



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2010) xxx–xxx

Mise au point
Actualité dans l'allergie au pollen de frêne

The reality of ash pollinosis

C. Metz-Favre^{a,*}, I. Papanikolaou^b, A. Purohit^a, G. Pauli^a, F. de Blay^a

^a Unité d'allergologie, service de pneumologie, hôpitaux universitaires de Strasbourg, BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France

^b Service de pneumologie, hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France

Reçu le 7 juillet 2010 ; accepté le 21 juillet 2010

Résumé

La réalité de la pollinose au frêne est confirmée depuis une dizaine d'années. Néanmoins, les conséquences cliniques d'une sensibilisation au pollen de frêne ont longtemps été difficiles à évaluer. Le diagnostic de cette pollinose a largement bénéficié des connaissances des allergènes à l'échelle moléculaire. En 2010, l'allergologue de terrain a les outils nécessaires, en plus des données anamnestiques et de ses connaissances de l'environnement pollinique, pour distinguer une sensibilisation au frêne médiée par l'allergène majeur, d'une sensibilisation reposant sur les panallergènes croisant dont la traduction clinique n'est pas clairement établie. Ces nouvelles données permettent de mieux guider les choix thérapeutiques face à une sensibilisation au pollen de frêne.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Pollen de frêne ; Allergènes ; Spectrotype

Abstract

The reality of ash pollinosis was confirmed 10 years ago. Nevertheless, the clinical consequences of ash pollen sensitization have long been difficult to evaluate. The diagnosis of this pollinosis has greatly benefited from the knowledge of allergens on a molecular level. In 2010, an allergist will still rely on the anamnestic data and on his knowledge of the pollinic environment, but he now has the necessary tools to distinguish sensitization to ash mediated by the major allergen from sensitization induced by cross-reacting panallergens whose clinical relevance is not clearly established. These new data allow better therapeutic decisions when dealing with ash pollen sensitization.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Ash; Allergens; Spectrotype

1. Introduction

La réalité de la pollinose au frêne est aujourd'hui clairement établie. Le frêne est un arbre des zones tempérées, largement répandu en Grande-Bretagne, en Irlande, en Scandinavie, en Russie, en Europe centrale et en Europe de l'Ouest ainsi qu'aux États-Unis. Les deux principales espèces anémophiles alimentant les comptes polliniques en France sont : le frêne commun (*Fraxinus excelsior*) au Nord et le frêne oxyphylle (*Fraxinus angustifolia*) dans le pourtour méditerranéen. La répartition française de ces deux espèces est

rapportée dans les Fig. 1 et 2. Les données botaniques et palynologiques ont été développées dans un précédent numéro de la revue [1]. C'est en 1965 que le frêne est rapporté pour la première fois dans les comptes polliniques français [2]. Les premières observations cliniques sont rapportées 15 ans plus tard [3]. Son rôle dans la pollinose printanière a longtemps été sous-estimé du fait d'une pollinisation concomitante des bétulacées. Ces derniers ont des pluies polliniques plus importantes et sont à l'origine d'une sensibilisation prépondérante. Depuis les années 1990, plusieurs équipes européennes ont souligné l'importance du pollen de frêne et ont proposé de l'intégrer dans les batteries de pneumallergènes à tester, face à une suspicion de pollinose [3–7]. Le frêne apparaît dans les comptes polliniques du RNSA à la fin de cette décennie [8].

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : carine.favre@chru-strasbourg.fr (C. Metz-Favre).

Données : IFN 2001

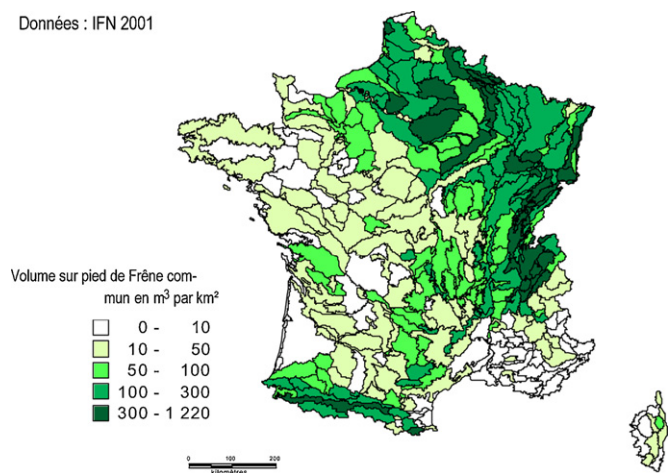


Fig. 1. Distribution géographique française du frêne commun (<http://www.agriculture.gouv.fr>).

