cette allergie sont la précocité du diagnostic (avant l'âge de cinq ans), l'association moins fréquente à d'autres allergies alimentaires (13 % versus 30 % chez les allergiques persistants), un diamètre des tests cutanés inférieur à 6 mm, une fréquence moindre de l'atopie familiale ou de l'eczéma (53 % versus 90 %), un délai plus long par rapport à la dernière réaction allergique (44 mois versus 24 mois). Le pourcentage des enfants susceptibles de guérir ne dépasse pas 10 %... ce qui suppose que, dans 90 % des cas, l'allergie à l'arachide persiste ! Ces résultats, jusqu'à présents les seuls disponibles, ont été contestés.

Éviction

Indispensable, l'éviction stricte de l'arachide est souvent difficile, car c'est le plus fréquent des « allergènes masqués » [84]. L'arachide est ubiquitaire dans l'alimentation : gâteaux pour apéritifs, friandises (enrobage de chocolat ou de sucre), soupes, pâtes, glaces, entremets, sauces condimentaires, etc. Les individus allergiques doivent consulter attentivement les étiquetages et, au restaurant, demander la composition précise des plats. Il convient de militer pour un étiquetage précis des aliments manufacturés, une traçabilité des ingrédients qui entrent dans la com-

position des produits finis, une information accrue des consommateurs et des industriels agroalimentaires sur les allergies alimentaires.

À la suite des travaux de Keating [85], on peut disposer d'un dosage radio-immunologique permettant d'identifier des résidus de protéines de l'arachide à un niveau de 0,2 ppm ou plus (Peanut PAK test®, Pro-Lab Diagnostics), mais ces méthodes biologiques sont difficiles à mettre en œuvre sur le terrain [49, 85, 86]. Une bonne éviction nécessite une éducation spécifique du patient, de sa famille et des personnes qui interviennent autour de l'enfant (école, restauration solaire) ou de l'adulte allergique (personnels de santé et laïques). En France, le projet d'accueil individualisé en milieu scolaire selon la circulaire n°93-248 du 22 juillet 1993 [87] vient d'être modifié par une nouvelle circulaire en date du 18 novembre 1999 [88].

Zones sans arachide ou *peanut free-zones*

Les symptômes d'allergie à l'arachide surviennent non seulement après l'ingestion, mais aussi l'inhalation ou le contact. Ainsi, aux États-Unis, pays où cette allergie pose un problème de santé publique, des espaces sans arachide ou *peanut free-zones* ont été ménagés ou sont prévus pour les sujets allergiques, en particulier les enfants (écoles, salle à manger, modes de transport).

Une étude récente [89] montre que sur les 3 704 personnes recensées comme atteintes d'allergie à l'arachide ou aux différentes sortes de noix d'arbres (*tree nuts*), 62 ont eu des symptômes allergiques pendant un voyage aérien. Sur 48 cas documentés, l'âge moyen est de deux ans (extrêmes : six mois et 50 ans), 35 patients (soit 73 %) ont réagi à la cacahuète et les sept autres (27 %) à différents types de noix. La gravité des symptômes est corrélée avec le mode d'exposition (par ordre de gravité, ingestion, inhalation et contact cutané). Pendant le vol, 19 patients (soit 40 %) ont eu besoin d'un traitement, dont cinq fois (10 %) une injection d'adrénaline [89]. Le tiers des patients n'a pas alerté le personnel navigant et a reçu le traitement après l'atterrissage. Cette étude soulève de nombreux problèmes : éducation du personnel navigant, mise en place de programmes de traitement de l'urgence allergologique, aménagement d'espaces sans arachide dans les restaurants, les lieux publics et les moyens de transport [89, 90].

