



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recommendations

Recommandations pour la prescription et l'interprétation des examens biologiques utilisables dans le cadre du diagnostic ou du suivi des allergies, disponibles en France. Partie 1 : préambule

Recommendations for the prescription and interpretation of laboratory tests that can be used in the diagnosis or monitoring of allergies, available in France. Part 1: Preamble

H. Chabane^{a,*}, J. Vitte^b, A. Sarrat^c, E. Seve^d, P.-A. Apoil^e, G. Dalampira^f, C. Palussière^g, C. Klingebiel^h, S. Lefevreⁱ, P. Nicaise-Roland^j, C. Dzviga^k, C. Lambert^l, C. Metz-Favre^m, M. Bouvierⁿ, C. Castelain^o, F. Le Pabic^p, C. Delebarre-Sauvage^q, B. Uring-Lambert^r, L. Garnier^s, C. Bouz^t, C. Mailhol^u, J.C. Farouz^v, J. Bienvenu^s, R. Couderc^w, P. Demoly^x, J. Just^y

^a Cabinet médical d'allergologie, Paris, France

^b Laboratoire d'immunologie, hôpital de la Conception, Marseille, France

^c Laboratoire d'immunologie et d'immunogénétique, hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

^d Cabinet médical d'allergologie, Fontainebleau, Paris, France

^e Laboratoire d'immunologie, hôpital Rangueil, CHU de Toulouse, Toulouse, France

^f Cabinet médical d'allergologie, Chalon-sur-Saône, Bourgogne-Franche-Comté, France

^g Cabinet médical d'allergologie, Cenon, Bordeaux, France

^h Laboratoire d'analyses médicales SynLab, Marseille, France

ⁱ Unité d'allergologie, CHR Metz-Thionville – site de Mercy, Metz, France

^j Laboratoire d'immunologie, hôpital Bichat-Claude-Bernard (AP-HP), Paris, France

^k Unité d'allergologie, hôpital privé de la Loire, Saint-Étienne, France

^l Laboratoire d'immunologie, CHU de Saint-Étienne, CNRS UMR5307, Saint-Étienne, France

^m Service de pneumologie NHC, CHRU de Strasbourg, Strasbourg, France

ⁿ Cabinet médical d'allergologie, Lyon, France

^o Cabinet médical d'allergologie, La Madeleine, Paris, France

^p Service de pédiatrie, centre hospitalier de Bretagne sud, Lorient, France

^q Service d'allergologie, GHICL, Lille, France

^r Laboratoire d'immunologie, CHRU de Strasbourg, Strasbourg, France

^s Laboratoire d'immunologie, groupement hospitalier Sud, Pierre Bénite, Lyon, France

^t Laboratoire Eurofins, Lyon, France

^u Service de pneumologie et allergologie, pôle des voies respiratoires, hôpital Larrey, Toulouse, France

^v Cabinet médical d'allergologie, Saint-Émilion, France

^w Service de biochimie, hôpital d'enfants Armand-Trousseau, Paris, France

^x Département pneumologie et addictologie, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, Montpellier, France

^y Service de pneumo-allergologie pédiatrique, hôpital d'enfants Armand-Trousseau, Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 12 janvier 2021

Accepté le 18 janvier 2021

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Allergie

Anaphylaxie

RÉSUMÉ

Les examens biologiques d'allergie contribuent de façon importante au diagnostic et au suivi des maladies allergiques. L'augmentation de la prévalence de ces maladies dans la population française durant les dernières décennies et le recours de plus en plus fréquent au diagnostic biologique nécessite l'optimisation de l'utilisation de cet outil. Son utilisation rationnelle selon les données actualisées de la science et une démarche privilégiant le rapport coût/bénéfice sont à même de garantir l'efficacité diagnostique. Consciente de cet enjeu, la Société française d'allergologie (SFA) a mis en place un groupe de travail

* Auteur correspondant. 28, rue de Ponthieu, 75008 Paris, France.
Adresse e-mail : habib.chabane@free.fr (H. Chabane).

Diagnostic biologique
Recommandations
IgE
Biopuce multi-allergénique
IgG
Tryptase
Polynucléaires éosinophiles

multidisciplinaire pour l'actualisation des recommandations de biologie de l'allergie, les précédentes recommandations élaborées en 2005 par la Haute Autorité de santé (HAS) étant devenues en partie obsolètes en raison de l'évolution des techniques et concepts. La méthodologie utilisée est celle des recommandations pour la pratique clinique (RPC) élaborée par la HAS, même si le texte n'a pas été labellisé par cette institution. Le groupe de travail a rédigé 73 recommandations gradées et un préambule comportant 6 questions d'ordre général. Bien que non exhaustives, ces 79 questions répondent aux préoccupations les plus courantes des prescripteurs qu'ils soient allergologues ou non pour la prise en charge des patients allergiques ou ayant une suspicion d'allergie, tout en tenant compte du contexte réglementaire français.

© 2021 Publié par Elsevier Masson SAS.

A B S T R A C T

Keywords:

Allergy
Anaphylaxis
In vitro diagnosis
Recommandations
IgE
Allergen biochip
IgG
Tryptase
Eosinophils

Allergy laboratory tests make an important contribution to the diagnosis and monitoring of allergic diseases. The increase in the prevalence of these diseases in the French population in recent decades and the increasingly frequent use of biological diagnostics requires the optimisation of the use of this tool. Its rational use according to updated scientific data and an approach favoring the cost/benefit ratio can guarantee diagnostic efficiency. Aware of this issue, the French society of allergology (SFA) has set up a multidisciplinary task force to update allergy biology recommendations, the previous recommendations drawn up in 2005 by the High authority for health (HAS) having become partly obsolete due to the evolution of techniques and concepts. The methodology used is that of the recommendations for clinical practice (RPC) developed by the HAS, even if the text has not been labelled by that institution. The working group drafted 73 graded recommendations and a preamble with 6 general questions. Although not exhaustive, these 79 questions answer the most common concerns of prescribers whether they are allergists or not for the management of patients with allergies or with suspected allergies, while taking into account the French regulatory context.

© 2021 Published by Elsevier Masson SAS.

1. Introduction

L'augmentation constante de la prévalence et de l'incidence des allergies sur le plan mondial, mais aussi national, génère un coût de prise en charge. Ce coût constitue un poids économique pour la société, ce qui rend nécessaire un usage rationnel des outils diagnostiques à la disposition des médecins pour établir le diagnostic d'allergie et prendre en charge ces patients. La prévalence de la rhinite allergique est estimée à 25 à 30 % de la population française alors que les allergies alimentaires touchent environ 4 % de la population.

Depuis une décennie, la diminution progressive du nombre de médecins compétents en allergologie en exercice rend l'accès à une consultation spécialisée de plus en plus difficile et avec des délais plus longs. Cette tendance pourrait s'inverser suite à la création récente du DES d'allergologie. De plus, depuis 2008, la disparition progressive de certains extraits allergéniques pour la pratique des tests cutanés (TC) par la méthode du *prick test* suite à l'application du décret n° 2004-188 du 23 février 2004, rend le recours au dosage des IgE spécifiques plus fréquent et la seule alternative dans certains cas pour la mise en évidence d'une sensibilisation IgE dépendante.

Les examens biologiques d'allergie sont un moyen complémentaire simple utilisable en routine pour obtenir une preuve en faveur d'un mécanisme allergique, identifier l'allergène responsable, et dans certains cas, évaluer la sévérité de la sensibilisation allergique ou effectuer le suivi d'une allergie dans le cadre d'une médecine de précision personnalisée.

Les recommandations HAS concernant les « indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques » ont été publiées en 2005. L'évolution des connaissances et des outils de biologie d'allergie avec la mise à disposition d'un nombre important d'allergènes moléculaires dont l'utilisation est devenue routinière, et la disponibilité des biopuces à allergènes, a rendu nécessaire l'actualisation des recommandations de bonne pratique de biologie d'allergie. La Société française d'allergologie

(SFA) a décidé de constituer un groupe ad hoc pour la rédaction de recommandations actualisées de bonne pratique de la biologie de l'allergie.

L'objectif principal de ce travail était de rédiger des recommandations pour la prescription des examens de biologie d'allergie, basées sur une synthèse des nouvelles données bibliographiques et recommandations publiées depuis la publication du texte de recommandations de la HAS en 2005, tout en tenant compte du contexte réglementaire français. Les recommandations ont été gradées. La majorité d'entre elles ont été gradées C (niveau de preuve faible) en raison de données absentes ou parcellaires concernant les questions posées. Pour certaines questions, les recommandations sont basées sur l'avis du groupe d'experts (accord professionnel).

2. Matériel et méthodes

La méthodologie retenue pour la rédaction est celle de la « Recommandation de bonne pratique » de la HAS, selon la méthode « recommandation pour la pratique clinique¹ » (RPC) qui comporte les étapes suivantes.

2.1. Validation du projet et constitution des groupes de travail

Sur proposition du président de la SFA (Pr. Jocelyne Just, présidente 2016–2018), le projet d'actualisation des recommandations de biologie d'allergie a été proposé au conseil d'administration de la SFA dans sa séance du 28 juin 2016 et adopté à l'unanimité le 20 octobre 2016. Un chef de projet a été désigné pour coordonner l'élaboration de ce texte. Les 12 groupes de travail permanents de la SFA ont été sollicités, et 21 membres (13 allergologues et 8 biologistes) intéressés par le sujet ont rejoint le coordonnateur pour constituer le groupe de rédaction. Un comité d'organisation et de

¹ <https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c.1013631>.

Tableau 1
Structure du texte de RPC de biologie de l'allergie.

Sections	Nombre de questions/section
Préambule et questions d'ordre général	6 + 10 questions
Allergies respiratoires	11 questions
Allergies alimentaires	28 questions
Allergies aux médicaments	11 questions
Allergies aux piqûres et morsures d'arthropodes	8 questions
Autres allergies ou pathologies	5 questions

validation composé de quatre membres (2 cliniciens et 2 biologistes) a aussi été constitué. Un groupe de lecture pluridisciplinaire de 26 membres a également été constitué. Tous les membres du groupe de validation, de rédaction et de lecture ont rempli une déclaration publique d'intérêts. La composition des groupes et leurs contributions sont indiquées dans l'[Annexe II](#).

2.2. Note de cadrage

La première étape a permis la rédaction d'une « note de cadrage » ([Annexe I](#)) qui décrit le contexte, le champ de la recommandation, les objectifs, les définitions et limites, la liste des questions retenues, les moyens mis en œuvre et un calendrier prévisionnel.

2.3. Structure du texte de RPC

Les RPC ont été structurées sous forme de 79 questions regroupées en 5 sections et un préambule. Le préambule comporte 6 questions ne faisant pas l'objet de recommandations et 10 questions d'ordre général qui font l'objet de recommandations ([Tableau 1](#)). La rédaction a été élaborée par six sous-groupes travaillant autour de six chefs de projet (un par section, Cf. [Tableau 2](#)).

2.4. Recherche bibliographique

La recherche documentaire a été réalisée entre janvier 2017 et juillet 2019 par interrogation des bases de données PubMed, Cochrane Database et la revue française d'allergologie, ainsi que la recherche et la sélection des recommandations internationales sur le thème y compris les données publiées par la HAS.

2.5. Gradation des recommandations

Les recommandations ont été rédigées à partir de l'analyse critique de la littérature et gradées ([annexe III](#)) :

- grade A ou B : recommandations fondées sur un niveau de preuve élevé ;
- grade C : recommandations fondées sur un faible niveau de preuve ou sur un accord d'experts.

En l'absence de preuve scientifique, une proposition de recommandation a été fournie sous forme d'avis du groupe de travail (avis du groupe d'experts).

2.6. Cotation des recommandations par le groupe de lecture

Les membres du groupe de lecture ont lu la version V1 du texte de recommandations afin de vérifier la cohérence du texte, la pertinence des réponses et de la bibliographie. Chaque recommandation a fait l'objet d'une cotation selon la méthode GraAL (Gestion rationalisée des avis de lecture) ([annexe IV](#)) comprise entre 1 (désaccord total) et 9 (accord total) en tenant compte de la synthèse des données publiées dans la littérature et de l'expérience du lecteur

Tableau 2
Liste des sections des RPC et composition du groupe de rédaction.

Sections	Rédacteurs (sous-groupes)
Préambule	Joana Vitte (chef de projet) (médecin biologiste, Marseille) Pol-André Apoil (médecin-biologiste, Toulouse) Habib Chabane (allergologue, Paris) Jean-Charles Farouz (allergologue, Saint-Émilion) Anne Sarrat (pharmacien biologiste, Bordeaux) Edouard Sève (allergologue, Fontainebleau) Carine Metz-Favre (chef de projet) (pneumo-allergologue, Strasbourg) Christine Bouz (pharmacien biologiste, Lyon) Christine Castelain (allergologue, Lille) Caroline Klingebiel (médecin biologiste, Marseille) Claire Mailhol (allergologue, Toulouse) Françoise Le Pabic (pédiatre-allergologue, Lorient) Céline Palussière (allergologue, Cenon) Béatrice Uring-Lambert (médecin-biologiste, Strasbourg)
Allergies respiratoires	Georgia Dalampira (chef de projet) (allergologue, Chalon-sur-Saône) Michel Bouvier (allergologue, Lyon) Caroline Klingebiel (médecin biologiste, Marseille) Sébastien Lefèvre (allergologue, Metz) Carine Metz-Favre (pneumo-allergologue, Strasbourg) Christine Delebarre-Sauvage (allergologue, Lille) Pascale Nicaise-Roland (pharmacien biologiste, Paris) Céline Palussière (allergologue, Bordeaux)
Allergies alimentaires	Sébastien Lefèvre (chef de projet) (allergologue, Metz) Charles Dzviga (allergologue, Saint-Étienne) Lorna Garnier (pharmacien biologiste, Lyon) Claude Lambert (médecin biologiste, Saint-Étienne) Edouard Sève (allergologue, Fontainebleau)
Allergies aux médicaments	Charles Dzviga (chef de projet) (allergologue, Saint-Étienne) Claude Lambert (médecin biologiste, Saint-Étienne) Anne Sarrat (pharmacien biologiste, Bordeaux) Claude Lambert (chef de projet) (médecin biologiste, Saint-Étienne) Habib Chabane (allergologue, Paris) Joana Vitte (médecin biologiste, Marseille)

concernant la question abordée. Les cotations < 5 étaient accompagnées de commentaires ou de questions. Les lecteurs, n'ayant pas la légitimité ou la compétence pour critiquer certaines questions, ont coché l'option « je ne peux pas répondre ».

3. Préambule et questions d'ordre général

Avertissement

Pour une raison de simplification pour ne pas alourdir le texte, en l'absence de précision, le terme allergologue désigne l'allergologue spécialiste ou un spécialiste compétent en allergologie. De même, le terme allergène a été utilisé pour désigner indifféremment l'extrait allergénique ou l'allergène moléculaire proprement dit. Il est entendu que l'extrait allergénique contient plusieurs allergènes d'importance variable (extrait total désignant la source allergénique) et que l'allergène moléculaire désigne une protéine obtenue par purification à partir du produit allergisant naturel (allergène naturel) ou par génie génétique (allergène recombinant). Les auteurs ont volontairement utilisé le terme allergène « recombinant » (anglicisme) au lieu du terme français « recombinaison », en raison de l'usage prédominant du premier.

Q1 Description de la démarche diagnostique en allergologie : interrogatoire, examen clinique, tests cutanés et éventuellement test de provocation (par voie orale, injectable ou test réaliste)

L'hypersensibilité désigne les réactions cliniques caractérisées par des symptômes objectifs et reproductibles chez un individu exposé à une substance non toxique et à une dose tolérée par les

sujets sains. L'hypersensibilité allergique fait intervenir un mécanisme immunologique alors que l'hypersensibilité non allergique relève d'autres mécanismes non immunitaires, d'ordre enzymatique, pharmacologique ou autre [1,2].