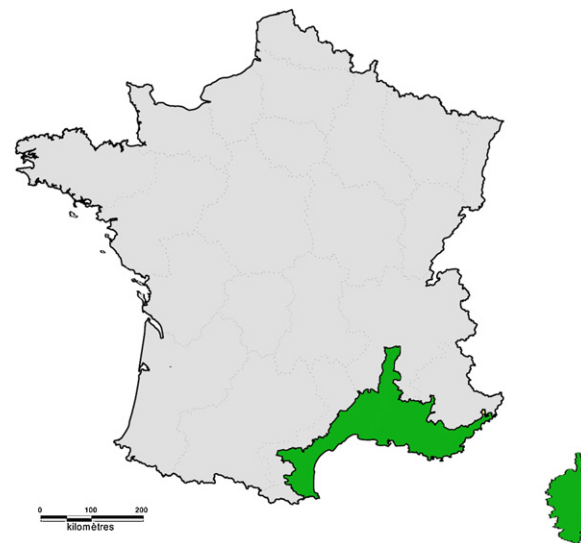


Fig. 2. Distribution géographique française du frêne oxyphylla (<http://www.agriculture.gouv.fr>).

2. Actualisation des données palynologiques

Le frêne commun (*Fraxinus excelsior*) est en France fréquemment retrouvé dans le Nord, l'Est, le Centre et le Sud Ouest. En région méditerranéenne et en Corse, il est remplacé par le frêne oxyphylla (*Fraxinus angustifolia*) (Fig. 1 et 2). Le frêne oxyphylla pollinise au courant des mois de décembre et janvier. La saison pollinique du frêne commun (*Fraxinus excelsior*) coïncide avec celle des bétulacées, en mars–avril. Néanmoins,

elle est beaucoup plus courte, de l'ordre de quatre semaines et au maximum de cinq à six semaines. Ces huit dernières années, les pics de pollinisation du frêne ont été enregistrés de la quatrième semaine de mars à la deuxième semaine d'avril ; ce qui diffère peu de ce qui était rapporté de 1993 à 2002 [1]. Les pics enregistrés depuis 2003 sont rapportés sur la Fig. 3. Sur ces huit ans, on note toujours des variations d'une année à l'autre, mais,