Immunothérapie spécifique

L'immunothérapie spécifique par technique accélérée n'a suscité que deux tentatives [91, 92]. La première étude en double insu, publiée par Oppenheimer et al. [91] concernait des patients sévèrement allergiques. Le score clinique a été significativement réduit par l'immunothérapie chez les trois patients désensibilisés (de 67 à 100 % des valeurs initiales), ainsi que la réactivité cutanée à l'arachide, alors que ces paramètres restaient inchangés sous placebo. Mais cette technique n'était pas dénuée de risque : en effet, un décès est survenu par injection accidentelle d'une dose d'entretien chez un patient sous placebo [91]. L'étude récente de Nelson et al. [92] semble montrer que les injections répétées d'extraits modifiés d'arachide permettent d'augmenter la dose tolérée par les sujets sévèrement allergiques. Les effets secondaires systémiques restent cependant importants et constants [91, 92]. L'obtention d'un allergène modifié (aussi immunogène mais dépourvu d'effets allergisants) devrait relancer les études sur l'immunothérapie [93].

Traitement d'urgence

Les patients atteints d'allergie grave à l'arachide doivent avoir sur eux une carte ou un bracelet distinctif signalant leur situation ainsi qu'une trousse d'urgence comprenant en particulier de l'adrénaline [94-96]. En effet, la vigilance des patients peut être prise en défaut, surtout en dehors du domicile au cours de repas pris au restaurant. Il existe à l'heure actuelle une forme d'adrénaline en trousse remboursée (Anahelp®). La dose requise est de 0,01 mg/kg de préférence par voie intramusculaire plutôt que par voie sous-cutanée [97], soit 0,25 mL de six à 12 ans et 0,50 mL au-dessus de 12 ans et chez l'adulte [96]. Une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte autorise en France la distribution d'un stylo injecteur d'adrénaline (Anapen®) par les pharmacies hospitalières. L'étude récente de Grouhi et al. [98] montre qu'un important travail d'éducation des personnels et aussi des médecins éducateurs reste à faire.

CONCLUSIONS

L'allergie à l'arachide pose désormais un problème de santé publique en France. C'est l'une des plus

sévères parmi les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte. Le diagnostic est facile, fondé sur les critères habituels du diagnostic allergologique : interrogatoire soigneux, tests cutanés d'allergie, dosage des IgE sériques spécifiques, tests de provocation labial et, si nécessaire, oral. Le problème important est celui de la prévention qui se fonde surtout sur l'éviction de l'allergène, à défaut (pour l'instant) de disposer d'une immunothérapie spécifique maniable. Mais cette éviction est rendue difficile par le fait que l'arachide, ubiquitaire dans l'alimentation « moderne » est le plus fréquent des allergènes masqués. L'éducation des patients, de leur famille et des professionnels des milieux scolaire et parascolaire est donc indispensable et, également, celle du grand public. La vigilance des patients pouvant être prise en défaut, la mise à disposition de trousses d'urgence est fortement recommandée : elles doivent contenir des corticoïdes d'action rapide, des antihistaminiques et de l'adrénaline injectable. L'éducation des patients pour s'auto-injecter si besoin l'adrénaline, et celle de l'entourage sont indispensables.

RÉFÉRENCES

- 1 Sampson HA. Peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1990 ; 86 : 1-3.
- 2 Dutau G, Brémont F, Moisan V, Abbal M. L'arachide : allergène d'avenir chez l'enfant et l'adolescent. *Sem Hôp Paris* 1991 ; 67 : 1262-5.
- 3 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.
- 4 Rancé F, Kanny G, Abbal M, Juchet A, Brémont F, Moneret-Vautrin DA, et al. Allergie à l'arachide. À propos de 132 observations pédiatriques. *Sem Hôp Paris* 1998 ; 74 : 887-94.
- 5 Schilling R, Dimanche P, Crambade P, Gautreau J. L'arachide en Afrique Tropicale. Paris : Éditions Maisonneuve et Larose ; 1996.
- 6 Quid 2000. Paris : Éditions Robert-Laffont ; 1999. p. 1529.
- 7 Dutau G. Le dictionnaire des allergènes. Paris : Phase 5 et Vigot ; 2000.
- 8 Fries J. Peanuts : allergic and other untoward reactions. *Ann Allergy* 1982 ; 48 : 220-5.
- 9 Guérin B, Guérin L. L'arachide, l'une des principales sources d'allergènes alimentaires. *Rev Fr Allergol* 1995 ; 35 : 39-43.
- 10 Young E, Stoneham Md, Petrukevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994 ; 343 : 1127-30.
- 11 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.
- 12 Dutau G, Rancé F, Kanny G, Moneret-Vautrin DA. Manifestations cutanées dans l'allergie alimentaire. Résultats préliminaires de l'enquête CICBAA (300 observations) avec référence particulière à la dermatite atopique en pédiatrie. *Rev Fr Allergol* 1996 ; 36 : 233-8.