L'hypersensibilité allergique comporte des mécanismes IgE-dépendants ou non IgE-dépendants faisant intervenir des cellules de l'immunité adaptative (lymphocytes) ou des éosinophiles, ou des IgG spécifiques [1,2].

Devant une suspicion d'allergie, la démarche diagnostique a pour objectifs :

- d'authentifier et d'identifier le mécanisme immunologique, IgE dépendant, non IgE dépendant, ou mixte à l'origine des symptômes d'hypersensibilité ;
- d'identifier le plus précisément possible le ou les allergènes déclencheurs de l'allergie.

Pour la grande majorité des patients, le mécanisme physiopathologique principal est lié à la présence d'IgE spécifiques du/des allergène(s) impliqué(s) synonyme d'hypersensibilité IgE dépendante. La démarche diagnostique doit donc rechercher et identifier l'allergène ou les allergènes impliqué(s) au moyen de l'anamnèse, des TC éventuellement complétés par des tests de provocation, et des dosages d'IgE spécifiques. Les TC et les dosages d'IgE spécifiques ne peuvent que mettre en évidence une sensibilisation IgE à l'allergène et ne sauraient permettre à eux seuls d'établir un diagnostic d'allergie.

La démarche diagnostique diffère selon qu'il s'agit d'un médecin compétent en allergologie (ayant suivi et validé une formation spécifique) ou n'ayant pas de compétences particulières en allergologie (cas le plus fréquent). Cette démarche s'appuie sur une logique basée sur une approche coût/bénéfice et une démarche clinique pas à pas.

Les allergies ne font pas l'objet d'un dépistage systématique, c'est la raison pour laquelle le terme test de « dépistage » utilisé dans la NABM nous paraît inadapté et nous lui préférons le terme test d'orientation diagnostique. L'exploration d'une suspicion d'allergie résulte en général d'une demande du patient ou du médecin. Le diagnostic étiologique qui vise à déterminer le mécanisme IgE ou non IgE dépendant et l'allergène ou les allergène(s) responsable(s) n'est mis en œuvre que dans les situations suivantes :

- symptômes évocateurs d'allergie IgE dépendante [3] ;
- symptômes d'allure allergique, aigus, graves, comportant un risque vital ;
- symptômes d'allure allergique récurrents ou chroniques altérant la qualité de vie ;
- symptômes d'allergie non contrôlés par les traitements symptomatiques ou effets indésirables de ces traitements faisant rechercher des alternatives thérapeutiques.

3.1. Chemin clinique A

En France, compte tenu des recommandations existantes et de la réglementation de la prescription des examens biologiques d'allergologie, le plus souvent, la démarche diagnostique se fait selon les 2 étapes suivantes, devant des manifestations cliniques évocatrices (typiques) ou compatibles, et une histoire clinique complexe (Fig. 1).

Étape d'orientation : prescription de test(s) biologique(s) d'orientation permettant de rechercher les IgE spécifiques à l'aide d'un mélange de pneumallergènes et/ou d'un ou plusieurs mélanges d'aliments, choisis au cas par cas selon les données de l'interrogatoire.

À noter qu'en cas de suspicion d'allergie à des médicaments ou des venins d'hyménoptères, il n'y a pas de test d'orientation.

Le patient devra être d'emblée orienté vers un allergologue. De même, qu'il n'est pas pertinent de prescrire des tests d'orientation à l'aide de mélanges d'aliments ne contenant pas l'aliment suspect. Le patient devra être d'emblée orienté vers un spécialiste compétent en allergologie.

Étape de confirmation (si test[s] d'orientation positif[s]) : le patient est adressé à un allergologue qui réalisera l'enquête allergologique (anamnèse) et l'examen clinique, complétés par les TC à lecture immédiate (*prick tests*) si applicables. Les TC par la méthode du *prick test* sont faits, soit au moyen d'extraits allergéniques commerciaux, soit à l'aide d'aliments natifs (*prick-to-prick*).

L'allergologue prescrit, si nécessaire, des examens biologiques permettant d'identifier la sensibilisation à l'allergène (ou aux allergènes) et de quantifier l'IgE-réactivité à cet allergène (ou ces allergènes). Il s'agit de dosages d'IgE spécifiques unitaires d'extraits allergéniques (constitués de plusieurs types de molécules d'allergènes), d'allergènes moléculaires (allergènes naturels purifiés ou obtenus par génie génétique), ou bien dans certains cas particuliers des tests multiples permettant de doser simultanément plusieurs IgE spécifiques (tests *multiplex*).

Au terme de cette enquête, l'allergologue détermine si les symptômes observés sont imputables à l'allergie lorsqu'il y a une concordance sur le plan chronologique entre le produit soupçonné (par inhalation, ingestion, contact, injection, piqûre ou morsure) et les manifestations cliniques. Le diagnostic d'allergie repose sur :

- la présence de symptômes évocateurs/compatibles avec une allergie [3] ;
- l'identification d'un ou plusieurs allergènes (TC et/ou IgE spécifiques) compatible(s) avec les symptômes observés ;
- une chronologie pertinente entre l'exposition à l'allergène et l'apparition des symptômes.

Dans certaines situations, un test d'exposition réaliste (test de réintroduction ou provocation), de préférence en aveugle (si applicable), en milieu sécurisé, est nécessaire pour confirmer ou infirmer le diagnostic.

Dans les situations où les *prick tests* ne sont pas réalisables, ou lorsque l'état du patient l'exige et que l'histoire clinique est simple, l'étape d'identification de l'allergène peut être restreinte au dosage des IgE spécifiques unitaires (si disponibles) ciblées par l'interrogatoire du patient afin de mettre en place rapidement les mesures thérapeutiques nécessaires.

3.2. Chemin clinique B

Dans des situations particulières, la démarche diagnostique ne nécessite pas d'étape d'orientation, car l'histoire clinique est simple et très évocatrice (Fig. 1). Dans ce cas, la réalisation de TC à lecture immédiate, complétée si nécessaire par la prescription d'IgE spécifiques de l'allergène (ou des allergènes) suspecté(s) lors de l'interrogatoire permet leur identification. Lorsque l'accès à l'allergologue est difficile (délai trop long) ou facultatif (ex. allergie aux protéines de lait de vache chez un nourrisson non diversifié suspectée par un pédiatre ou un médecin généraliste), le médecin peut d'emblée prescrire un dosage bien ciblé d'IgE spécifiques pour confirmer la sensibilisation et mettre en place les mesures thérapeutiques nécessaires. Ce chemin clinique exclut les suspicions d'allergie alimentaire (si repas complexe) et aux médicaments pour lesquels il y a extrêmement peu de dosages d'IgE spécifiques disponibles et dont la sensibilité diagnostique est insuffisante pour exclure en cas de négativité la responsabilité du médicament suspecté. Le patient doit être adressé à un allergologue en cas de suspicion d'allergie à un médicament.

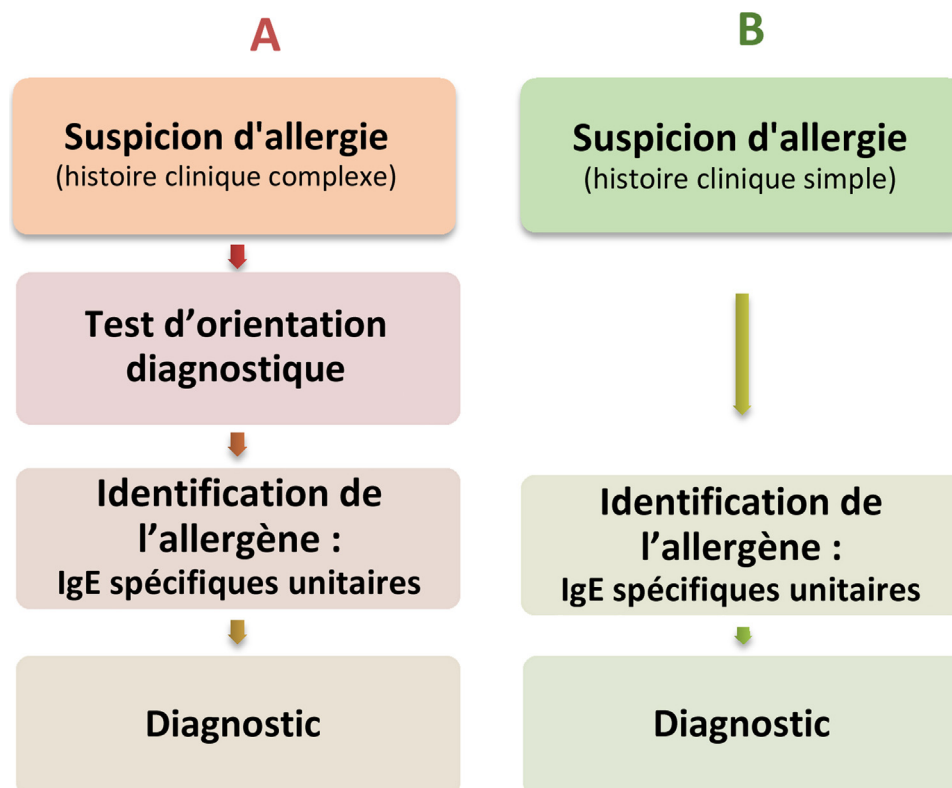


Fig. 1. Étapes de la démarche diagnostique en allergologie pour les non-allergologues, selon deux chemins cliniques A et B.

3.3. Intérêt (bénéfices), biais, insuffisances

Intérêt : ces chemins cliniques sont destinés à guider les médecins non allergologues confrontés à une suspicion d'allergie. La démarche pas à pas du chemin clinique A permet d'interrompre l'exploration de la suspicion d'allergie lorsque que le test de « dépistage » d'allergie s'avère négatif (absence de preuve de sensibilisation IgE dépendante) et que les symptômes peuvent être attribués à une autre étiologie. Le chemin clinique B permet au médecin non allergologue de rechercher l'IgE réactivité à un allergène fortement suspect et de proposer au patient une prise en charge thérapeutique, notamment lorsque le délai de recours à l'allergologue est trop long.

Biais : la prescription de mélange de trophallergènes de façon non ciblée, en particulier chez l'enfant dont l'alimentation est diversifiée et l'adulte, aboutit dans certains cas à des résultats positifs sans pertinence clinique, avec le risque d'évictions inutiles. Chez l'enfant, ces résultats positifs sont liés le plus souvent à la persistance d'IgE spécifiques chez des atopiques tolérant parfaitement les aliments [4]. Chez l'adulte, la positivité de ces mélanges de trophallergènes est souvent liée à des réactions croisées pneumallergènes-aliments dont la pertinence doit être évaluée au cas par cas.

Insuffisances : en cas de test d'orientation négatif et de manifestations cliniques fortement évocatrices, le patient sera adressé à l'allergologue, car l'allergène responsable peut être absent du mélange de dépistage utilisé. La possibilité de réactions croisées entre des pneumallergènes (ex. sensibilisation aux profilines des pollens) ou entre des aliments et des pneumallergènes est parfois responsable de résultats positifs sans pertinence clinique. Enfin, la sensibilité diagnostique de certains dosages d'IgE spécifiques d'aliments est insuffisante en raison d'un allergène mineur peu ou pas présent dans l'extrait allergénique utilisé. Par conséquent, dans ces rares cas, l'absence d'IgE réactivité n'exclut pas la possibilité de réaction allergique à l'ingestion de l'aliment.

Avis du groupe d'experts : malgré ses biais et insuffisances, la démarche diagnostique utilisant un mélange de pneumallergènes pour rechercher l'allergie respiratoire est plus sensible et plus spécifique que le dosage des IgE totales qui ne doit plus être utilisé pour rechercher l'allergie. La prescription des mélanges d'aliments doit être correctement ciblée par l'interrogatoire et très restreinte dans ses indications. La mise en évidence d'une IgE réactivité à un allergène est un moyen complémentaire simple utilisable en routine pour obtenir une preuve en faveur d'un mécanisme allergique, mais non suffisant pour établir à lui seul un diagnostic d'allergie.

Q2 Comment concilier la démarche diagnostique avec le respect des règles de prescription de la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) ?

3.4. Rationnel (données bibliographiques)

La démarche diagnostique en allergologie est exposée en détail dans la question n°1 du préambule. Les règles de prescription des examens biologiques d'allergie ont été précisées en 2003 (chapitre 7-02 de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM), arrêté du 05/11/2003, JORF du 28/11/2003, modifié par arrêté du 09/12/2010, JORF du 11/01/2011) dans le but d'optimiser la prise en charge du patient chez lequel une allergie est suspectée [5,6]. Ces règles de prescription, opposables au médecin prescripteur, recommandent une stratégie diagnostique basée sur une démarche optimisée au plan coût/efficacité. Cette stratégie décompose la démarche diagnostique de l'allergie IgE dépendante en deux étapes successives. Une étape de suspicion où il est recommandé au médecin non spécialiste en allergologie d'utiliser, si besoin, des tests dits « de dépistage » afin d'orienter le diagnostic et elle est suivie, en cas de positivité, par l'intervention du médecin allergologue. Ce dernier procèdera à une investigation clinique et si applicable, à des TC, puis à l'identification du ou des allergènes responsables par la recherche d'IgE spécifiques (si disponibles) ciblée par la positivité des TC et/ou l'histoire clinique avant d'entreprendre une thérapeutique adaptée

à chaque patient. La NABM permet à tous les médecins, quelle que soit leur compétence en allergologie de suivre cette démarche de « dépistage » et d'identification de l'allergène par la prescription d'IgE spécifiques.

La démarche diagnostique selon la NABM se faisant par étapes successives (pas à pas), certains examens biologiques sont de ce fait non cumulables sur la même prescription. C'est le cas des tests dits « de dépistage » utilisant la recherche d'IgE spécifiques d'un mélange de pneumallergènes (limitée à la prescription d'un seul mélange) ou de trophallergènes (limitée à la prescription de 3 mélanges) qui ne sont pas cumulables sur la même ordonnance avec les dosages unitaires d'IgE spécifiques d'extraits ou d'allergènes moléculaires, quelle que soit la méthode de dosage unique ou multiple employée, ni avec les IgE totales.

L'intérêt de cette démarche a déjà été souligné par les recommandations HAS 2005 concernant la prescription et l'interprétation des IgE totales et spécifiques [7].

3.5. Intérêt (bénéfices), biais, insuffisances

Intérêt : la démarche diagnostique et les règles de prescription énoncées dans la NABM (chapitre 7-02) ont pour but de rationaliser l'utilisation des moyens pour arriver au diagnostic à moindre coût par le non-cumul de certains examens biologiques d'allergie et la limitation du nombre de dosages d'IgE spécifiques remboursés.

Biais : en l'absence de contrôle efficace, les règles de prescriptions énoncées dans la NABM ne sont pas toujours respectées et ce le plus souvent par méconnaissance de ces règles par les médecins prescripteurs et l'insuffisance de formation des médecins à la démarche diagnostique en allergologie. Cette méconnaissance se caractérise le plus souvent par la prescription d'examens biologiques non cumulables sur la même ordonnance. Selon les règles de la NABM en vigueur (Tableau 3), il est par exemple possible de prescrire sur la même ordonnance jusqu'à 5 dosages d'IgE spécifiques de pneumallergènes+ jusqu'à 5 dosages d'IgE spécifiques de trophallergènes.