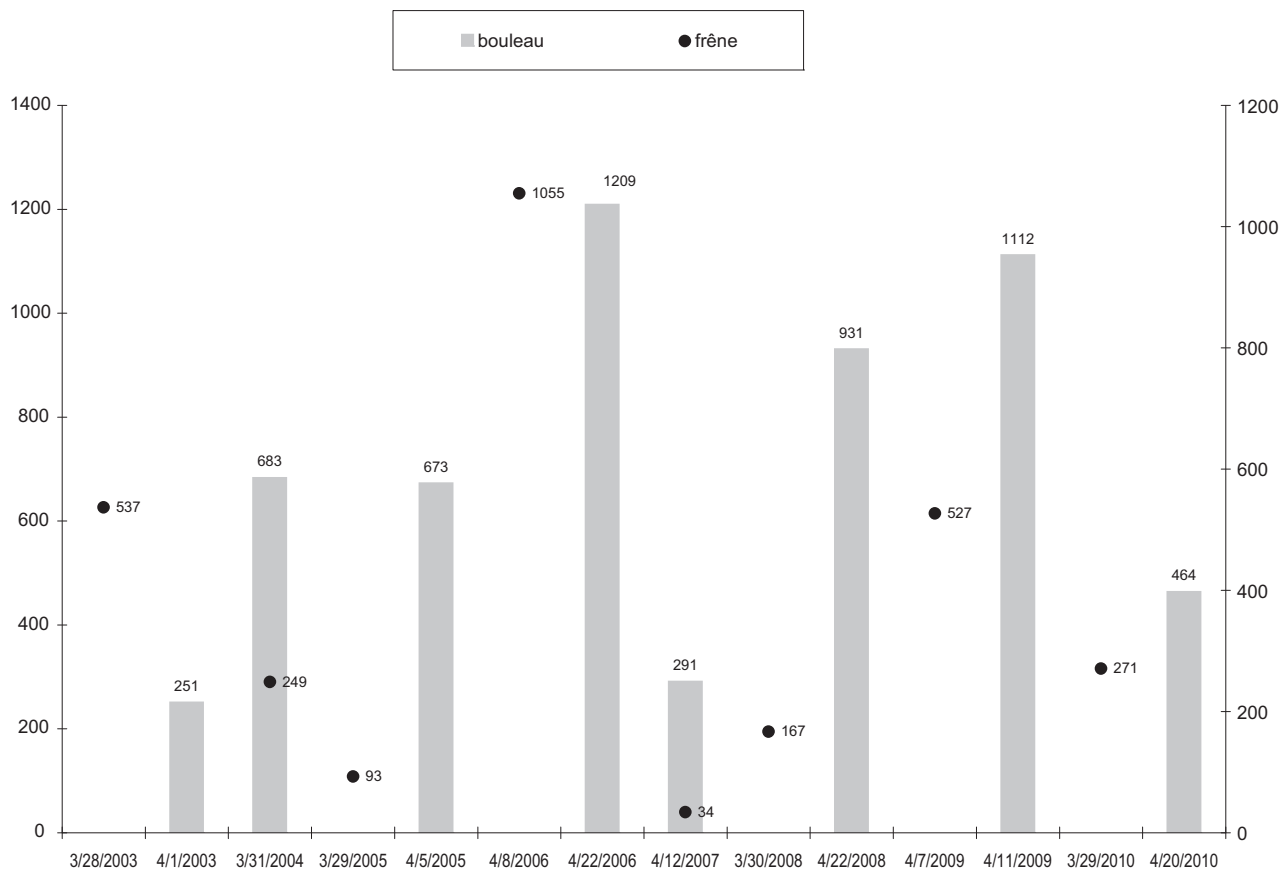
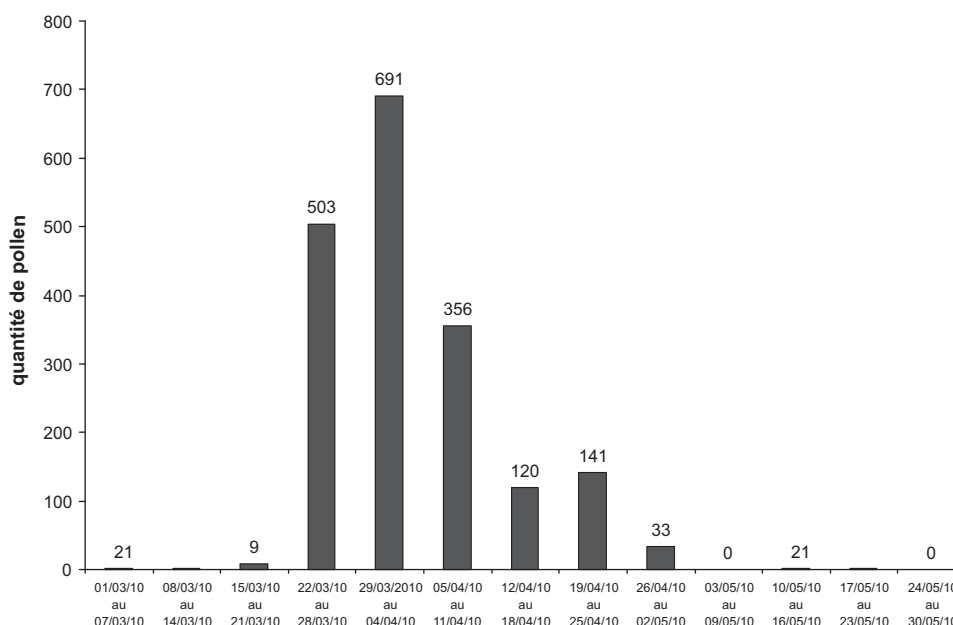


Fig. 3. Pics de pollinisation du bouleau et du frêne à Strasbourg (2003–2010) selon la date de survenue (grains/m³).