- 13 Tariq SM, Stevens M, Matthews S, Ridout S, Twiselton R, Hide DW. Cohort study of peanut and tree nut sensitization by age of 4 years. *Br Med J* 1996 ; 313 : 514-7.
- 14 Sicherer SH, Burks AW, Sampson HA. Clinical features of acute allergic reactions to peanut and tree nuts in children. *Pediatrics* 1998 ; 102 : e6.
- 15 Hourihane JO'B, Dean TP, Warner JO. Peanut allergy in relation to heredity, maternal diet, and other atopic diseases : results of a questionnaire survey, skin prick testing and food challenges. *Br Med J* 1996 ; 313 : 518-21.
- 16 Hill DJ, Balloch A, Sporik R, Thorburn J, Hosking CS. Food sensitisation and infantile eczema : the Melbourne cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 99 : 148 [abstract].
- 17 Bock SA, Atkins FM. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1989 ; 83 : 900-4.
- 18 Rancé F, Dutau G. Peanut hypersensitivity in children. *Pediatr Pulmonol* 1999 (Suppl. 18) : 165-7.
- 19 Ewan PW. Clinical study of peanut and nut allergy in 62 consecutive patients : new features and associations. *Br Med J* 1996 ; 312 : 1074-8.
- 20 Moneret-Vautrin DA, Hatahet R, Kanny G, Ait-Djafer Z. Allergenic peanut oil in milk formulas. *Lancet* 1991 ; 338 : 1149.
- 21 Moneret-Vautrin DA, Hatahet R, Kanny G. Risks of milk formulas containing peanut oil contaminated with peanut allergens in infants with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 1994 ; 5 : 184-8.
- 22 Montis (de) G, Truong M, Toussaint D, Berman D, Toudoire C. Fréquence de la sensibilisation cutanée à la cacahuète chez les enfants allergiques. Mise en évidence d'une possible cause de sensibilisation occulte. *Rev Fr Allergol* 1993 ; 33 : 136-9.
- 23 Hourihane JO'B, Kilburn SA. Clinical characteristics of peanut allergy. *Clin Exp Allergy* 1997 ; 27 : 634-9.
- 24 Sicherer SH, Burks AW, Sampson HA. Clinical features of acute allergic reactions to peanut and tree nuts in children. *Pediatrics* 1998 ; 102 : e6.
- 25 Ewan PW. Prevention of peanut allergy. *Lancet* 1998 ; 352 : 4-5.
- 26 Lever LR. Creams and ointments containing peanut oil may lead to sensitisation. *Br Med J* 1996 ; 313 : 299 [letter].
- 27 Joyce R, Frosh A. Baby massage oils could be a hazard. *Br Med J* 1996 ; 313 : 299 [letter].
- 28 Weeks R. Peanut oil in medications. *Lancet* 1996 ; 348 : 759-60 [letter].
- 29 Lack G, Fox DES, Golding J. Risk factors for the development of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; 101 : 104 [abstract].
- 30 Dutau G, Rancé F, Micheau P, Juchet A, Rittié JL, Brémont F. Prévention de l'allergie. Manipulations diététiques pendant la grossesse et la première année de vie. *Rev Fr Allergol* 1999 ; 39 : 349-57.
- 31 Sampson HA. Managing peanut allergy. Demand aggressive intervention in prevention and treatment. *Br Med J* 1996 ; 312 : 1050-1.
- 32 Howell WM, Turner SJ, Hourihane JO, Dean TP, Warner JO. HLA class II DRB1, DQB1 and DPB1 genotypic associations with peanut allergy : evidence from a family-based and case-control study. *Clin Exp Allergy* 1998 ; 28 : 156-62.
- 33 Rancé F, Abbal M, Fort M, Dutau G. Peanut allergy and HLA class II DRB1. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 103 : s104-s5 [abstract].
- 34 Sicherer SH. Genetics of peanut allergy : a twin study. *J Allergy Clin Immunol* 2000 ; 106 : 53-6.
- 35 Loza C, Brostoff J. Peanut allergy. *Clin Exp Allergy* 1995 ; 25 : 493-502.
- 36 Sachs MI, Jones RT, Yunginger JW. Isolation and partial purification of a major peanut allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1981 ; 67 : 27-34.