Insuffisances : l'arrêté de la NABM fixant les règles de prescription des examens biologiques d'allergie et en particulier des IgE spécifiques a été publié en 2003, avant la mise sur le marché des allergènes moléculaires pour le dosage des IgE spécifiques (2005). Les stratégies diagnostiques pour l'exploration des allergies respiratoires, alimentaires, aux venins d'hyménoptères, aux arthropodes et au latex ont évolué [8–11]. Pour concilier la nouvelle démarche diagnostique utilisant les allergènes moléculaires avec les règles de la NABM, il est parfois nécessaire de revoir le patient plusieurs fois pour prescrire des dosages complémentaires, avec pour conséquence une augmentation du coût pour parvenir au diagnostic et un risque de retard de prise en charge pour le patient.

De même, les seuls tests d'identification des IgE spécifiques multiples sur un même support admis au remboursement par la NABM sont les tests CLA ou équivalent (test Euroline®, TAP). Les biopuces à allergènes (Isac® et Alex®) ne figurent pas dans la stratégie diagnostique de la NABM. Ils sont maintenant inscrits dans la liste complémentaire des examens hors nomenclature établie par la DGOS. Leur place dans la stratégie diagnostique doit être précisée.

3.6. Avis du groupe d'experts

L'histoire clinique et l'examen du patient constituent la première étape diagnostique complétée par la recherche de sensibilisation par des TC et/ou des examens biologiques, et parfois le recours au test d'exposition (test de provocation). L'escalade diagnostique peut s'arrêter à chaque étape si le médecin a suffisamment d'arguments pour établir un diagnostic. Le praticien doit adopter une démarche privilégiant le rapport coût/efficacité.

L'application des règles de la NABM pour la prescription des tests d'orientation (dits test « de dépistage ») et des IgE spécifiques est dans la majorité des cas conforme à la démarche diagnostique pour l'exploration d'une suspicion d'allergie chez un patient. Cependant, les règles de la NABM ne sont pas adaptées à l'exploration de toutes les situations depuis le développement du diagnostic avec les allergènes moléculaires. Des amendements mineurs de la NABM pourraient permettre d'y palier. Les experts suggèrent notamment un assouplissement des règles de cumul pour certaines situations où le bilan comportant des allergènes moléculaires a un impact sur la prise en charge d'allergies potentiellement graves, comme l'allergie à l'arachide, aux fruits à coque, aux venins d'hyménoptères et au latex. Ce besoin est d'autant plus important en raison de la disparition des extraits pour *prick tests* au latex et à certains fruits à coque.

Les experts recommandent de ne pas utiliser de nom de marque de réactifs pour la prescription des examens d'allergie comme cela est trop souvent devenu le cas. La prescription de biologie doit se contenter de décrire l'intitulé de l'analyse, comme lorsque l'on prescrit un dosage de glycémie, il n'est pas nécessaire de préciser la méthode ou le nom du réactif, sauf s'il s'agit de dosages itératifs destinés au suivi dans le temps de l'évolution des IgE spécifiques pour un patient.

Par ailleurs, en l'absence de texte réglementaire indiquant la durée de validité d'une prescription de biologie, de nombreux biologistes considèrent que la prescription est valable pendant un an. Ceci paraît d'autant justifié sachant que les rendez-vous avec les médecins spécialistes prenant en charge des maladies chroniques comme certaines allergies peuvent être espacés et que les prescriptions pour le suivi de l'évolution de la maladie peuvent être anticipées longtemps à l'avance.

Q3 Avis sur la démarche « descendante » (des symptômes à la biologie) versus la démarche « ascendante » (de la biologie vers l'interprétation des symptômes)

3.7. Rationnel (données bibliographiques)

La grande majorité des diagnostics d'allergie est établie selon une méthode dite « descendante » ayant pour point de départ l'interrogatoire (anamnèse) qui fait le lien entre des symptômes évocateurs d'allergie et une histoire clinique, permettant de suspecter un (ou plusieurs) allergène(s), lequel sera (seront) formellement identifié(s) ensuite par des TC et/ou par le(s) dosage(s) d'IgE spécifiques.

La démarche « ascendante » débute par une analyse la plus large possible, des IgE réactivités du patient, pour ensuite déterminer quel(s) allergène(s) est (sont) susceptible(s) d'expliquer les symptômes du patient. Cette démarche fait appel à de nouveaux outils diagnostiques que sont les biopuces à allergènes. Une biopuce est composée d'un panel d'allergènes moléculaires seuls ou accompagnés d'extraits allergéniques (allergènes sources), permettant de détecter les IgE spécifiques vis-à-vis d'une large sélection de familles d'allergènes (allergènes respiratoires, alimentaires, venins d'hyménoptères et autres).

Les recommandations européennes actuelles pour la prise en charge des allergies IgE dépendantes [8,12] préconisent une démarche combinée, d'abord « descendante » orientée par l'histoire clinique et secondairement si nécessaire, une démarche « ascendante » explorant les familles moléculaires mises en évidence à l'étape précédente à la recherche de réactivités croisées biologiques et cliniques et/ou de marqueurs de sévérité et d'évolution clinique.

L'articulation de ces deux démarches doit être adaptée à chaque patient. Par exemple, un dermographisme ou certains médicaments rendent impossible la réalisation des TC. Les antihistaminiques anti-H1 doivent être interrompus 3 à 5 jours avant les

Tableau 3

Règles de prescription des examens biologiques d'allergie et cotation en France, selon le chapitre 7-02 de la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM), arrêté du 05/11/2003 (JORF du 28/11/2003), modifié par arrêté du 09/12/2010 (JORF du 11/01/2011).

Libellé de l'analyse		Cumuls sur la même ordonnance	
		Autorisé(s)	Non autorisé(s)
Tests de dépistage	Test de « dépistage » avec un mélange de pneumallergènes (ex. Phadiatop® ^a ou équivalent) Test de « dépistage » avec un mélange de trophallergènes (ex. Trophatop® ^a ou équivalents)	Test de « dépistage » avec 1 à 3 mélange(s) d'aliments Test de « dépistage » avec 1 seul mélange de pneumallergènes	– IgE totales – IgE spécifiques unitaires – IgE spécifiques multiples sur un même support
Tests d'identification : dosage des IgE spécifiques	Pneumallergènes 5 dosages maximum	Dosage quantitatif des IgE spécifiques anti- – trophallergènes – latex – venin d'hyménoptères – curares, pénicillines	– IgE totales – Tests de « dépistage » – IgE spécifiques multiples sur un même support
	Trophallergènes (aliments) 5 dosages maximum	Dosage quantitatif des IgE spécifiques anti- – pneumallergènes – latex – venin d'hyménoptères – curares, médicaments	
	Venins d'hyménoptères 5 dosages maximum	Dosage quantitatif des IgE spécifiques anti- – pneumallergènes – trophallergènes – latex – curares, médicaments – IgE totales	Aucun
	Myorelaxants (curares) et pénicillines 5 dosages maximum	Dosage quantitatif des IgE spécifiques anti- – pneumallergènes – trophallergènes – latex – venin d'hyménoptères – IgE totales	
	Latex 1 seul dosage autorisé	Dosage quantitatif des IgE spécifiques anti- – pneumallergènes – trophallergènes – venin d'hyménoptères – curares, médicaments – IgE totales	
	Test d'identification semi-quantitative des IgE spécifiques d'allergènes multiples séparés, sur le même support (type CLA)	Aucun	– IgE totales – Tests de « dépistage » – IgE spécifiques unitaires
IgE totales		IgE spécifiques : – venins d'hyménoptères – médicaments – latex	– Mélanges de dépistage et IgE spécifiques : Pneumallergènes Trophallergènes – IgE spécifiques multiples sur un même support

^a Phadiatop® et Trophatop® sont des noms de marque de réactifs (Thermo Fisher Diagnostics) utilisés pour désigner respectivement un mélange d'allergènes respiratoires (de composition non révélée par le fabricant) ou d'un nombre restreint (4 ou 6) d'aliments natifs utilisés pour la détection des IgE spécifiques.

TC, les antidépresseurs tricycliques et les benzodiazépines et les corticoïdes par voie systémique si la dose quotidienne est supérieure à 50 mg/j doivent être arrêtés au moins 7 jours avant les TC [13,14]. Lorsque ces médicaments ne peuvent pas être interrompus sans risque pour le patient, il est acceptable de prescrire des dosages d'IgE spécifiques ciblés sur la base de l'anamnèse seule.

Enfin, le coût comparé d'une application systématique soit de la démarche ascendante, soit de la démarche descendante, est inconnu faute d'étude complète sur le sujet prenant en compte l'ensemble des facteurs (coût en analyses biologiques, coût en temps médical requis pour l'interprétation des résultats des tests biologiques, coûts liés à l'étalement temporel de la démarche diagnostique) [15].

3.8. Intérêt (bénéfices), biais, insuffisances

Intérêt : la démarche descendante suit le schéma traditionnel du diagnostic en allergologie tout en y intégrant les progrès apportés par l'allergologie moléculaire. Elle facilite la prise en main par les allergologues de cet outil de manière adaptée à leurs patients. En cas d'histoire clinique et/ou exploration par TC et IgE spécifiques d'extraits allergéniques non contributive ou impossible, une démarche « ascendante » peut apporter un argument décisif dans la recherche d'une étiologie allergique ou, au contraire, non allergique des symptômes rapportés.

Biais : le recours d'emblée à la démarche ascendante ne permet de rechercher l'IgE-réactivité qu'au panel d'allergènes disponible sur la biopuce. La démarche ascendante ne permet pas

de rechercher l'IgE-réactivité à d'autres allergènes suspectés à l'interrogatoire et non disponibles sur la biopuce.

Insuffisances : plusieurs allergènes moléculaires importants ne sont pas encore disponibles pour une utilisation en routine. La négativité de la démarche ascendante n'est pas suffisante pour exclure avec certitude une allergie IgE dépendante. Le nombre d'allergènes moléculaires commercialement disponible est insuffisant pour permettre une démarche ascendante fiable. Inversement, la découverte de sensibilisation(s) non cliniquement pertinente(s) au cours de la démarche ascendante peut constituer un coût supplémentaire et une perte de temps en cas d'explorations additionnelles infructueuses.

3.9. Avis du groupe d'experts

Compte tenu, d'une part, du coût de la démarche diagnostique ascendante qui nécessite le recours à une biopuce à allergènes pour la détection des IgE réactivités du patient et, d'autre part, du nombre limité d'allergènes moléculaires (112 allergènes pour Isac[®] et 184 allergènes pour Alex[®]) disponibles sur les biopuces commercialisées en 2019, il ne nous semble pas justifié de recommander d'emblée une démarche diagnostique ascendante. Nous recommandons d'appliquer en première intention une démarche « descendante » basée sur l'interrogatoire, l'examen clinique, les TC et/ou les IgE spécifiques orientées par les étapes précédentes, puis si nécessaire, une étape « ascendante » basée sur l'exploration de la réactivité IgE vis-à-vis d'un large panel d'allergènes et l'interprétation de la pertinence d'éventuelle(s) nouvelle(s) positivité(s).

Il n'est pas pertinent de doser les IgE spécifiques d'un allergène en dehors du contexte clinique de suspicion d'allergie.

Q4 Les résultats d'IgE spécifiques unitaires sont-ils des dosages quantitatifs ?

3.10. Rationnel (données bibliographiques)

Les résultats des dosages d'IgE spécifiques unitaires sont quantitatifs. Leur précision et leur exactitude varient selon la méthode et l'allergène. Ces méthodes de dosage utilisent une courbe de calibrage en plusieurs points. Pour une même méthode, cette courbe, commune à tous les allergènes, est étalonnée par rapport à une préparation internationale de référence de l'OMS pour les IgE totales. Elle permet de déterminer, dans un échantillon biologique, la concentration en IgE spécifiques d'un allergène donné [16]. Le résultat est exprimé en kilo unité allergène par litre (kUA/L). La limite de quantification inférieure des IgE spécifiques est de 0,10 kUA/L et la limite supérieure de 100 kUA/L [17]. Une unité internationale (UI) équivaut à 2,42 ng d'IgE. Pour les résultats > 100 kUA/L, une dilution du sérum est nécessaire pour obtenir la concentration exacte des IgE spécifiques, mais tous les laboratoires ne procèdent pas à cette dilution. Le dosage du sérum dilué entraîne un surcoût non facturable. À noter que la dilution du sérum risque de majorer l'imprécision du dosage.

Une étude multicentrique française a montré que le coefficient de variation (CV) lors de l'étude de la répétabilité et de la précision intra et inter-laboratoire des IgE spécifiques mesurées par la méthode FEIA était inférieur à 10 % [17]. Ce résultat est en accord avec les recommandations internationales [18].

3.11. Intérêt (bénéfices), biais, insuffisances

Intérêt diagnostique : le dosage des IgE spécifiques sert à confirmer la sensibilisation à l'allergène afin de contribuer à établir son imputabilité dans une histoire clinique. Il met en évidence une sensibilisation de l'individu à cet allergène, et non pas une allergie. Le dosage des IgE spécifiques permet en outre de quantifier

l'IgE réactivité du patient à l'allergène. La concentration sérique en IgE spécifiques d'un allergène est statistiquement corrélée avec le risque de manifestations cliniques, mais ne permet pas de prédire au niveau individuel la présence d'une allergie [19–22]. Il n'est pas pertinent de doser les IgE spécifiques d'un allergène en dehors du contexte clinique de suspicion d'allergie.

Intérêt dans le suivi : le dosage quantitatif itératif des IgE spécifiques d'un extrait ou d'une molécule allergénique indique l'évolution de la sensibilisation considérée. Le dosage doit être effectué avec la même méthode [23]. Des facteurs confondants, tel que le moment du dosage par rapport à la saison pollinique par exemple, doivent être pris en compte lorsqu'il s'agit d'IgE spécifiques de pollens.

Le dosage quantitatif des IgE spécifiques est en réalité une évaluation de l'IgE réactivité vis-à-vis d'un extrait allergénique ou d'un allergène moléculaire, rapportée à une gamme de calibrage d'IgE totales.

Biais : pour des raisons d'ordre technique, il n'y a pas de gamme de calibrage propre à chaque allergène testé. Les dosages étant effectués en point final dans une réaction IgE allergène à l'équilibre, il est nécessaire que l'allergène soit en large excès pour éviter toute compétition entre les IgE et les IgG spécifiques du même allergène. Ces conditions sont plus facilement réunies dans les dosages unitaires d'IgE spécifiques, alors que les résultats quantitatifs d'IgE spécifiques mesurées par les biopuces sont susceptibles d'être sous-évalués en raison de la quantité limitée d'allergène immobilisée sur le support, et donc plus sensible à la compétition avec les IgG spécifiques.

Insuffisances : compte tenu de l'existence sur le marché de méthodes différentes de dosages d'IgE spécifiques utilisant des allergènes en phase liquide ou en phase solide et de la qualité des allergènes, en cas de répétition des dosages pour le suivi, seuls les résultats obtenus par la même technique peuvent être comparés. Compte tenu des coefficients de variation (CV) des méthodes, une variation entre deux résultats successifs d'IgE spécifiques ne peut être jugée pertinente que si elle dépasse 20 % avec la même méthode de dosage. Il n'y a pas de standardisation internationale des extraits allergéniques utilisés dans les dosages d'IgE spécifiques. Chaque fabricant possède ses propres standards et référentiels garantissant la reproductibilité des résultats. De même, le contrôle national de qualité des dosages d'IgE spécifiques est extrêmement difficile à organiser en raison du nombre très important d'allergènes disponibles.

3.12. Avis du groupe d'experts

Les résultats des IgE spécifiques unitaires sont des dosages quantitatifs dont la précision et la reproductibilité peuvent varier selon la méthode utilisée. Les limites de quantification des IgE spécifiques étant de 0,10 à 100 kUA/L, l'expression des résultats en classes d'intensité (de 0 à 5 ou 6) est obsolète. Pour un patient donné, seuls les résultats des dosages quantitatifs effectués avec la même méthode sont comparables.