Fig. 4. Pollinisation du frêne en 2010 à Strasbourg (grain/m³).

globalement, les pics diffèrent peu par rapport aux années antérieures (34–1055 grains/m³) [1]. En moyenne, ces huit dernières années, les pollens de frêne atteignent en totalité, un niveau de 2249,75 grains/m³; ce qui est légèrement au-dessus de la moyenne enregistrée de 1993 à 2002 (2136 grains/m³) [1]. En 2010, à Strasbourg, les premiers grains de pollen de frêne sont comptabilisés dès troisième semaine de mars. Le pic de pollinisation est atteint la première semaine d'avril (271 grains/m³). Les derniers grains sont retrouvés la première semaine de mai (Fig. 4).

3. Prévalence de la sensibilisation au pollen de frêne

En France, les seules données concernant la fréquence de la sensibilisation au pollen de frêne dans la population générale sont issues de l'étude ISAAC (phase II). Cet allergène pollinique a été ajouté au panel des pneumallergènes à Strasbourg. C'est ainsi que nous avons pu montrer que le pollen de frêne sensibilise 4,4 % des enfants âgés de neuf à dix ans. D'autres données sont issues de populations plus ciblées. À Paris, en 1998, parmi 140 patients investigués pour une pollinose printanière précoce, 36 (25,7 %) présentent une sensibilisation cutanée au pollen de frêne [6]. À Strasbourg, en 2002, avec les mêmes critères d'inclusion, nous mettons en évidence une sensibilisation cutanée au pollen de frêne dans 11,6 % des cas (32/274) [9]. En Autriche, en 1996–1997, parmi 5416 enfants consultant pour une suspicion de pollinose et présentant au moins une sensibilisation à un pollen, 920 (soit 16,9 %) présentaient une sensibilisation cutanée et sérique au pollen de frêne [10]. La sensibilisation au pollen de frêne est souvent constatée dans un contexte de polysensibilisation. À Strasbourg, parmi 120 patients consultant pour une allergie alimentaire à un aliment défini entre 2006 et 2007, 77 (64 %) présentent une sensibilisation cutanée au frêne, les sensibilisations au pollen de graminées et de bouleau étant respectivement

de 69 % et de 81,6 % des cas (résultats non publiés). En Autriche, parmi 920 enfants sensibilisés au pollen de frêne, la majorité est polysensibilisée (42,9 %) ou oligosensibilisée (47,6 %); les autres sensibilisations étant représentées par les fagales et de façon moins importante par les graminées. Seuls 9,5 % sont monosensibilisés au pollen de frêne [10]. Ces données sont confirmées à Strasbourg : parmi 82 patients sensibilisés au pollen de frêne, seuls huit sont monosensibilisés (résultats non publiés).

4. Symptomatologie clinique de la pollinose au frêne

La traduction clinique de cette pollinose printanière précoce est principalement représentée par une rhinoconjonctivite. Mais l'asthme est présent dans plus de la moitié des cas [6,11]. Les pluies polliniques du frêne étant retardées par rapport à celles des bétulacées, les conséquences cliniques de l'exposition au pollen de frêne pourraient se surajouter à l'hyperréactivité bronchique non spécifique déjà induite par la pollinisation du bouleau [12,13].

5. Le pollen de frêne : aspect moléculaire

5.1. Fra e 1 : allergène majeur

Fra e 1, l'allergène majeur du pollen de frêne est une glycoprotéine de 145 acides aminés (AA), dont le poids moléculaire est de 21–25 kDa (Fig. 5). Cette protéine a été clonée et exprimée sous forme recombinante dans une levure *Pichia pastoris* [14]. Son activité biologique a été validée in vitro par les dosages d'IgE spécifiques et des tests d'histaminolibération des basophiles et in vivo par des prick-tests [14,15]. À l'état naturel, il existe plusieurs isoformes de Fra e 1 avec des degrés de glycosylation variables [14–15]. Fra e 1 appartient à la famille des protéines allergéniques homologues d'Ole e 1 (*Ole e 1-like*)