- 37 Barnett D, Baldo BA, Howden MEH. Multiplicity of allergens in peanuts. *J Allergy Clin Immunol* 1983 ; 72 : 61-8.
- 38 Barnett D, Howden MEH. Partial characterization of an allergic glycoprotein from peanut (*Arahis hypogae* L.). *Biochim Biophys Acta* 1986 ; 882 : 97-105.
- 39 Burks AW, Williams LW, Helm RM, Connaughton C, Cockrell G, O'Brien T. Identification of a major peanut allergen, Ara h I, in patients with atopic dermatitis and positive peanut challenges. *J Allergy Clin Immunol* 1991 ; 88 : 172-9.
- 40 Burks AW, Williams LW, Connaughton C, Cockrell G, O'Brien T, Helm RM. Identification and characterization of a second major peanut allergen, Ara h II, utilizing the sera of patients with atopic dermatitis and positive peanut challenges. *J Allergy Clin Immunol* 1992 ; 90 : 962-9.
- 41 Bannon GA, Li XF, Rabjohn P, Stanley JS, Burks AW, Huang SK, Sampson HA. Ara h 3, a peanut allergen identified by using peanut sensitive patient sera absorbed with soy proteins. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 99 : s141 [abstract].
- 42 Kleber-Janke T, Cramer R, Appenzeller U, Schlaak K, Becker WM. Selective cloning of peanut allergens, including profilin and 2S albumin, by phage display technology. *Int Arch Allergy Immunol* 1999 ; 119 : 265-74.
- 43 Burks AW, King N, West CM, Stanley JS, Cockrell G, Helm R, et al. Cloning, epitope mapping, and mutational analysis of Ara h2, a major peanut allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 99 : s141 [abstract].
- 44 Clarke MC, Kilburn SA, Hourihane JO'B, Dean KR, Dean TP. Serological characteristics of peanut allergy. *Clin Exp Allergy* 1998 ; 28 : 1251-7.
- 45 Burks W, Sampson HA, Bannon GA. Peanut allergens. *Allergy* 1998 ; 53 : 725-30.
- 46 Hong SJ, Michael JG, Fehring A, Leung DYM. Pepsin-digested peanuts contains T-cell epitopes but no IgE epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 104 : 473-7.
- 47 Taylor S, Busse W, Sachs MM, Parker JL, Yunginger JW. Peanut oil is not allergenic to peanut-sensitive individuals. *J Allergy Clin Immunol* 1981 ; 68 : 372-5.
- 48 Keating M, Jones RT, Worley N, Shively CA, Yunginger KW. Immunoassay of peanut allergens in food-processing materials and finished foods. *J Allergy Clin Immunol* 1990 ; 86 : 41-4.
- 49 Nordlee JA, Taylor SL, Jones RT, Yunginger JW. Allergenicity of various peanut products as determined by RAST inhibition. *J Allergy Clin Immunol* 1981 ; 68 : 376-82.
- 50 Hoffman DR, Collins-Williams C. Cold-pressed peanut oils may contain peanut allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1994 ; 93 : 801-2.
- 51 Teuber SS, Brown RL, Haapanen LA. Allergenicity of gourmet oils processed by different methods. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 99 : 502-7.
- 52 Olszewski A, Pons L, Moutete F, Aimone-Gastin I, Kanny G, Moneret-Vautrin DA, et al. Isolation and characterization of proteic allergens in refined peanut oil. *Clin Exp Allergy* 1998 ; 28 : 850-9.
- 53 Hourihane JO'B, Bedwani SD, Dean TP, Warner JO. Randomised, double-blind, crossover challenge study of allergenicity of peanut oil in subjects allergic to peanuts. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 314 : 1084-8.
- 54 Yunginger JW, Sweeney KG, Sturmer WQ, Gianandrea LA, Teigland JD, Bray M, et al. Fatal food-induced anaphylaxis. *JAMA* 1989 ; 260 : 1450-2.
- 55 Moneret-Vautrin DA, Rancé F, Kanny G, Olszewski A, Guéant JL, Dutau G, et al. Food allergy to peanuts in France. Evaluation of 142 observations. *Clin Exp Allergy* 1998 ; 28 : 1113-9.
- 56 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 : 33-42.
- 57 Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 380-4.