Pour le suivi à long terme d'un patient, le dosage précis des IgE spécifiques après dilution du sérum ayant donné un résultat > 100 kUA/L est utile pour apprécier l'évolution de la sensibilisation.

Le contrôle indépendant des dosages d'IgE spécifiques est un outil précieux pour l'évaluation de la qualité et de la fiabilité des tests disponibles.

Q5 Comment expliquer les discordances qui peuvent exister entre les prick tests et les IgE spécifiques ?

3.13. Rationnel (données bibliographiques)

Les TC à lecture immédiate (*prick tests* et IDR) sont une preuve indirecte de la présence d'IgE spécifiques d'un allergène à la sur-

face des mastocytes cutanés (exploration in vivo). Le dosage des IgE spécifiques quantifie ces IgE dans le sang circulant (exploration in vitro) [14,24].

Les principales causes de discordance entre les *prick tests* et le dosage des IgE spécifiques et leurs explications sont résumées ici.

3.13.1. Interférences médicamenteuses

Certains médicaments pris par le patient diminuent la réactivité des mastocytes et sont la cause de *prick tests* faussement négatifs. Il s'agit en premier lieu des antihistaminiques anti-H1, mais aussi des corticoïdes topiques cutanés, des corticoïdes par voie systémique si la dose quotidienne est supérieure à 50 mg/j, des antidépresseurs tricycliques, des neuroleptiques de type phénothiazine. Ces interférences médicamenteuses soulignent l'intérêt de pratiquer systématiquement un témoin positif (dichlorhydrate d'histamine) pour s'assurer de la réactivité cutanée à chaque série de TC. Le dosage des IgE spécifiques est insensible à la prise de ces médicaments [14,24].

Le traitement par omalizumab (anti-IgE) empêche les IgE de se fixer sur les récepteurs des mastocytes ce qui peut entraîner la négativité des TC chez le patient traité lorsque l'anti-IgE est en excès, alors que les IgE spécifiques circulantes, même complexées aux anti-IgE, peuvent se combiner in vitro aux allergènes et ainsi être détectées et mesurées [25].

Selon des informations diffusées par le fabricant en 2017², les dosages d'IgE spécifiques par la méthode de chimiluminescence en phase liquide (Immulite®, Siemens) sont susceptibles de subir une interférence de leurs résultats dépassant 10 % conduisant à un résultat faussement abaissé lorsque la concentration sérique de biotine (vitamine B8) est supérieure ou égale à 5 ng/mL chez les patients traités par ce médicament. Il n'y a pas d'interférence attendues avec la prise de biotine et les dosages d'IgE spécifiques par méthodes FEIA (ImmunoCAP®, Thermo Fisher Diagnostics) et chimiluminescence avec des billes magnétiques en phase liquide (Noveos®, Hycor).

3.13.2. Anomalies de réactivité cutanée sans effet sur le dosage des IgE spécifiques

Le dermographisme est responsable de TC à lecture immédiate faussement positifs.

Les TC à lecture immédiate pratiqués aux âges extrêmes (nouveau-né et sujet très âgé) peuvent être faussement négatifs, de même que ceux pratiqués trop tôt après une réaction anaphylactique (moins de 3 semaines) [26,27].

Certaines zones cutanées peuvent être moins réactives (près des poignets et bas du dos) [24].

3.13.3. Composition et qualité des extraits allergéniques utilisés

Les extraits allergéniques sont différents pour les TC et le dosage des IgE spécifiques, d'où la possibilité de différences dans leur composition en allergènes et de discordance entre les deux techniques. Cela est particulièrement vrai pour les aliments (extraits pour TC de sensibilité insuffisante, privilégier les TC avec les aliments natifs) et les médicaments (manque de sensibilité des dosages des IgE spécifiques, faux négatifs fréquents avec les molécules de petite taille et/ou soumises à une métabolisation in vivo) [14,24-26,28]. Inversement, la teneur en allergène peut être faible dans l'extrait pour *prick test* comparé au dosage d'IgE spécifiques (ex. blé et Tri a 14, Tri a 19) [28].

² https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjxj-KsrrHrAhWx6uAKHVAjDasQFjAAegQIARAB&url=https%3A%2F%2Ffansm.sante.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F140389%2F1858641%2Fversion%2F1%2Ffile%2Fmes-180215_siemens.pdf&usq=AovVaw09afjeuQjFYyp9-vA38DJ.

Une interférence des IgE anti-groupements glucidiques (*Carbohydrate cross reactive determinants* CCD) a été observée chez certains patients ayant développé ce type d'anticorps en quantité importante et qui peuvent être responsables de résultats faussement positifs par fixation sur la matrice de l'ImmunoCAP® (Technique Thermo Fisher Diagnostics) qui exprime des motifs susceptibles de réagir avec les IgE de ces patients [29]. Compte tenu de la fréquence des IgE anti-CCD estimée à 20 % des patients, seuls 2 % environ ayant des IgE anti-CCD élevées sont susceptibles d'avoir des résultats faussement positifs avec cette méthode de dosage.

3.13.4. Erreurs techniques

La contamination possible lors de la pratique des TC peut entraîner un résultat faussement positif.

Un prélèvement sanguin dilué chez un patient perfusé peut entraîner un résultat sous-estimé, voire faussement négatif.

3.14. Intérêt (bénéfices), biais, insuffisances

Intérêt : il est important de connaître les causes de discordance et savoir les interpréter. En cas de discordance persistante avec une histoire clinique évocatrice d'allergie mais non contributive pour l'identification de l'allergène, un test de provocation peut s'avérer nécessaire.

Biais : certaines causes de discordances peuvent aboutir à des interprétations erronées des résultats avec pour conséquences un risque d'attitudes inappropriées.

Insuffisances : les causes de discordances ne font pas toujours l'objet d'une communication suffisante pour aider les soignants à en tenir compte.

3.15. Avis du groupe d'experts

Les discordances entre les résultats des *prick tests* et ceux du dosage des IgE spécifiques doivent être interprétées en tenant compte de la sensibilité, de la spécificité et des interférences possibles pour chacune des deux approches.

Q6 Les dosages d'IgE spécifiques disponibles ont-ils les mêmes performances diagnostiques ?

3.16. Rationnel (données bibliographiques)

Les dosages d'IgE spécifiques peuvent être groupés schématiquement en dosages d'IgE spécifiques à support et réponse uniques (mélanges de produits allergisants provenant de plusieurs sources, extraits allergéniques ou allergènes moléculaires provenant d'une source unique) ou à support unique et réponses multiples (méthodes multiplex combinant sur un même support jusqu'à plusieurs centaines d'allergènes moléculaires et d'extraits provenant de plusieurs sources).

Trois principales méthodes quantitatives, standardisées (leurs résultats sont exprimés en kUA/L) et automatisées, sont disponibles en France pour le dosage des IgE spécifiques unitaires (ImmunoCAP®, Thermo Fisher Diagnostics ; Immulite®, Siemens ; Hycor, Hycor Biomedical). Ces méthodes permettent de doser la concentration sérique (ou plasmatique) d'IgE spécifiques de plusieurs centaines d'extraits allergéniques et d'environ 120 allergènes moléculaires [30]. Plusieurs études ont fait état de résultats divergents entre ces trois méthodes, en particulier entre Immulite® où l'allergène est en phase liquide et les deux méthodes réalisées avec des allergènes en phase adsorbée (ImmunoCAP® et Hycor). Les résultats obtenus avec Immulite® pour certains allergènes peuvent être supérieurs, de 2 à 5 fois, aux valeurs produites par ImmunoCAP® et Hycor. L'importance de l'écart entre les résultats obtenus en phase liquide (Immulite®) ou en phase solide

(ImmunoCAP® et Hycor) est corrélée positivement avec la concentration des IgE spécifiques (l'écart s'accroît avec l'augmentation des concentrations d'IgE) [31,32].

Les dosages d'IgE spécifiques d'extraits allergéniques ou d'allergènes moléculaires ont une bonne sensibilité et spécificité pour la plupart des allergènes protéiques (pneumallergènes, trophallergènes, venins). Pour les médicaments, les dosages d'IgE spécifiques offrent une bonne spécificité (> 90 %) mais manquent de sensibilité ce qui les rend peu utiles au diagnostic [33].

Les dosages multiplex ou biopuces à allergènes sont des méthodes quantitatives moins précises que les dosages unitaires d'IgE spécifiques (risque d'interférence avec les IgG spécifiques). Elles explorent simultanément un grand nombre d'allergènes (molécules allergéniques seules ou association d'extraits et de molécules sur le même support) et présentent une bonne concordance inter-laboratoires et inter-méthodes [34-37].

La reproductibilité des méthodes de dosage des IgE spécifiques unitaires est bonne avec des coefficients de variation (CV) inférieurs à 10 %. En France, une étude nationale a montré des CV des résultats inter-laboratoires entre 4 et 6 %, jusqu'à 10 % sur les dosages d'IgE spécifiques d'allergènes courants, pour des valeurs autour de 1,00 kUA/L [38]. Les méthodes multiplex actuelles peuvent avoir des CV atteignant 25 % selon les allergènes, ce qui les rend peu précises pour le suivi d'une allergie [37]. Selon les règles d'accréditation NF/EN/ISO 15189, chaque laboratoire doit mettre à disposition ses propres performances.

En France, les laboratoires ont l'obligation de mentionner le nom de la technique utilisée [39]. Cette donnée est importante pour le suivi de la sensibilisation du patient dans le temps.

3.17. Intérêt (bénéfices), biais, insuffisances

Intérêt : les performances diagnostiques des dosages d'IgE spécifiques disponibles peuvent être évaluées grâce à la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et négative (VPN), établies par comparaison à la clinique et aux *prick tests* considérés comme référence ou par comparaison à une autre technique considérée comme la référence. D'autres critères permettent d'évaluer les performances analytiques d'une technique, comme son exactitude et sa précision évaluées par la répétabilité, la reproductibilité et les résultats des évaluations externes de la qualité.

Biais : en cas de dosage répétés d'IgE spécifiques pour le suivi d'un patient, la comparaison des résultats issus de méthodes de dosages différentes comporte le risque d'aboutir à des conclusions erronées.

Insuffisance : en allergologie, il n'y a pas de méthode de référence pour le dosage des IgE spécifiques. Il n'y a plus de contrôle national de qualité des dosages d'allergie. Chaque laboratoire est tenu d'effectuer ses propres contrôles de qualité internes et externes, et de participer à des contrôles inter-laboratoires volontaires.

3.18. Avis du groupe d'expert

Les résultats des tests d'orientation (dits « tests de dépistage ») utilisant des mélanges de plusieurs allergènes ne devraient pas être communiqués sous forme uniquement qualitative (positif/négatif), mais aussi quantitative, en raison de l'absence de valeur-seuil consensuelle permettant de différencier les résultats négatifs ou positifs. Le rendu du ratio (signal obtenu avec le sérum du patient/signal témoin, en utilisant 0,35 kUA/L comme valeur-seuil à laquelle est arbitrairement attribuée la valeur 1) est souhaitable et aide notamment le clinicien à interpréter un résultat positif. Un ratio inférieur à 0,5 est strictement négatif. Un ratio

proche de 1 peut être considéré « douteux ». Au-delà de 1,0, le résultat est d'autant plus positif que le ratio est élevé.

En l'absence de méthode de référence pour le dosage des IgE spécifiques et compte tenu des écarts de mesurage possibles pour certains allergènes, seuls les résultats effectués avec la même méthode de dosage peuvent être comparés pour le suivi de la sensibilisation d'un patient.

4. Questions d'ordre général

Q1 Faut-il prescrire un dosage des IgE spécifiques de l'extrait allergénique (source) lorsque le test cutané à lecture immédiate est positif ?

Texte de la recommandation

Lorsqu'un test cutané positif peut correspondre à des profils de sensibilisation moléculaire différents ayant un impact sur la prise en charge ou le pronostic, il est utile de le compléter par un dosage des IgE spécifiques de l'extrait allergénique et idéalement des IgE des allergènes moléculaires impliqués.

Cotation : 8,3 (min. 3, max. 9).

4.1. Rationnel (données bibliographiques)

Un TC à lecture immédiate positif indique la sensibilisation à l'extrait allergénique (source allergénique) utilisé et permet une évaluation semi-quantitative de son intensité. Il peut suffire à la prise en charge du patient dans les situations cliniques simples où l'imputabilité de l'allergène suspecté est confirmée par l'anamnèse [40,41]. Le dosage des IgE spécifiques de l'extrait allergénique donne le même renseignement avec une quantification plus précise que celle du TC, mais ne renseigne pas sur l'allergène moléculaire en cause.

Lorsqu'un TC positif peut être lié à différents profils de sensibilisation moléculaire qui impactent la prise en charge ou le pronostic à long terme, il est utile de le compléter par un dosage des IgE des allergènes moléculaires impliqués et idéalement les IgE spécifiques de l'extrait allergénique. Les principaux exemples sont les allergies aux venins d'hyménoptères, l'allergie aux acariens domestiques, l'allergie au lait de vache, à l'arachide et aux fruits à coque [10,42-46].

4.2. Intérêt (bénéfices), biais, insuffisances

Intérêt : un dosage des IgE spécifiques de l'extrait allergénique trouve son intérêt dans les cas suivants :

- si un suivi longitudinal est envisagé chez le patient, le dosage des IgE spécifiques par des méthodes quantitatives est exempt des variations de la réactivité cutanée et se prête mieux aux comparaisons quantitatives au cours du temps, à condition que la même méthode de dosage soit utilisée. La comparaison est plus aisée avec les dosages des IgE spécifiques dont l'étendue de mesure est large (0,10 à 100 kUA/L et au-delà si dilution du sérum) qu'avec les TC à lecture immédiate dont l'amplitude de variation est plus réduite (quelques mm de papule) ;
- si une exploration du profil d'IgE réactivité aux allergènes moléculaires (examen exclusivement biologique) est envisagée, soit en vue d'une immunothérapie allergénique (ITA), soit parce que la connaissance du profil moléculaire apporte une *plus-value* diagnostique et/ou pronostique (arachide, fruits à coque, œuf, lait de vache, acariens, etc.). Dans certains cas, l'interprétation des dosages d'IgE spécifiques des allergènes moléculaires nécessite la connaissance des IgE spécifiques de l'extrait allergénique total correspondant.

Dans le cas particulier des allergies respiratoires aux pollens, en cas de positivité du *prick test*, le dosage des IgE spécifiques de l'allergène (ou des allergènes) majeur(s) et spécifique(s) de la famille de pollen est suffisant pour poser l'indication d'une ITA.

Biais : en cas de résultat d'IgE spécifiques négatif, il faut savoir interpréter la discordance observée.

Insuffisances : lorsque le *prick test* est positif, le dosage des IgE spécifiques de l'extrait apporte peu d'informations supplémentaires utiles à la prise en charge du patient, car il ne renseigne pas sur la nature moléculaire de la sensibilisation.

4.3. Contribution de l'opinion du groupe d'experts à la recommandation

Un dosage des IgE spécifiques d'un extrait allergénique vis-à-vis duquel le TC est positif se justifie dans quatre situations :

- nécessité de quantifier avec précision la réactivité IgE (valeur pronostique et/ou pour un suivi quantitatif) ;
- lorsque le dosage des IgE spécifiques des allergènes moléculaires correspondants est nécessaire pour le suivi ou pour établir un risque pronostique ;
- lorsque le TC révèle une positivité qui n'est pas cohérente avec l'histoire clinique, en particulier si une ITA est envisagée ;
- nécessité d'avoir un deuxième argument dans les situations cliniques à haut risque (exemple : dosage des IgE anti-ammonium quaternaire lors de choc per-anesthésique).