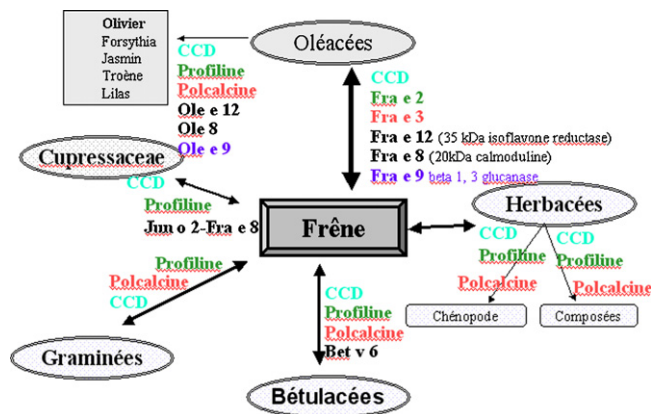


Fig. 5. Les allergènes du pollen de frêne responsables de réactivité croisée avec d'autres sources allergéniques.

hautement conservées qui présentent des similarités structurales avec les protéines inhibitrices de la trypsine du soja retrouvées dans de nombreux végétaux [16]. Fra e 1 est considéré comme un marqueur spécifique de la pollinose au frêne. Il sensibilise 75 % de patients allergiques au pollen de frêne, vivant aux alentours de Strasbourg et 80 % des enfants sensibilisés au pollen de frêne, dans la région de Vienne en Autriche [10,17]. Les rares patients monosensibilisés au frêne réagissent exclusivement avec Fra e 1 [10,17].

5.2. Fra e 2, la profiline

Fra e 2 est un allergène mineur du pollen de frêne [1,9,10,17]. Dans une série strasbourgeoise, parmi 30 patients présentant une pollinose par allergie au pollen de frêne, elle en sensibilise 33 % [18]. Dans l'étude autrichienne, elle est reconnue par 19 % ($n = 3$) des patients oligosensibilisés et 72 % ($n = 18$) des patients polysensibilisés [10]. La sensibilisation à ce panallergène isolé dans de nombreux pollens et/ou végétaux comestibles ne peut aujourd'hui être considérée comme un marqueur de la pollinose au frêne.

5.3. Fra e 3, la polcalcine ou protéine liant le calcium

Fra e 3 est également considéré comme un allergène mineur du pollen de frêne [1,10,17]. La polcalcine sensibilise 24 % des 30 patients strasbourgeois allergiques au pollen de frêne [18]. Hemmer et al. [10] objectivent une sensibilisation à la polcalcine uniquement chez les enfants polysensibilisés soit dans 32 % des cas ($n = 8$).

5.4. Fra a 12, l'isoflavone réductase

Il s'agit d'une protéine de 308 AA, dont le poids moléculaire est de 35 kDa, [19]. Cette protéine a été clonée et exprimée sous forme recombinante dans *E. coli*. Fra e 12 présente 95 % d'homologie structurale avec son homologue Ole 12 et 80 % avec Bet v 6 [19]. Ces réactivités croisées avaient déjà été mises en évidence in vitro par les études d'inhibition de blot [17]. Son homologie avec Ole e 12 était également suggérée par les travaux de Martinez et al. [20].

5.5. Protéines de hauts poids moléculaires : 1-3 β glucanase

Le rôle de cette protéine dans la sensibilisation de certains patients est suggéré par les blots de Hemmer et al. et Niederberger et al. [10,17], qui mettent en évidence des bandes supérieures à 30 kDa. La préincubation avec Ole e 9, une 1-3 β glucanase, entraîne une disparition complète de ces bandes [17].

5.6. Protéines de 20 kDa, liant le calcium

Ce panallergène est un homologue de Ole e 8, protéine possédant quatre sites de fixation du calcium [1,9,21].