- 58 Bidat E, Tannery B, Lagardère B. Choc anaphylactique par allergie alimentaire : issue fatale malgré l'injection très précoce d'adrénaline. *Arch Fr Pédiatr* 1993 ; 50 : 361 [lettre].
- 59 Bock SA. The incidence of severe adverse reactions to food in Colorado. *J Allergy Clin Immunol* 1992 ; 90 : 683-5.
- 60 Dutau G, Juchet A, Rancé F, Fejji S, Nouilhan P, Brémont F. Chocs anaphylactiques par allergies alimentaires. *Rev Fr Allergol* 1994 ; 34 : 409-17.
- 61 Hefle SL, Helm RM, Burks AW, Bush RK. Comparison of commercial peanut skin extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; 95 : 837-42.
- 62 Rancé F, Juchet A, Brémont F, Dutau G. Correlations between skin-prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE and food challenges. *Allergy* 1997 ; 52 : 1031-5.
- 63 Eigenmann PA, Sampson HA. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1998 ; 9 : 186-91.
- 64 Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 97 : 9-15.
- 65 Kemp A, Mellis M, Barnett D, Sharota E, Simpson S. Skin test, RAST and clinical reactions to peanut allergens in children. *Clin Allergy* 1985 ; 15 : 73-8.
- 66 Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 100 : 444-51.
- 67 Sampson HA. Predictive value of food-specific IgE in food allergy. *Rev Fr Allergol* 1998 ; 38 : 914-20.
- 68 Rancé F, Abbal M, Bousquet J, Dutau G. Allergies alimentaires de l'enfant : prick-tests, IgE spécifiques et tests de provocation orale en double insu. *Rev Fr Allergol* 2000 ; 40 : 151 [abstract].
- 69 May CD. Objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to foods in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1976 ; 58 : 500-15.
- 70 Metcalfe DD. Food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1984 ; 73 : 749-62.
- 71 Bock SA, Sampson A, Atkins DM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, Bush RK, Metcalfe DD. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an official procedure : a manual. *J Allergy Clin Immunol* 1988 ; 82 : 986-97.
- 72 Metcalfe DD, Sampson HA. Workshop on experimental methodology for clinical studies of adverse reactions to foods and food additives. *J Allergy Clin Immunol* 1990 ; 86 : 421-42.
- 73 Rancé F, Dutau G. Labial food challenge in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1997 ; 8 : 41-4.
- 74 Barnett D, Bonham B, Howden ME. Allergenic cross-reactions among legume foods-an vitro study. *J Allergy Clin Immunol* 1987 ; 79 : 433-8.
- 75 Hourihane JO'B, Dean TP, Waener JO. Peanut allergy in relation to heredity, maternal diet and other atopic diseases : results of a questionnaire survey, skin prick-testing and food challenges. *Br Med J* 1996 ; 3134 : 518-21.
- 76 Moneret-Vautrin DA, Guérin L, Kanny G, Flabbee J, Frémont S, Morisset M. Cross-allergenicity of peanut and lupine : the risk of lupine allergy in patients allergic to peanuts. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 104 : 883-8.
- 77 Gillespie DN, Nakajima S, Gleich GJ. Detection of allergy to nuts by the radioallergosorbent test. *J Allergy Clin Immunol* 1976 ; 57 : 302-9.