Q2 Quand faut-il prescrire des dosages unitaires d'IgE spécifiques ou une biopuce (*multiplex*) avec les allergènes moléculaires en première intention ?

Texte de la recommandation

Le recours à une biopuce à allergènes moléculaires en première intention peut être envisagé en cas de polyréactivité mise en évidence par test cutané, ou par des tests biologiques lorsque les *prick tests* ne sont pas praticables ou sont non interprétables.

Cotation : 8,5 (min. 7, max.9).

4.4. Rationnel (données bibliographiques)

Dans une démarche diagnostique classique (démarche descendante), le dosage d'IgE spécifiques d'un allergène moléculaire ne devrait être envisagé qu'après avoir effectué une anamnèse et des TC (si applicables), afin de cibler la prescription des allergènes les plus pertinents pour le diagnostic.

En raison du coût résultant du dosage de plusieurs allergènes moléculaires, et pour optimiser le coût/efficacité diagnostique, il ne faut prescrire de dosage d'IgE spécifiques d'allergène moléculaire que si le produit allergisant (extrait total) qui en contient est positif en TC ou en dosage d'IgE spécifiques. Les exceptions à cette règle sont très rares [47]. Ceci peut être envisagé lorsque les TC ne sont pas réalisables ou interprétables chez un patient ayant un test d'orientation diagnostique positif à un mélange de pneumallergènes ou un mélange d'aliments et si l'histoire clinique est très évocatrice.

Le recours à une biopuce à allergènes moléculaires en première intention peut être envisagé en cas de polyréactivité mise en évidence par TC ou par des tests biologiques lorsque les *prick tests* ne sont pas praticables ou sont non interprétables [48].

4.5. Intérêt (bénéfices), biais, insuffisances

Intérêt : la recherche en première intention d'IgE spécifiques d'allergènes moléculaires peut être envisagée dans certains cas bien identifiés (démarche diagnostique « ascendante » Cf. question n°3) :

- lorsqu'un bilan clinique avec *prick tests* a été réalisé et qu'une polyréactivité cutanée a été mise en évidence, l'anamnèse doit permettre d'orienter le diagnostic vers :
 - certaines sources alimentaires et/ou polliniques responsables des symptômes,
 - et certaines familles de panallergènes à forte réactivité croisée,
- il s'agit alors de doser des IgE spécifiques des allergènes majeurs et/ou spécifiques dans le but d'identifier des sensibilisations vraies, et éventuellement les IgE spécifiques de panallergènes permettant de caractériser les réactivités croisées. Selon le cas, le praticien choisira entre les dosages unitaires les plus pertinents ou la réalisation d'une biopuce, en sachant que certains allergènes moléculaires ne sont disponibles que dans l'une ou l'autre présentation et que tous les allergènes moléculaires utiles ne sont pas présents sur les biopuces ;
- devant une anaphylaxie dite idiopathique, une exploration par biopuce peut, par son caractère semi-exhaustif, mettre en évidence un allergène moléculaire potentiellement responsable, ou au contraire, en cas de résultat négatif, fournir un argument rendant peu probable le mécanisme allergique IgE dépendant à des allergènes suspects présents sur la biopuce.

Biais : un résultat d'IgE spécifiques d'allergène moléculaire négatif ne permet pas d'exclure totalement la sensibilisation à l'allergène suspecté par l'interrogatoire et/ou positif en TC.

Insuffisances : le nombre d'allergènes moléculaires disponibles pour le dosage des IgE spécifiques est relativement restreint, ce qui ne permet pas de couvrir toutes les spécificités présentes au sein d'une source allergénique.

4.6. Contribution de l'opinion du groupe d'experts à la recommandation

La prescription des dosages unitaires d'IgE spécifiques d'allergènes moléculaires n'est pas recommandée en première intention et doit se faire après la pratique de *prick tests*. Dans certains contextes cliniques particuliers, dans le cadre d'une démarche diagnostique dite « ascendante », une biopuce (*multiplex*) peut être prescrite en première intention. Cette démarche diagnostique est économiquement justifiée lorsque l'exploration de la sensibilisation du patient nécessite la prescription d'au moins 15 dosages d'IgE spécifiques. Mais, elle est actuellement limitée par la non-prise en charge du remboursement du coût des biopuces par l'Assurance maladie. L'interprétation des résultats des biopuces multi-allergéniques nécessite des compétences en immuno-allergologie.

Q2 Existe-t-il un âge limite (inférieur ou supérieur) pour réaliser des examens biologiques d'allergie ?

Texte de la recommandation

Les examens biologiques d'allergie peuvent être réalisés à tout âge. Il convient de tenir compte de l'âge et des autres paramètres physiopathologiques pour interpréter les résultats de certains dosages.

Cotation : 8,0 (min. 6, max. 9).

4.7. Rationnel (données bibliographiques)

Les IgE totales varient en fonction de l'âge. Les IgE totales sont détectables dans le sang de cordon. Chez le sujet sain, elles augmentent jusqu'à la puberté puis se stabilisent en plateau [49–51]. En routine, l'interprétation des IgE totales chez l'enfant jusqu'à l'adolescence doit tenir compte de l'âge du patient. La valeur de la limite supérieure de normale de l'adolescent et de l'adulte sain est de 100 ou 150 kUI/L selon la méthode utilisée.

Les IgE spécifiques d'allergène sont normalement indétectables chez le sujet sain. Leur présence indique une réactivité IgE

(sensibilisation) à interpréter selon le contexte clinique. L'interprétation des IgE spécifiques ne tient pas compte de l'âge du patient.

La tryptasémie est très stable tout au long de la vie, la médiane étant de 3,5 µg/L entre 6 mois et 12 ans et de 3,8 µg/L entre 12 et 61 ans. Elle peut être physiologiquement plus élevée chez le nourrisson (0-3 mois) et chez la personne âgée, avec des médianes de 5 à 6 µg/L [52-54].

La tryptase est une enzyme mastocytaire libérée au cours de la réaction allergique. Son augmentation transitoire est un marqueur d'anaphylaxie. Une augmentation persistante de la tryptasémie doit faire rechercher une mastocytose ou autre anomalie fonctionnelle des mastocytes.

L'histamine est libérée précocement, avec un pic à 30 min mesurable dans le plasma jusqu'à 2 heures (voire 3 heures lors de réactions graves) en cas d'anaphylaxie quel que soit l'âge sauf chez la femme enceinte (2^e et 3^e trimestre) [55].

Le test d'activation des basophiles (TAB), qui reproduit in vitro la réaction allergique en utilisant les polynucléaires basophiles du patient, peut également être réalisé à tout âge.

4.8. Intérêt (bénéfices), biais, insuffisances

Intérêt : chez le nouveau-né, le ratio IgE spécifiques/IgE totales peut être utile à l'interprétation des résultats, compte tenu des valeurs faibles d'IgE totales à cet âge.

L'interprétation des IgE totales chez l'enfant jusqu'à l'adolescence doit tenir compte de l'âge du patient. Les comptes rendus de laboratoires d'analyses médicales doivent indiquer les intervalles des valeurs normales par tranche d'âge pour faciliter leur interprétation.

Biais : l'absence de détection d'IgE spécifiques ne doit pas écarter le diagnostic d'allergie en raison de l'âge du patient, mais faire rechercher d'une sensibilisation non IgE dépendante, en l'absence d'autre étiologie.

Insuffisances : les valeurs de référence de tryptasémie selon l'âge ne sont pas proposées par le fournisseur de la trousse de dosage.

4.9. Contribution de l'opinion du groupe d'experts à la recommandation

Il n'y a pas d'âge limitant la pratique des examens biologiques d'allergie (IgE totales, IgE spécifiques, tryptase, histamine plasmatique, TAB). Une allergie peut être évoquée à tout âge dès lors que les symptômes sont compatibles avec des manifestations d'allergie IgE dépendante, qu'une sensibilisation a été mise en évidence et qu'il y a une concordance de celle-ci avec l'histoire clinique.

Q4 Y a-t-il un délai à respecter après un accident allergique pour réaliser des examens biologiques d'allergie ?

Texte de la recommandation

Il est recommandé de doser la tryptase sérique idéalement dans les 2 heures après le début des symptômes d'anaphylaxie, suivi par un second dosage effectué au moins 24 h après la résolution des symptômes, pour déterminer la concentration basale de la tryptase sérique.

Il n'y a pas de délai minimal à respecter après un accident allergique avant de doser les IgE spécifiques. Il est recommandé d'effectuer ce dosage dans les semaines ou quelques mois suivants l'accident allergique.

Cotation : 8,5 (min. 8, max. 9).

4.10. Rationnel (données bibliographiques)

Un prélèvement précoce, dans les 30 minutes à deux heures après le début des symptômes d'anaphylaxie, est utile pour le

dosage de la tryptase sérique et pour rechercher des IgE spécifiques de l'allergène suspecté [56,57].

En cas d'accident allergique impliquant les mastocytes, la tryptasémie augmente après 30 minutes et reste élevée dans les deux premières heures avant de diminuer dans les 6 heures suivant l'accident allergique, pour se normaliser dans la majorité des cas après 24 h, sauf en cas de réaction biphasique. La demi-vie de la tryptase est de deux heures.

Les recommandations 2011 de la Société française d'anesthésie réanimation (SFAR) incluent le dosage de l'histaminémie en complément de celui de la tryptasémie [58,59]. Mais, l'intérêt de ce dosage est controversé [60].

4.11. Intérêt (bénéfices), biais, insuffisances

Intérêt : l'interprétation de la tryptasémie en cas d'anaphylaxie nécessite la comparaison de deux dosages effectués avec une chronologie adéquate : 30 min à 2 h (tryptasémie aiguë) et 24 h ou plus après la résolution des symptômes (tryptasémie basale). Les valeurs de référence pour la tryptasémie hors anaphylaxie ne s'appliquent pas dans ce cas. La tryptasémie aiguë est inférieure à 11,00 µg/L dans environ 50 % des anaphylaxies confirmées [61-63]. L'augmentation de la tryptasémie permettant d'affirmer une dégranulation mastocytaire est d'au moins 20 % + 2 µg/L de la valeur de la tryptasémie mesurée à 24 h ou plus après la résolution des symptômes [57].

Biais : un dosage de tryptasémie hors délais recommandés risque fort de ne pas être contributif au diagnostic de réaction anaphylactique.

Insuffisances : bien que le dosage de l'histaminémie ait été recommandé par la SFAR en 2011, il a été déclaré obsolète par la DGOS en 2015 (JO 31/07/2015) et n'est plus inscrit à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). Bien que toujours disponible en routine, il est maintenant totalement à la charge du patient.

4.12. Contribution de l'opinion du groupe d'experts à la recommandation

Après un accident d'anaphylaxie de grade 2 à 4 (classification de Ring et Messmer), un prélèvement pour la recherche d'IgE spécifiques peut être effectué au moment de l'accident dès que les soins urgents ont été prodigués au patient. Cependant, la sensibilité du dosage peut être altérée par la consommation des IgE suite à l'exposition à l'allergène. Nous recommandons d'appliquer un délai d'un mois entre un accident anaphylactique et la réalisation d'un TAB.

Le dosage de la tryptase sérique doit être effectué idéalement dans les 2 heures après le début des symptômes d'anaphylaxie, suivi par un second dosage effectué au moins 24 h après, pour déterminer la concentration basale de la tryptase sérique.

Il n'y a pas de délai minimal à respecter après un accident allergique avant de doser les IgE spécifiques. Cependant, la détection des IgE spécifiques pour certains produits allergisants (médicaments, curares, latex, alpha-Gal, etc.) peut diminuer avec le temps chez certains patients. C'est pourquoi, un dosage des IgE spécifiques dans les semaines ou quelques mois suivant l'accident allergique est recommandé.

Q5 Y a-t-il des médicaments interférant avec le résultat des examens biologiques (sériques et cellulaires) d'allergie ?

Texte de la recommandation

Il est recommandé de ne pas interrompre les traitements médicamenteux avant d'effectuer les dosages d'IgE spécifiques, car il n'y a pas d'interférence attendue.

Il n'est pas recommandé de doser les IgE totales au cours du traitement par l'anticorps monoclonal anti-IgE (omalizumab) qui

entraîne une augmentation temporaire des IgE totales circulantes par ralentissement de leur catabolisme.

Il n'est pas utile d'interrompre le traitement antihistaminique avant d'effectuer un test d'activation des basophiles (TAB). Les traitements immunosuppresseurs et anti-IgE peuvent entraîner des résultats de TAB faussement négatifs.

Cotation : 8,8 (min. 6, max. 9).

4.13. Rationnel (données bibliographiques)

4.13.1. Interférences techniques avec les examens biologiques (in vitro)

Dosage des IgE totales : le traitement par l'anticorps monoclonal anti-IgE (omalizumab) entraîne une augmentation temporaire des IgE totales circulantes par allongement de la durée de vie des IgE complexées à l'anti-IgE monoclonal en raison du ralentissement de leur catabolisme [64]. Par conséquent, il n'est pas recommandé de doser les IgE totales au cours du traitement par omalizumab.

Dosage des IgE spécifiques : au cours de traitement par l'anticorps monoclonal anti-IgE (omalizumab), la fixation de l'anti-IgE sur les IgE du patient n'empêche pas la capacité de ces dernières à réagir avec l'allergène. Il est donc possible de doser les IgE spécifiques chez un patient traité par omalizumab. Le résultat risque d'être majoré en raison de l'accumulation des IgE spécifiques dans le plasma, mais dans une étude prospective de patients allergiques au chat traités par omalizumab, les IgE anti-chat sont restés constants durant 16 semaines bien que les IgE totales aient augmenté de huit fois [64].

Les dosages quantitatifs d'IgE spécifiques (techniques Thermo Fisher Diagnostics, Siemens et Hycor) ne sont pas influencés par la prise de médicaments. En particulier, aucune interférence n'est observée avec la prise continue d'anti-H1, d'anti-H2, ou d'antidépresseurs tricycliques.

Les dosages d'IgE spécifiques par la méthode de chimiluminescence en phase liquide (Immulite®, Siemens) sont susceptibles de donner des résultats faussement abaissés de 10 % ou plus, lorsque la concentration sérique de biotine (vitamine B8) est supérieure ou égale à 5 ng/mL chez les patients traités par ce médicament. Il n'y a pas d'interférence attendue avec la prise de biotine et les dosages d'IgE spécifiques par méthodes FEIA (ImmunoCAP®, Thermo Fisher Diagnostics) et chimiluminescence avec des billes magnétiques en phase liquide (Noveos®, Hycor).

Dosage de la tryptase sérique ou plasmatique : absence d'interférence médicamenteuse connue.

4.13.2. Interférences dues aux modifications de synthèse ou de fonction (in vivo)

Dosage des IgE totales : les corticoïdes par voie systémique (> 10 mg/j de prednisolone) en cure courte (< 15 jours) augmentent significativement les IgE totales après la première semaine de traitement. Cette augmentation est suivie d'une baisse en dessous du niveau initial trois semaines après l'arrêt du traitement. Les corticoïdes à forte dose (prednisolone > 10 mg/j) sont susceptibles d'entraîner une diminution des IgE circulantes au cours des traitements prolongés [65,66].

Les immunosuppresseurs (azathioprine, cyclosporine) diminuent très significativement la synthèse des IgE totales [67].

Test d'activation in vitro des basophiles (TAB) : les données et recommandations disponibles dans la littérature indiquent que les antihistaminiques anti-H1 n'interfèrent pas avec la mise en œuvre et les résultats du TAB. Les corticoïdes systémiques, ainsi que la cyclosporine A (par extension, tous les inhibiteurs de la calcineurine) et le traitement par anti-IgE (omalizumab), peuvent interférer avec le TAB en produisant des résultats faussement négatifs [68]. Mais, ces résultats sont controversés par l'augmentation de

la réponse du TAB à l'arachide chez 40 % des allergiques à l'arachide traités par omalizumab [69].