6. Détermination du profil de sensibilisation au pollen de frêne par le clinicien

La pollinose au frêne est une entité reconnue en allergologie. La sensibilisation à ce pollen est d'ailleurs remarquable dans la population générale (ISAAC II) et parmi des individus présentant une pollinose printanière précoce [6]. Aujourd'hui, les moyens donnés à l'allergologue pour mettre en évidence cette sensibilisation se sont améliorés. En effet, l'extrait allergénique du pollen de frêne (Stallergènes) a été récemment standardisé [22]. Par ailleurs, depuis 2006, en plus du dosage des IgE spécifiques du frêne blanc (*Fraxinus americana*) rencontré de façon exclusive aux États-Unis, nous disposons du dosage d'IgE spécifiques du frêne commun (*Fraxinus excelsior*), qui est responsable des pollinoses au frêne en Europe [23]. Cela permettra sans doute de réduire les discordances entre les résultats des tests cutanés et des IgE spécifiques constatées dans des études cliniques antérieures [6,24]. Cependant, devant une sensibilisation au pollen de frêne, le clinicien se heurte à deux problèmes. Le premier, le plus simple, est l'interprétation d'une sensibilisation au pollen de frêne en l'absence de pollinose printanière. Dans son travail de thèse, Pananikolaou montrait que ce phénomène était plus fréquent en présence d'IgE spécifiques vis-à-vis de *Fraxinus americana* (ImmunoCAP Phadia) de classe inférieure à 3 et/ou si les prick-tests aux extraits allergéniques (stallergènes ou allerbio) étaient inférieurs au témoin positif (morphine 10 mg/l) [11]. Cette discordance entre la clinique et la sensibilisation cutanée et/ou sérique peut s'expliquer par la composition allergénique du pollen de frêne. En effet, il renferme plusieurs protéines allergéniques appartenant à des familles de panallergènes comme la profiline, la polcalcine, la 1-3 β glucanase, largement répandus parmi les pollens et dont le rôle dans la survenue d'une pollinose n'est pas clairement établi. En 2010, le dosage d'IgE spécifiques vis-à-vis d'allergènes recombinants appartenant à ces familles de panallergènes est possible pour deux d'entre eux (profiline et polcalcine). Ces derniers apportent la confirmation biologique aux hypothèses de l'allergologue. Les IgE anti-profiline (rBet v 2 [bouleau] ou rPhl p 12 [phléole]) et les IgE anti-polcalcine (rBet v 4 [bouleau] et rPhl p 7 [phléole]) sont dosées par ImmunoCAP (laboratoire Phadia). L'utilisation de l'ImmunoCAP ISAC permet d'apprécier également la sensibilisation à la profiline

d'olivier, de la mercuriale et du latex. Hemmer et al. [10] ont montré que certains allergènes du pollen de frêne de hauts poids moléculaires riches en groupements carbohydre (cross reactive carbohydre determinant [CCD]) pouvaient être détectés par le dosage d'IgE anti-broméline. Ces derniers sont également dosables en ImmunoCAP (laboratoires Phadia). Le dosage d'IgE anti-peroxydase de raifort ou anti-ascorbate oxydase, également riche en groupement carbohydre (technique Immulite 2000) peut également témoigner d'une sensibilisation aux CCD. L'ensemble de ces moyens biologiques permet de connaître une partie du spectrotypage du pollen de frêne d'un patient et par conséquent de mieux comprendre les fondements de la sensibilisation à ce pollen.