- 78 Teuber SS, Peterson WR. Systemic allergic reaction to coconut (*Cocos nucifera*) in 2 subjects with hypersensitivity to tree nut and demonstration of cross-reactivity to legumin-like seed storage proteins : new coconut and walnut food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 103 : 1180-5.
- 79 Ewan P. Clinical study of peanut and nut allergy in 62 consecutive patients : new features and associations. *Br Med J* 1996 ; 312 : 1074-8.
- 80 Arshad SH, Malmberg E, Krapf K, Hide DW. Clinical and immunological characteristics of Brazil nut allergy. *Clin Allergy* 1991 ; 21 : 373-6.
- 81 Pumphrey RS, Wilson PB, Faragher EB, Edwards SR. Specific immunoglobulin E to peanut, hazelnut and brazil nut in 731 patients : similar patterns found at all ages. *Clin Exp Allergy* 1999 ; 29 : 1256-9.
- 82 Bock SA, Atkins FM. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1989 ; 83 : 900-4.
- 83 Hourihane JO'B, Roberts SA, Warner JO. Resolution of peanut allergy. Case control study. *Br Med J* 1998 ; 316 : 1271-5.
- 84 Steinmann HA. Hidden allergens in foods. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 98 : 241-50.
- 85 Keating M, Jones RT, Worley N, Shively CA, Yunginger KW. Immunoassay of peanut allergens in food-processing materials and finished foods. *J Allergy Clin Immunol* 1990 ; 86 : 41-4.
- 86 Nordlee JA, Hefle SL, Taylor SL. Detection of peanut in commercially produced food products with and without peanut labeling. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 99 : s491 [abstract].
- 87 Clerc R. Le haut risque allergique en milieu scolaire. Projet d'accueil individualisé. *Rev Fr Allergol* 1995 ; 35 : 289-92.
- 88 Accueil des enfants et adolescents atteints de troubles de la santé. Circulaire n° 99 du 10 novembre 1999. *Bull Officiel* n° 41 du 18 novembre 1999.
- 89 Sicherer SH, Furlong TJ, DeSimone J, Sampson HA. Self-reported allergic reactions to peanut on commercial airliners. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 103 : 186-9.
- 90 James JM. Airline snacks foods : tension in the peanut gallery. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 104 : 25-7.
- 91 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.
- 92 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.
- 93 Hong SJ, Michael JG, Fehring A, Leung DYM. Pepsin-digested peanuts contains T-cell epitopes but no IgE epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 104 : 473-7.
- 94 The treatment in school of children who have food allergies. Committee report from the Adverse Reactions to Food, Committee of the AAAI. *J Allergy Clin Immunol* 1991 ; 87 : 749-51.
- 95 Position Statement. AAAI Board of Directors. The use of epinephrine in the treatment of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1994 ; 94 : 666-8.
- 96 The diagnosis and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; 101 : s465-s528.
- 97 Simons FER, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; 101 : 33-7.
- 98 Grouhi M, Alsheri M, Hummel D, Chaim R. Anaphylaxis and epinephrine auto-injector training : who will teach the teachers. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 103 : 190-3.