4.14. Intérêt (bénéfices), biais, insuffisances

Intérêt : connaître le traitement que reçoit le patient peut dans certains cas être utile au biologiste pour l'interprétation des résultats.

Biais : la prise de biotine (ou vitamine B8) prescrite à visée thérapeutique ou en tant que supplément vitaminique ou complément alimentaire est susceptible d'interférer négativement avec les résultats d'IgE spécifiques par la méthode Immulite® (Siemens). De même, la corticothérapie orale à visée immunosuppressive et le traitement par anti-IgE (omalizumab) peuvent interférer avec le dosage des IgE totales.

Insuffisances : les traitements utilisés par le patient sont rarement renseignés par le prescripteur et le patient omet souvent de les signaler.

4.15. Contribution de l'opinion du groupe d'experts à la recommandation

Les corticoïdes par voie systémique, les immunosuppresseurs et l'anticorps monoclonal anti-IgE (omalizumab) ont des effets variables sur les IgE circulantes et les TAB, dépendant de la dose et/ou durée du traitement. En pratique, il est rarement tenu compte de l'effet de certains médicaments sur les IgE totales ou spécifiques, les résultats de ces dosages subissant des fluctuations en rapport avec d'autres facteurs environnementaux (expositions allergéniques, infections).

La probabilité d'une interprétation erronée des résultats d'IgE spécifiques obtenus avec la méthode Immulite (Siemens) est faible. Cependant, il y a un risque de résultats faussement négatifs pour les valeurs faibles.

Q6 Quelle est la place des IgE totales en allergologie ?

Texte de la recommandation

Le dosage des IgE totales n'est pas recommandé pour établir un diagnostic d'allergie.

Le dosage des IgE totales est recommandé :

- pour le diagnostic de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique, car l'augmentation des IgE totales (> 1000 kUI/L) est un critère majeur ;
- avant l'instauration d'un traitement par anti-IgE dans l'asthme persistant sévère allergique ;
- l'exploration d'un déficit immunitaire en pédiatrie.

Le dosage des IgE totales est utile dans la dermatite atopique de l'enfant car la sévérité est corrélée à l'augmentation des IgE totales.

Cotation : 8,5 (min. 6, max. 9).

4.16. Rationnel (données bibliographiques)

Le dosage des IgE totales a été utilisé comme indicateur d'allergie dans les années 1970–1980, en l'absence d'autres méthodes de diagnostic. Cependant, les performances de ce dosage dans cette indication sont insuffisantes et surtout la commercialisation d'une large gamme de dosages d'IgE spécifiques a supprimé tout intérêt des IgE totales dans le diagnostic d'une allergie. Plus de 30 % de la population atopique a des IgE totales conformes aux valeurs de référence (0–100 kUI/L), et inversement, environ 30 % de la population non atopique a des IgE totales supérieures aux valeurs de référence [70].

Toutefois, le dosage des IgE totales est utile dans les pathologies, telles que la dermatite atopique où l'élévation des IgE totales est corrélée à la sévérité de la maladie, ou encore

l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) où des IgE sériques totales > 1000 kUI/L sont un critère majeur du diagnostic [71]. Dans la dermatite atopique sévère, le dosage des IgE totales (souvent très élevées) peut aider à évaluer la pertinence clinique des IgE spécifiques. Dans l'asthme persistant sévère, seuls les patients avec des IgE totales comprises entre 30 et 700 kUI/L sont éligibles au traitement par biothérapie (anticorps monoclonal anti-IgE : omalizumab) selon l'AMM.

Sturm et al. [72] ont observé dans une série de 220 patients, moins de réactions d'anaphylaxie de grade III ou IV chez les patients allergiques aux venins d'hyménoptères lorsque les IgE totales étaient élevées (> 250 kUI/L), suggérant l'utilisation du dosage des IgE totales comme marqueur du risque d'anaphylaxie. Mais, ces résultats méritent d'être confirmés par d'autres études.

L'analyse des ratios IgE spécifiques/IgE totales au cours de certaines allergies a montré que ce rapport peut être particulièrement élevé chez les sujets les plus jeunes dans les allergies aux venins d'hyménoptères, à l'arachide et aux protéines de lait de vache [73]. Dans certains cas, le dosage des IgE, spécifiques de médicaments rapporté à la concentration d'IgE totales, peut être utile pour évaluer le risque de réaction clinique [74–76].

4.17. Intérêt (bénéfices), biais, insuffisances

Intérêt : le dosage des IgE totales est au même titre que le dosage des autres immunoglobulines, un simple dosage de protéines sériques présentes en très faible quantité. Le dosage des IgE totales ne mesure que la concentration en IgE circulantes (demi-vie courte : 1 à 5 jours), la majorité des IgE étant retenues dans les réservoirs tissulaires, portées par les mastocytes ou par les polynucléaires basophiles. Ce dosage n'est donc qu'un reflet très imparfait des IgE fixées dans les tissus, siège des manifestations allergiques.

Biais : le dosage des IgE totales figure dans la liste des examens d'allergologie (chapitre 7.2 de la NABM et groupe 14 du rapport Bio-lam de l'Assurance maladie) et de ce fait, les comptes rendus des laboratoires de biologie le mentionnent dans la rubrique « Allergie ». Cette situation contribue probablement aussi à perpétuer la fausse idée persistante à propos de la prescription de ce dosage dans le cadre d'un bilan biologique de recherche d'allergie. Le déplacement du dosage des IgE totales dans la rubrique des autres dosages d'immunoglobulines G, A et M pourrait contribuer à réduire les prescriptions inutiles et réduire les adresses souvent non justifiées chez des patients ayant des IgE totales élevées.

Insuffisances : le dosage des IgE totales a une spécificité clinique insuffisante pour le diagnostic d'allergie à l'origine de résultats positifs pour des sujets non allergiques, car les IgE totales peuvent être élevées dans de nombreuses situations cliniques : infestation par des helminthes, tabagisme chronique, alcoolisme chronique, infections bactériennes (rhino-sinusites) ou virales récidivantes (virus respiratoire syncytial) ou chroniques (VIH), maladies auto-immunes (syndrome de Churg et Strauss), néoplasies (maladie de Hodgkin), déficits immunitaires avec hyper-IgE (syndrome de Job-Buckley, IPEX, etc.) [77].

4.18. Contribution de l'opinion du groupe d'experts à la recommandation

En allergologie, le dosage des IgE totales peut être utile pour l'interprétation des réponses IgE spécifiques dans des cas particuliers, de dermatite atopique, de polysensibilisation, de déficit immunitaire, au cours de certaines allergies alimentaires et, pour le calcul des IgE filtrées dans les larmes.

Q7 Quand prescrire un dosage d'ECP (Eosinophil cationic protein) ?

Texte de la recommandation

La faible spécificité du dosage de l'ECP sérique ne permet pas de le recommander pour l'évaluation en routine de la sévérité de l'asthme, la surveillance de l'efficacité du traitement et de l'observance du patient.

Cotation : 8,6 (min. 6, max. 9).

4.19. Rationnel (données bibliographiques)

L'ECP est un médiateur préformé contenu dans les polynucléaires éosinophiles. Il est libéré dans des phagosomes intracellulaires et a une activité cytotoxique [78].

L'ECP était considéré comme un marqueur d'inflammation bronchique avec une augmentation de sa concentration sérique pendant les épisodes d'inflammation bronchique [79]. Le dosage de l'ECP sérique a été utilisé pour l'aide au diagnostic, l'évaluation de la sévérité de l'asthme, la surveillance de l'efficacité du traitement et de l'observance du patient [80].

Cependant, ce marqueur n'est pas spécifique de l'asthme, et il peut augmenter dans d'autres pathologies impliquant les éosinophiles, comme la dermatite atopique, l'urticaire chronique, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'œsophagite à éosinophiles et la polypose nasale [81–85]. Le dosage de l'ECP dans les sécrétions bronchiques améliore la spécificité par rapport au dosage de l'ECP sérique et pourrait être un marqueur intéressant dans les études dans l'asthme [86,87]. En pratique courante, certains cliniciens préfèrent mesurer instantanément la fraction exhalée de NO (FeNO), pour évaluer l'inflammation bronchique et adapter le traitement lorsque l'asthme n'est pas correctement contrôlé [88].

4.20. Intérêt (bénéfices), biais, insuffisances

Intérêt : le dosage de l'ECP est disponible en routine et inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM).

Biais : Les études sur l'intérêt de l'ECP ne comportent que de petits effectifs et les biais potentiels (autres maladies inflammatoires) sont nombreux. Aucun méta-analyse n'a été publié.

Insuffisances : la spécificité du dosage reste à confirmer dans l'indication de la surveillance de l'inflammation allergique dans l'asthme de type T2.

4.21. Contribution de l'opinion du groupe d'experts à la recommandation

Bien que disponible depuis de nombreuses années, l'intérêt du dosage de l'ECP reste controversé, notamment à cause de son manque de spécificité. Avec les nouvelles notions de *clusters* dans l'asthme, il pourrait avoir un intérêt dans les asthmes avec inflammation T2 (à éosinophiles), mais qui reste à confirmer.

Q8 Quel est l'intérêt de la NFS (recherche d'éosinophilie) dans l'exploration d'allergie ?

Texte de la recommandation

La recherche d'éosinophilie sanguine n'est pas recommandée pour le diagnostic d'allergie, car d'autres causes sont susceptibles d'entraîner une augmentation des éosinophiles dans la formule sanguine.

La numération des éosinophiles dans le sang est un critère d'indication du traitement par certaines biothérapies (anticorps monoclonaux anti-IL5, anti-IL4/IL13) dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.

Cotation : 8,6 (min. 7, max. 9).

4.22. Rationnel (données bibliographiques)

Une éosinophilie sanguine, communément appelée hyperéosinophilie, se définit par une numération d'éosinophiles > 400/mm³

(ou 0,4 G/L) dans le sang. Elle peut accompagner une allergie respiratoire, alimentaire ou aux médicaments. Le degré d'éosinophilie est arbitrairement classé comme léger (< 1,5 G/L), modéré (1,5 à 5 G/L) et sévère (> 5 G/L) [89].

Le syndrome d'éosinophilie (communément appelé syndrome d'hyperéosinophilie) idiopathique est défini par un nombre d'éosinophiles circulants > 1,5 G/L pendant au moins six mois, compliqué d'une atteinte d'organe et en l'absence de cause identifiable.

L'éosinophilie n'est pas spécifique de l'allergie, car d'autres causes (helminthiases, cancers, hémopathies, maladies inflammatoires systémiques) sont susceptibles d'entraîner une éosinophilie.

Le nombre d'éosinophiles circulants baisse après une réaction d'allergie alimentaire ou un test de provocation orale positif à un aliment. La baisse des éosinophiles circulants s'accompagne d'une augmentation sérique de l'ECP 8 h après la réaction [90]. Ils diminuent rapidement en cas de prise de corticoïdes systémiques.

Chez l'asthmatique, l'éosinophilie sanguine (0,4 à 1,5 G/L) et une augmentation de l'ECP sérique peuvent être, en l'absence d'autre cause, le témoin d'un mauvais contrôle de l'asthme mais son utilité pronostique reste sujet à débat (Cf. Allergie respiratoire, question n°13).

La numération des éosinophiles dans le sang est indiquée chez les asthmatiques pour caractériser le phénotype d'asthme éosinophilique. Cependant, il n'existe pas de seuil déterminé de polynucléaires éosinophiles sanguins qui définit l'asthme éosinophilique. Une étude a montré qu'un seuil d'éosinophiles sanguins ≥ 270 G/L a une sensibilité de 78 % et une spécificité de 91 % et une valeur prédictive positive de 79 % pour détecter une inflammation éosinophilique significative des voies aériennes (taux d'éosinophiles ≥ 3 % dans l'expectoration induite) [91]. Selon les AMM, une éosinophilie > 300 G/L ou > 400 G/L (dans les 12 mois précédents) sont des critères d'indication du traitement par anticorps monoclonaux anti-IL5, respectivement mepolizumab et reslizumab, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles [92].

Une éosinophilie supérieure à 0,5 G/L est un critère mineur de diagnostic de l'ABPA [74].

L'éosinophilie sanguine pourrait être utile pour évaluer la sévérité de la dermatite atopique et inciter à la recherche d'autres manifestations atopiques associées [93].

4.23. Intérêt (bénéfices), biais, insuffisances

Intérêt : la numération des éosinophiles est un examen peu coûteux et facile à réaliser sur la formule leucocytaire sanguine. Chez l'asthmatique sévère, elle permet de caractériser le phénotype d'asthme éosinophilique T2.

Biais : l'éosinophilie n'est pas constante et elle est sensible à l'effet des traitements par corticoïdes. L'interprétation de l'éosinophilie doit tenir compte de la numération des leucocytes.

Insuffisances : la sensibilité et la spécificité insuffisantes ne permettent pas de l'utiliser comme marqueur de terrain allergique.

4.24. Contribution de l'opinion du groupe d'experts à la recommandation

L'éosinophilie sanguine est un marqueur peu sensible et non spécifique pour la recherche d'un terrain allergique, mais important dans les asthmes sévères non contrôlés à éosinophiles pour la mise en route du traitement par biothérapie anti-IL5.

Q9 Quand faut-il demander une recherche d'éosinophiles dans les sécrétions biologiques ?

Texte de la recommandation

La recherche des éosinophiles dans l'expectoration induite est une méthode non invasive, recommandée pour le phénotypage des asthmes.

La recherche d'éosinophiles dans les sécrétions nasales n'est pas recommandée pour le diagnostic d'allergie.

La présence des éosinophiles dans le frottis conjonctival peut contribuer au diagnostic d'allergie oculaire lorsque les tests cutanés sont négatifs et les IgE spécifiques sériques non détectables, mais leur absence ne permet pas d'exclure ce diagnostic.

Cotation : 8,3 (min. 7, max. 9).

4.25. Rationnel (données bibliographiques)

Les polynucléaires éosinophiles sont présents dans la muqueuse et les sécrétions nasales et bronchiques (mucus) lors de réactions immunoallergiques. La recherche d'éosinophiles dans les sécrétions nasales peut se faire par frottis ou une empreinte (disque de cellulose), sinon par lavage au sérum physiologique ou par aspiration. Le compartiment cellulaire épithélial peut être analysé par grattage ou par brossage. La recherche d'éosinophiles peut se faire dans l'expectoration induite chez l'asthmatique. L'analyse cytologique de l'expectoration est considérée comme la technique de référence pour le phénotypage de l'asthme [94]. La recherche d'éosinophiles dans les liquides biologiques est une technique manuelle et à ce titre peut souffrir d'un manque de reproductibilité.

Les prélèvements sont étalés directement sur une lame de verre ou après élution des disques de cellulose ou des brosses, avec ou sans adjonction de mucolytique et concentration, puis fixés par simple séchage à l'air. Après coloration (May-Grünwald-Giemsa, Wright-Giemsa ou Diff-Quick), la lecture se fait au microscope optique par la recherche d'éosinophiles (présents ou absents) ou un comptage différentiel par rapport à la totalité des éléments inflammatoires [95].

Chez le sujet sain, la population cellulaire des sécrétions nasales est composée essentiellement de polynucléaires neutrophiles (90-95 %), des lymphocytes (5 %) et les polynucléaires éosinophiles ne représentent qu'une faible proportion (0 à 3 %) [95,96]. Chez les patients souffrant de rhinite allergique, les éosinophiles peuvent représenter 10 à 60 % de la population cellulaire inflammatoire. Au cours du syndrome de rhinite non allergique avec éosinophilie (*Non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome* : NARES), ces cellules représentent entre 10 à 100 % de la cellularité. Le seuil de définition du NARES se situe au-dessus de 10 % ou 20 % selon les auteurs.