L'autre difficulté pour le clinicien est d'établir la pertinence clinique d'une sensibilisation au pollen de frêne chez un patient présentant une symptomatologie en mars-avril. Les patients monosensibilisés au pollen de frêne, pour qui le diagnostic d'allergie au frêne est aisé, sont rares (moins de 10 %) [10,17]. Le plus souvent, il existe une co-sensibilisation au pollen de bouleau. Il est, par conséquent, difficile d'apprécier les conséquences cliniques d'une sensibilisation au frêne chez de tels patients. Comme nous l'avons vu plus haut, Fra e 1, allergène majeur du pollen de frêne, peut être considéré comme un marqueur de cette pollinose. Or, de nombreux travaux ont souligné la forte homologie structurale entre les protéines de cette famille d'allergène *Ole e 1-like* auquel appartient Fra e 1 [25,26]. Si Fra e 1 partage entre 82 et 91 % d'identité de séquence d'AA avec d'autres membres de cette famille allergénique comme les allergènes majeurs du pollen d'olivier (*Ole e 1*), du lilas (*Syr v 1*), ou encore du troène (*Lig v 1*), on ne note que 29 à 34 % d'homologie structurale avec Lol p 11 (allergène du pollen d'ivraie), Pla l 1 (allergène du plantain) et Che a 1 (allergène de chénopode) appartenant aussi à la famille des protéines *Ole e 1-like* [14]. Ces données confirment l'existence d'allergies croisées entre le pollen de frêne, d'olivier et de lilas par le biais de leur allergène majeur alors que cette allergie croisée est peu probable avec les graminées, le plantain et les chénopodes. Or, dans les zones de pollinisation du frêne, il n'y a pas d'oliviers en nombre suffisant pour figurer dans comptes polliniques. Les pollens de lilas, de forsythia et de troène sont peu représentés dans les comptes polliniques français d'après les données du RNSA. Par conséquent, la mise en évidence d'IgE anti-n *Ole e 1* par ImmunoCAP (Phadia), en Europe centrale et en Europe de l'ouest peut être fortement évocatrice d'une sensibilisation à Fra e 1, l'allergène majeur du pollen de frêne. Notons que le dosage d'IgE anti-rBet v 1, en cas de doute sur la réalité d'une pollinose au bouleau peut aider le clinicien à rétablir le diagnostic [27]. Cela est particulièrement intéressant chez les patients présentant une pollinose printanière avec une double sensibilisation bouleau/frêne, en l'absence de sensibilisation croisée aux fruits de la famille des rosacées. En effet, cette allergie croisée est un bon marqueur de la sensibilisation à Bet v 1, l'allergène majeur du pollen de bouleau, tout comme le sont des symptômes débutant dès février. Ainsi, à l'heure actuelle, le clinicien dispose d'outils pour définir partiellement le spectrotypage d'un patient sensibilisé au frêne, dans les cas où la traduction clinique d'une telle sensibilisation est difficile à établir.

7. Conclusion

La pollinose au frêne est dans le Nord et l'Est de la France une pollinose printanière incontournable. Des sensibilisations à ce pollen sont notées depuis plusieurs années, mais le diagnostic d'allergie au pollen de frêne est difficile compte-tenu de la suprématie de la pollinose au bouleau souvent concomitante.

Le clinicien dispose aujourd'hui de nouveaux outils diagnostiques lui permettant de distinguer, face à une sensibilisation cutanée ou sérique au pollen de frêne, une sensibilisation à l'allergène majeur marqueur de la pollinose au frêne, d'une sensibilisation liée à des panallergènes dits mineurs dont la traduction clinique n'est pas clairement établie. Ces données peuvent le guider dans ses choix thérapeutiques.