La recherche d'éosinophilie dans les sécrétions nasales peut s'avérer utile dans l'identification des patients à risque d'asthme professionnel [97]. L'éosinophilie nasale est bien corrélée aux symptômes d'asthme après exposition à l'allergène et sa persistance après la disparition des manifestations d'asthme en fait un bon témoin pour l'identification de ces patients [98]. L'éosinophilie nasale est bien corrélée au NO exhalé dans l'asthme allergique [99].

La recherche d'éosinophiles dans l'expectoration induite chez l'asthmatique se fait par nébulisation d'une solution saline (3 %, 5 % ou 7 %), préalablement ou non précédée par l'inhalation d'un bronchodilatateur [100,101]. Le *sputum* collecté est ensuite traité par addition de dithiothréitol à 37°C, puis centrifugé. Le culot est étalé sur lame, puis coloré (May-Grünwald-Giemsa, hématoxyline-éosine) et lu au microscope optique [94]. Une éosinophilie dans les sécrétions supérieure à 3 % est considérée comme pathologique [94,100].

La recherche d'éosinophiles dans les sécrétions conjonctivales doit toujours être associée au dosage des IgE lacrymales. C'est un examen simple et peu coûteux fait à partir d'un frottis des sécrétions prélevées dans le cul de sac conjonctival et coloré au May-Grünwald-Giemsa. La présence d'éosinophiles est pathognomonique de l'allergie oculaire mais leur absence ne permet pas d'exclure ce diagnostic [102].

4.26. Intérêt (bénéfices), biais, insuffisances

Intérêt : méthodes non invasives et peu coûteuses.

Biais : dans les techniques de lavage nasal, le facteur de dilution (sérum physiologique/mucus) est souvent inconnu. Seuls les éléments se trouvant dans le compartiment nasal mobilisable sont accessibles par lavage.

Insuffisances : le temps de réalisation du prélèvement et de lecture au microscope sont des facteurs qui ont probablement limité le développement de la recherche de l'éosinophilie dans les sécrétions nasales. La numération des éosinophiles dans les sécrétions nasales n'est qu'un reflet approximatif de l'infiltration de la sous-muqueuse, qui n'est accessible qu'à la biopsie [95].

4.27. Contribution de l'opinion du groupe d'experts à la recommandation

En pratique courante, la recherche d'éosinophilie nasale est très peu prescrite. Les médecins ont plus facilement recours à d'autres méthodes pour identifier les allergiques (tests de provocation nasale ou oculaire) et les asthmatiques (EFR et tests de recherche d'hyper-réactivité bronchique non spécifique, NO exhalé).

La recherche des éosinophiles dans l'expectoration induite est une méthode non invasive, reconnue comme référence pour le phénotypage des asthmes.

La recherche des éosinophiles dans le frottis conjonctival est une méthode non invasive, et à forte contribution au diagnostic d'allergie oculaire.

Q10 Liste des tests non validés/non recommandés (IgG anti-aliments, cyto-aliments test, tests d'allergie aux métaux (LTT-MELISA, minéralogramme), analyse des peptides urinaires, analyse des cheveux, etc.)

Texte de la recommandation

Les tests et dosages suivants ne sont pas recommandés dans le diagnostic et la prise en charge en routine des allergies ou des intolérances alimentaires :

- le dosage des IgG anti-aliments ;
- les tests de cytotoxicité cellulaire ;
- les dosages de métaux (minéralogramme) et le test LTT-MELISA ;
- les dosages des peptides urinaires ;
- les analyses de cheveux.

Cotation : 8,7 (min. 6, max. 9).

4.28. Rationnel (données bibliographiques)

Les IgG sériques (dont les IgG4) anti-aliments peuvent être détectés chez un grand nombre de sujets ne souffrant d'aucune pathologie. Leur présence résulte souvent d'un phénomène normal de tolérance à l'aliment consommé. Leur présence peut aussi être expliquée par des perturbations aiguës, transitoires ou chroniques de la perméabilité intestinale en rapport avec une infection gastro-intestinale (bactérienne, virale ou parasitaire), une réactivité croisée liée aux IgG dirigées contre des antigènes respiratoires ou bactériens de nature protéique ou glucidique (sucres responsables de réactions croisées). Les mauvaises valeurs prédictives positive et négative de ces dosages n'autorisent pas leur utilisation en routine pour établir un diagnostic d'allergie ou intolérance à IgG [103-107].

Pour les autres tests (cyto-aliments tests, LTT-MELISA, minéralogramme, analyse des peptides urinaires, analyse des cheveux), il n'y a pas de preuve scientifique d'efficacité diagnostique des allergies ou intolérances alimentaires [108,109].

4.29. Intérêt (bénéfices), biais, insuffisances

Intérêt : le dosage des IgG4 anti-aliments est utilisé par certains auteurs pour le suivi des immunothérapies orales aux aliments [110]. En attendant la preuve de son utilité dans le suivi en routine des patients suivant ce type de traitement, ce dosage reste un examen de recherche.

Biais : certains médecins prescrivent des dosages d'IgG anti-aliments pour préconiser à leurs patients des régimes d'éviction visant à les soulager de certains symptômes digestifs ou extra-digestifs attribués à une allergie à IgG. Des patients peuvent aussi effectuer ces dosages d'IgG anti-aliments sans prescription médicale dans une démarche visant à trouver une explication à leur problème de santé non résolu. Cette démarche n'est pas suffisamment étayée par les études cliniques et comporte des risques pour la santé pouvant résulter de régimes d'éviction susceptibles d'entraîner des carences d'apport de même qu'elle est susceptible d'entraîner ou aggraver des troubles de comportement alimentaire chez certaines personnes [111].

Insuffisances : le dosage des IgG anti-aliment et les autres tests (cyto-aliments test, LTT-MELISA, minéralogramme, analyse des peptides urinaires, analyse des cheveux) ne sont pas standardisés et ont des performances diagnostiques inacceptables pour le diagnostic d'allergie ou d'intolérance alimentaire. La positivité de ces dosages ne constitue pas de preuve physiopathologique de leur implication dans les symptômes du patient.

4.30. Contribution de l'opinion du groupe d'experts à la recommandation

Les médecins recevant un patient porteur de résultats de tests non recommandés doivent, selon le contexte clinique, orienter la recherche chez leur patient des pathologies susceptibles d'expliquer les symptômes, si elles n'ont pas été déjà recherchées :

- une allergie alimentaire IgE ou non IgE dépendante ;
- une maladie cœliaque ;
- intolérance au lactose et aux Fodmaps ;
- infection à *Helicobacter pylori* ;
- pathologie thyroïdienne ;
- endométriose ;
- parasitose intestinale ;
- colonisation bactérienne chronique du grêle ;
- syndrome (ou maladie) de Gilbert ;
- intolérance à l'histamine ;
- syndrome d'activation mastocytaire (SAMA) ;
- pathologie digestive à éosinophiles ;
- angioœdèmes à bradykinine ;
- insuffisance pancréatique exocrine ;
- malabsorption des acides biliaires.

Les médecins doivent savoir apporter au patient un argumentaire démontrant la non-pertinence des IgG anti-aliments :

- spécificité insuffisante, car prévalence élevée des IgG anti-aliments parmi les sujets sains ;
- standardisation et reproductibilité insuffisante des techniques ;
- pas de raisonnement par famille moléculaire ou taxonomique ;
- interprétation ne tenant pas compte :
 - des réactions croisées et IgG anti-CCD (sucres),
 - des habitudes alimentaires du patient,
 - des pathologies associées (allergie IgE-dépendante, MICI, etc.),
- études cliniques parfois contradictoires et peu nombreuses avec des faibles effectifs ;
- risque d'anaphylaxie en cas d'éviction stricte prolongée ;

- risques délétères de certains régimes d'éviction ;
- risque de retarder le diagnostic d'une allergie ou maladie grave.

Déclaration de liens d'intérêts

Chabane H : participation au conseil scientifique pour le site internet Allergie AI (Thermo Fisher Diagnostic), orateur et invitation aux congrès (ALK, Stallergènes-Greer, Thermo Fisher Diagnostics), co-investigateur principal (Stallergènes-Greer) ; Vitte J : invitation aux congrès (Bühlmann, Thermo Fisher Diagnostics, Stallergènes-Greer) ; Sarrat A déclare ne pas avoir de liens d'intérêts ; Sève E : orateur et invitation aux congrès (ALK, Astra-Zeneca, Novartis, Stallergènes-Greer) ; Apoil P-A : invitation aux congrès (Thermo Fisher Diagnostics, ALK) ; Dalampira G : orateur et invitation aux congrès (ALK, Astra-Zeneca, Novartis, Stallergènes-Greer) ; Palussière C : orateur (Thermo Fisher Diagnostic), invitation aux congrès (ALK, Stallergènes-Greer) ; Klingbiel C : invitation aux congrès (Thermo Fisher Diagnostic, ALK, Stallergènes-Greer) ; Lefevre S : orateur et invitations aux congrès (ALK, Stallergènes-Greer, ThermoFisher Diagnostics) ; Nicaise-Roland : orateur et invitation aux congrès (Thermo Fisher Diagnostics) ; Dzviga C : orateur et invitations aux congrès (ALK, Astra-Zeneca, Mundi-Pharma, Stallergènes-Greer) ; Lambert C : invitations aux congrès (ALK, Stallergènes-Greer ; Metz-Favre C : orateur (ALK, Novartis) et invitations aux congrès (ALK, Mundi-Pharma, Novartis, Stallergènes-Greer) ; Bouvier M : invitations aux congrès (ALK, Stallergènes-Greer, Thermo Fisher Diagnostics) ; Castelain C : invitations aux congrès (ALK, Stallergènes-Greer, Menarini) ; Garnier L : orateur et invitation aux congrès (ALK, Bio-Rad, Stallergènes-Greer, ThermoFisher Diagnostics) ; Bouz C : invitations aux congrès (Thermo Fisher Diagnostics) ; Mailhol C : invitations aux congrès (ALK, Stallergènes-Greer, Thermo Fisher Diagnostics) ; Farouz JC : invitations aux congrès (ALK, Stallergènes-Greer) ; Bienvenu J : orateur (ALK, ThermoFisher Diagnostics) ; Couderc R : invitation aux congrès Thermo Fisher Diagnostics ; Demoly P : invitation aux congrès, orateur, actions de formation, conseil, participation à des groupes d'experts (ALK, Stallergènes-Greer, Thermo Fisher Diagnostics) et investigateur principal, coordonnateur scientifique d'études cliniques (ALK et Stallergènes-Greer). Just J : conseil scientifique pour le site internet Allergie AI (Thermo Fisher Diagnostic), orateur et/ou conseiller scientifique (ALK, Stallergènes-Greer) et invitation aux congrès (ALK, Novartis, Stallergènes-Greer).

Remerciements

Les auteurs remercient vivement les membres du groupe de lecture³ pour leur contribution à ce texte de recommandations et la Société française d'allergologie pour le soutien pour la prise en charge des frais de déplacement des membres du groupe de rédaction pour leur participation aux réunions présentiels. Les

auteurs remercient aussi le Dr Pascale Nicaise et le Pr Sylvie Cholet-Martin, chef de service du laboratoire d'immunologie de l'hôpital Bichat-Claude-Bernard (AP-HP) d'avoir permis de tenir dans ses locaux une réunion des membres du groupe de travail.

Supplément en ligne. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <https://doi.org/10.1016/j.reval.2021.01.008>.

Références

- [1] Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-24.
- [2] Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organisation, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
- [3] Demoly P, Chabane H, Fontaine JF, de Boissieu D, Ryan D, Angier E, et al. Development of algorithms for the diagnosis and management of acute allergy in primary practice. *World Allergy J* 2019;12:100022.
- [4] Bird JA, Crain M, Varshney P. Food allergen panel testing often results in misdiagnosis of food allergy. *J Pediatr* 2015;166:97-100.
- [5] Ardelean-Jaby D, Traube C, Ahmad W, Sawadogo M, Lorilloux J, Cailliez M. La démarche pour le diagnostic de l'allergie IgE dépendante. *Immunol Anal Biol Spec* 2000;15:334-45.
- [6] Gaussorgues R, Kerdranvat H. Contribution de la biologie dans l'aide au diagnostic en allergologie. Mise au point 2010. *Rev Fr Allergol* 2010;50:S55-63.
- [7] HAS. Recommandation HAS 2005 : indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques; 2005 [Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Dosage_IgE_synth.pdf (consulté le 2 février 2018)].
- [8] Kleine-Tebbe J, Jakob T. Molecular allergy diagnostics in clinical practice, pp 16-24, in EAACI Molecular Allergy User's Guide, Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(Suppl 23):1-250.
- [9] Ollert M, Blank S. Bee venom allergy, pp 154-9, in EAACI Molecular Allergy User's Guide, Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(Suppl 23):1-250.
- [10] Bilo MB, Ollert M. Vespil allergy, pp 160-5, in EAACI Molecular Allergy User's Guide, Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(Suppl 23):1-250.
- [11] Bienvenu J, Rouzaire P, Bienvenu F. Les allergènes moléculaires : évolution ou révolution dans le diagnostic de l'allergie. *Rev Fr Allergol* 2011;54:186-91.
- [12] Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Ollert M. Allergy from extracts to molecules: integrating tradition with innovation, pp 6-10, in EAACI Molecular Allergy User's Guide, Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(Suppl 23):1-250.
- [13] Shah KM, Rank MA, Davé SA, Osie CL, Butterfield JH. Predicting which medication classes interfere with allergy skin testing. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:477-82.
- [14] Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Wever BK, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organisation statement. *World Allergy Organ J* 2016;9:33.
- [15] Jensen-Jarolim E, Jensen AN, Canonica GW. Debates in allergy medicine: Molecular allergy diagnosis with ISAC will replace screenings by skin prick test in the future. *World Allergy Organ J* 2017;10(1):33. <http://dx.doi.org/10.1186/s40413-017-0162-3>.
- [16] Hamilton RG, Matsson PNJ, Adkinson F, Chan S, Hovanec-Burns D, Kleine-Tebbe J, et al. Analytical performance characteristics, quality assurance, clinical utility of immunological assays for Human immunoglobulin E antibodies of defined allergens specificities. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) report I/LA20 2016, ISBN 1-56238-948-3 [Print]; ISBN 1-56238-949-1 [Electronic]. Pennsylvania, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.
- [17] Lambert C, Sarrat A, Bienvenu F, Brabant S, Nicaise-Roland P, Alyanakian MA, et al. The importance of EN ISO 15189 accreditation of allergen-specific IgE determination for reliable in vitro allergy diagnosis. *Allergy* 2015;70:180-6.
- [18] Matsson P, Hamilton RG, Esch RE, Halsey JF, Homburger HA, Kleine-Tebbe J, et al. Analytical performance characteristics and clinical utility of immunological assays for human immunoglobulin E (IgE) antibodies and defined allergen specificities; Approved Guideline. Second edition; 2009 [Clinical and Laboratory Standards Institute document I/LA20-A2].
- [19] Hamilton RG. Clinical laboratories worldwide need to report IgE antibody results on clinical specimens as analytical results and not use differential positive thresholds. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:811-2.