Références

- [1] Papanikolaou I, Barderas R, Thibaudon M, Pauli G. La pollinose au frêne : données palynologiques, description des allergènes et réactivité croisée. Rev Fr allergol Immunol Clin 2005;45:395–405.
- [2] Charpin J, Wolfromm R, Aubert J, Charpin H, Guehot E, Lauriol M. Le calendrier pollinique de Paris. Rev Fr Allergol 1965;5:65–75.
- [3] Ott W, Pauli G, Bessot JC, Eckert F, Roegel E. Allergies aux pollens d'arbres en Alsace. Rev Fr Allergol 1981;21:1–5.
- [4] Schmid P, Peeters AG, Wüthrich M. L'allergie au pollen de frêne existe en Suisse, nous l'avons rencontrée. Rev Fr Allergol 1992;32:139–40.
- [5] Lelong M, Catelain MC, Sulmont G. Existe-t-il, en France, une pollinose au frêne ? Rev Fr Allergol 1992;32:41–2.
- [6] Laurent J, Guinnepain MT, Sauvaget J, Lafay M. La pollinose au frêne (*Fraxinus excelsior*) à Paris. Rev Fr allergol 1998;38:89–93.
- [7] Wahl R, Schmid-Grendelmeier P, Cromwell O, Wüthrich BJ. In vitro investigation of cross-reactivity between birch and ash pollen allergen extracts. Allergy Clin Immunol 1996;98:99–106.
- [8] Beckker A, Thibaudon M. Les calendriers polliniques. Rev Fr Allergol 1999;39:267–75.
- [9] Pauli G, Papanikolaou I, Niederberger V. Sensibilisation au frêne : allergènes spécifiques et/ou allergènes croisés ? Rev Fr Allergol Immunol Clin 2003;43:120–4.
- [10] Hemmer W, Focke M, Wantke F, Götz M, Jarisch R, Jäger S, Götz M. Ash (*Fraxinus excelsior*)-pollen allergy in central Europe: specific role of pollen panallergens and the major allergen of ash pollen, Fra e 1. Allergy 2000;55:923–30.
- [11] Papanikolaou I. Allergie aux pollens de frêne (*Fraxinus excelsior*) [thèse]. Strasbourg: université Louis-Pasteur; 2003.
- [12] Boulet LP, Cartier A, Thomson N, Roberts R, Dolovich J, Hargreave F. Asthma and increases in non-allergic bronchial responsiveness from seasonal pollen exposure. J Allergy Clin Immunol 1993;71:339–406.
- [13] Prieto L, Berto J, Lopez M, Peris A. Modifications of PC20 and maximal degree of airway narrowing to metacholine after pollen season in pollen sensitive asthmatic patients. Clin Exp Allergy 1993;23:172–8.
- [14] Barderas R, Purohit A, Rodríguez R, Pauli G, Villalba M. Cloning, expression, and clinical significance of the major allergen from ash pollen, Fra e 1. J Allergy Clin Immunol 2005;115:351–7.
- [15] Barderas R, Purohit A, Papanikolaou I, Rodríguez R, Pauli G, Villalba M. Cloning allergen Fra e 1 from ash (*Fraxinus excelsior*) pollen: comparison of the natural and recombinant forms. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;96: 557–63.
- [16] Lombardero M, Obispo T, Calabozo B, Lezaun A, Polo F, Barber D. Cross-reactivity between olive and other species. Role of Ole e 1-related proteins. Allergy 2002;57:29–34.
- [17] Niederberger V, Purohit A, Oster JP, Spitzauer S, Valenta R, Pauli G. The allergen profile of ash (*Fraxinus excelsior*) pollen: cross-reactivity with allergens from various plant species. Clin Exp Allergy 2002;32:933–41.

- [18] Barderas R, Villalba M, Purohit A, Papanikolaou I, Pauli G, Rodriguez R. Spectrotypes des IgE spécifiques de patients ayant une franche positivité aux extraits de pollen de frêne. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004;44:357 [Abst].
- [19] Castro L, Prado S, Batanero E, Mas S, Metz-Favre C, et al. An isoflavone reductase is a new allergen from ash pollen. 29^e Congrès de la European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2010, London, United Kingdom, [Abst 1.938].
- [20] Martinez A, Asturias JA, Palacios R, Sanz ML, Sanchez J, Oehling A, et al. Identification of 36 kDa Olive pollen allergen by in vitro and in vivo studies. *Allergy* 1999;54:584–92.
- [21] Ledesma A, Villalba M, Vivanco F, Rodriguez R. Olive pollen allergen Ole e 8: identification in mature pollen and presence of Ole-like proteins in different pollens. *Allergy* 2002;57:40–3.
- [22] Hrabina M, Purohit A, Oster JP, Papanikolaou I, Jain K, Poncet P, Sicard H, Gouyon B, Moingeon P, Pauli G, André C. Standardization of an ash (*Fraxinus excelsior*) pollen allergen extract. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;142:11–8.
- [23] Weber RW. White ash, *Fraxinus americana*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:A6.
- [24] Sawaf K, Oster JP, Kopferschmitt MC, de Blay F, Pauli G. La pollinose au frêne en Alsace : à propos de 12 observations. *Rev Fr Allergol* 1997;37(1154). Abst.
- [25] Pajarón MJ, Vila L, Prieto I, Resano A, Sanz ML, Oehling AK. Cross-reactivity of *Olea europaea* with other Oleaceae species in allergic rhinitis and bronchial asthma. *Allergy* 1997;52:829–35.
- [26] Kernerman SM, McCullough J, Green J, Ownby DR. Evidence of cross-reactivity between olive, ash, privet, and Russian olive tree pollen allergens. *Ann Allergy* 1992;69:493–6.
- [27] Metz-Favre C, Rame JM, de Blay F, Pauli G. Intérêt des allergènes recombinants pour la prise en charge des patients allergiques : cas cliniques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2006;46:170–3.