³ Membres du groupe de lecture : Pr Jocelyne Just (pneumo-pédiatre, allergologue, Paris) ; Pr Pascal Demoly (pneumo-allergologue, Montpellier) ; Pr Jaques Bienvenu (pharmacien biologiste, Lyon) ; Pr Nathalie Kapel (médecin biologiste, Paris) ; Pr Bach Nga Pham (médecin Biologiste, Reims) ; Pr Sylvie Cholet-Martin (pharmacien biologiste, Paris) ; Pr Paul-Michel Mertes (anesthésiste, Strasbourg) ; Pr Ludovic de Gabory (ORL, Bordeaux) ; Pr Frédéric Bérard (dermatologue, Lyon) ; Pr Françoise Baudouin-Bignole (médecin biologiste, Paris) ; Remy Couderc (pharmacien Biologiste, Paris) ; Jean-Luc Bourrain (dermatologue, allergologue, Montpellier) ; Étienne Beaudouin (interniste-allergologue, Metz) ; Madeleine Epstein (allergologue, Paris) ; Alain Dauch (pharmacien biologiste, Pannes) ; Jean-Marc Rame (allergologue, Besançon) ; Laure Couderc (pneumo-pédiatre, allergologue, Rouen) ; Jeremie Martinet (biologiste, Rouen) ; Monica Neagoe (médecin généraliste, Fontainebleau) ; Tan Trung Phan (médecin généraliste, Fontainebleau) ; Serge Doan (ophtalmologiste, Paris) ; Gilles Macaigne (gastro-entérologue, Jossigny) ; Raffaella Dainese-Plichon (gastro-entérologue, Antibes) ; Angélique Doc (diététicienne, Besançon) ; Patricia Sergeant (diététicienne, Nancy) ; Line Jouannic (diététicien, Lille).

- [20] Stiefel G, Anagnostou K, Boyle RJ, Brathwaite N, Ewan P, Fox AT, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of peanut and tree nut allergy. *Clin Exp Allergy* 2017;47:719–39.
- [21] Chokshi NY, Sicherer SH. Interpreting IgE sensitisation tests in food allergy. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:389–403.
- [22] Hamilton RG, Oppenheimer J. Serological IgE analyses in the diagnostic algorithm for allergic disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:374.
- [23] Wang J, Godbold JH, Sampson HA. Correlation of serum allergy (IgE) tests performed by different assay systems. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1219–24.
- [24] Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber BK, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organisation Statement. *World Allergy Organ J* 2016;9:33.
- [25] Hamilton RG, Matsson PNJ, Adkinson F, Chan S, Hovanec-Burns D, Kleine-Tebbe J, et al. Analytical performance characteristics, quality assurance, clinical utility of immunological assays for Human immunoglobulin E antibodies of defined allergens specificities. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) report I/LA20 2016, ISBN 1-56238-948-3 [Print]; ISBN 1-56238-949-1 [Electronic]. Pennsylvania, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.
- [26] Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, Hourihane J, Lack G, Lau S, Matricardi PM, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when. An updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:195–209.
- [27] Lavaud F, Perotin JM, Fontaine JF, groupe insecte SFA/ANAFORCAL. Sensibilisation ou allergie aux venins d'hyménoptères : comment faire la différence ? *Rev Fr Allergol* 2010;50:132–6.
- [28] Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Classen M, et al. Guidelines on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergo J Int* 2015;24:256–93.
- [29] Hemmer W, Altmann F, Holzweber F, Gruber F, Wantke F, Wörl S. ImmunoCAP cellulose displays cross-reactive carbohydrate determinant (CCD) epitopes and can cause false-positive test results in patients with high anti-CCD IgE antibody levels. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:372–81.
- [30] Kleine-Tebbe J, Poulsen LK, Hamilton RG. Quality management in IgE-based allergy diagnostics. *J Lab Med* 2016;40:81–96.
- [31] Goikoetxea MJ, Sanz ML, Garcia BE, Mayorga C, Longo N, Gamboa PM, et al. Recommendations for the use of in vitro methods to detect specific immunoglobulin E: are they comparable? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;23:448–54.
- [32] Park KH, Lee J, Sim DW, Chul Lee S. Comparison of singleplex specific IgE detection immunoassays: immunoCAP Phadia 250 and Immulite 2000 3g Allergy. *Ann Lab Med* 2018;38:23–31.
- [33] Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420–37.
- [34] Martínez-Aranguren R, Lizaso MT, Goikoetxea MJ, Garcia BE, Carbera-Freitag P, Trellez O, et al. Is the determination of specific IgE against components using ISAC 112 a reproducible technique? *PLoS ONE* 2014;9:e88394.
- [35] Bronnert M, Mancini J, Birnbaum J, Agabriel C, Liabeuf V, Porri F, et al. Component-resolved diagnosis with commercially available *D. pteronyssinus* Der p 1, Der p 2 and Der p 10: relevant markers for house dust mite allergy. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1406–15.
- [36] Agabriel C, Ghazouani O, Birnbaum J, Liabeuf V, Porri F, Gouitaa M, et al. Ara h 2 and Ara h 6 sensitisation predicts peanut allergy in Mediterranean patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;25:662–7.
- [37] van Hage M, Schmid-Grendelmeier P, Skevaki C, Plebani M, Canonica W, Kleine-Tebbe J, et al. Performance evaluation of ImmunoCAP ISAC 112: a multi-site study. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:571–7.
- [38] Lambert C, Sarraz A, Bienvenu F, Brabant S, Nicaise-Roland P, Alyanakian MA, et al. The importance of EN ISO 15189 accreditation of allergen-specific IgE determination for reliable in vitro allergy diagnosis. *Allergy* 2015;70:180–6.
- [39] Chapitre 7-02 de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM), arrêté du 05/11/2003 (JORF du 28/11/2003), modifié par arrêté du 09/12/2010 (JORF du 11/01/2011).
- [40] Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Ollert M. Allergology from extracts to molecules: integrating tradition with innovation, pp 6–10, in EAACI Molecular Allergy User's Guide, Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(Suppl 23):1–250.
- [41] Kleine-Tebbe J, Jakob T. Molecular allergy diagnostics in clinical practice, pp 16–24, in EAACI Molecular Allergy User's Guide, Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(Suppl 23):1–250.
- [42] Custovic A, Sonntag HJ, Buchan IE, Belgrave D, Simpson A, Prospero MCF. Evolution pathways of IgE responses to grass and mite allergens throughout childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1645e8–52e8.
- [43] Posá D, Perna S, Resch Y, Lupinek C, Panetta V, Hofmaier S, et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:541–9.
- [44] Wickman M, Lupinek C, Andersson N, Belgrave D, Asanoj A, Benet M, et al. Detection of IgE reactivity to a handful of allergen molecules in early childhood predicts respiratory allergy in adolescence. *EBioMedicine* 2017;26:91–9.
- [45] Kukkonen AK, Pelkonen AS, Mäkinen-Kiljunen S, Voutilainen H, Mäkelä MJ. Ara h 2 and Ara h 6 are the best predictors of severe peanut allergy: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy* 2015;70:1239–45.
- [46] Datema MR, van Ree R, Asero R, Barreales L, Belohlavkova S, de Blay F, et al. Component-resolved diagnosis and beyond: multivariate regression models to predict severity of hazelnut allergy. *Allergy* 2018;73:549–59.
- [47] Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Ollert M. Allergology from extracts to molecules: integrating tradition with innovation, pp 6–10, in EAACI Molecular Allergy User's Guide, Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(Suppl 23):1–250.
- [48] Hamilton RG, Kleine-Tebbe J. Methods for IgE antibody testing: singleplex and multiplex assays, pp 25–35, in EAACI Molecular Allergy User's Guide, Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(Suppl 23):1–250.
- [49] Johansson SG, Yman L. In vitro assays for Immunoglobulin E. Methodology, indications, and interpretation. *Clin Rev Allergy* 1988;6:93–139.
- [50] Carosso A, Bugiani M, Migliore E, Antò JM, DeMarco R. Reference values of total serum IgE and their significance in the diagnosis of allergy in young European adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;142:230–8.
- [51] Martins TB, Bandhauer ME, Bunker AM, Roberts WL, Hill HR. New childhood and adult reference intervals for total IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:589–91.
- [52] Komarow HD, Hu Z, Brittain E, Uzzaman A, Gaskins D, Metcalfe DD. Serum tryptase levels in atopic and non-atopic children. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:845–8.
- [53] Belhocine W, Ibrahim Z, Grandné V, Buffat C, Robert P, Gras D, et al. Total serum tryptase levels are higher in young infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:600–7.
- [54] Vitte J. Human mast cell tryptase in biology and medicine. *Mol Immunol* 2015;63:18–24.
- [55] Laroche D, Gomis P, Gallimidi E, Malinovsky J-M, Mertes PM. Diagnostic value of histamine and tryptase concentrations in severe anaphylaxis with shock or cardiac arrest during anesthesia. *Anesthesiology* 2014;121:272–9.
- [56] Laroche D, Debaene B. Moyens diagnostiques des réactions immédiates. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;3:280–93.
- [57] Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:215–25.
- [58] Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420–37.
- [59] Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Working Group of the SFAR and SFA., Aberer W, Terreehorst I, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:442–53.
- [60] Mayorga C, Celik G, Rouzaire P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodrigues-Cernadas J, et al. In vitro tests for Drug Allergy Task Force of EAACI drug interest group. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI drug allergy interest group position paper. *Allergy* 2016;71:1103–34.
- [61] Egner W, Sargur R, Shrimpton A, York M, Green K. A 17-year experience in perioperative anaphylaxis 1998–2015: harmonising optimal detection of mast cell mediator release. *Clin Exp Allergy* 2016;46:1465–73.
- [62] De Schryver S, Halbrich M, Clarke A, La Vieille S, Eisman H, Alizadehfah R, et al. Tryptase levels in children presenting with anaphylaxis: temporal trends and associated factors. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1138–42.
- [63] Borer-Reinhold M, Haeberli G, Bitzenhofer M, Jandus P, Hausmann O, Fricker M, et al. An increase in serum tryptase even below 11.4 ng/mL may indicate a mast cell-mediated hypersensitivity reaction: a prospective study in hymenoptera venom allergic patients. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1777–83.
- [64] Hamilton RG, MacGlashan DW, Saini SS. IgE antibody-specific activity in human allergic disease. *Immunol Res* 2010;47:273–84.
- [65] Settupane GA, Pudupakkam RK, McGowan JH. Corticosteroid effect on immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol* 1978;62:162–6.
- [66] Hällgren R, Fjellström KE, Odland B. Total serum IgE in uremia and after renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol* 1983;17:365–8.
- [67] van Toorenbergen AW, Balk AH, Vermeulen AM. Sustained decrease of serum total IgE in cardiac transplant recipients. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;110:163–5.
- [68] Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M, et al. The clinical utility of basophil activation test in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy* 2015;70:1393–405.
- [69] MacGlashan DW, Savage J, Wood RA, Saini SS. Suppression of the basophil response to allergen during treatment with omalizumab is dependent on 2 competing factors. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1130–5.
- [70] Johansson SG, Yman L. In vitro assays for Immunoglobulin E. Methodology, indications, and interpretation. *Clin Rev Allergy* 1988;6:93–139.
- [71] Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy* 2013;43:850–73.
- [72] Hamilton RG, MacGlashan DW, Saini SS. IgE antibody-specific activity in human allergic disease. *Immunol Res* 2010;47:273–84.
- [73] Sturm GJ, Heinemann A, Schuster C, Wiednig M, Groselj-Strele A, Surm EM, et al. Influence of total IgE on the severity of sting reactions in hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2007;62:884–9.

- [74] Matricardi PM, Bockelbrink A, Grüber C, Niggemann B, Hamelmann E, Wahn U, et al. Longitudinal trends of total and allergen-specific IgE throughout childhood. *Allergy* 2009;64:1093–8.
- [75] Di Lorenzo G, Mansueto P, Pacor ML, Rizzo M, Castello F, Martinelli N, et al. Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1103–10.
- [76] Vultaggio A, Virgili G, Gaeta F, Romano A, Maggi E, Matucci A. High serum (-lactams specific)/total IgE ratio is associated with immediate reactions to (-lactams antibiotics). *PLoS One* 2015;10:e0121857.
- [77] Devilliers H, Turcu A, Vernier N, Muller G, Bielefeld P, Bonniaud P, et al. Hyper-IgE en médecine interne. *Rev Med Interne* 2018;39:332–8.
- [78] Ramirez GA, Yacoub MR, Ripa M, Mannina D, Cariddi A, Cariddi A, et al. Eosinophils from physiology to disease: a comprehensive review. *Biomed Res Int* 2018;2018:9095275, <http://dx.doi.org/10.1155/2018/9095275>.
- [79] Venge P. Monitoring of asthma inflammation by serum measurements of eosinophil cationic protein (ECP). A new clinical approach to asthma management. *Respir Med* 1995;89:1–2.
- [80] Fauquert JL, Beaujon G, Heraud MC, Doly M, Labbé A. Intérêt du dosage sérique de la protéine cationique des éosinophiles chez l'enfant asthmatique. *Rev Fr Allergol* 1997;37:227–32.
- [81] Murat-Sušić S, Lipozencić J, Žižić V, Husar K, Marinović B. Serum eosinophil cationic protein in children with atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 2006;45:1156–60.
- [82] Di Lorenzo G, Mansueto P, Melluso M, Candore G, Cigna D, Pellitteri ME, et al. Blood eosinophils and serum eosinophil cationic protein in patients with acute and chronic urticaria. *Mediators Inflamm* 1996;5:113–5.
- [83] Fiorini G, Crespi S, Rinaldi M, Oberti E, Vigorelli R, et al. Serum ECP and MPO are increased during exacerbations of chronic bronchitis with airway obstruction. *Biomed Pharmacother* 2000;54:274–8.
- [84] Doménech Witek J, Jover Cerdà V, Gil Guillén V, Doménech Clar JB, Rodríguez Pacheco R. Assessing eosinophilic cationic protein as a biomarker for monitoring patients with eosinophilic esophagitis treated with specific exclusion diets. *World Allergy Organ J* 2017;10:12.
- [85] Di Lorenzo G, Drago A, Esposito Pellitteri M, Candore G, Colombo A, et al. Measurement of inflammatory mediators of mast cell and eosinophils in native nasal fluid lavage in nasal polyposis. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 2001;125:164–75.
- [86] Pizzichini E, Pizzichini M, Efthimiadis A, Dolovitch J, Hargreave FE. Measuring airway inflammation in asthma: eosinophils and eosinophilic cationic protein in induced sputum compared with peripheral blood. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:539–44.
- [87] Kulkarni NS, Hollins F, Sutcliffe A, Saunders R, Shah S, et al. Eosinophil protein in airway macrophages: a novel biomarker of eosinophilic inflammation in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:61–9.
- [88] Petsky HL, Kew KM, Chang C, Turner AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD011440, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011440>.
- [89] Chappuis S, Ribi C, Greub G, Spertini F. Éosinophilie sanguine : quel bilan, quel cheminement diagnostique ? *Rev Med Suisse* 2013;17:819–25.
- [90] Ortolani C, Bruijnzeel-Koomen C, Bengtsson U, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Høst A, et al. Controversial aspects of adverse reactions to foods. *Allergy* 1999;54:27–45.
- [91] Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, Sousa AR, Weersink EJM, Bel EH, et al. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax* 2015;70:115–20.
- [92] Mukherjee M, Sahmi R, Nai P. Anti-IL5 therapy for asthma and beyond. *World Allergy Organ J* 2014;7:32.
- [93] Celakovská J, Bukac J, Ettler K, Vaneckova J, Krcmova I, Ettlerova K, et al. Evaluation of peripheral blood eosinophilia in adolescent and adult patients suffering from atopic dermatitis and the relation to the occurrence of allergy to aeroallergens. *Indian J Dermatol* 2019;64:34–40.
- [94] Gao J, Wu F. Association between fractional exhaled nitric oxide, sputum induction and peripheral blood eosinophil in uncontrolled asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14:21, <http://dx.doi.org/10.1186/s13223-018-0248-7>.
- [95] Belda J, Parameswaran K, Keith PK. Repeatability and validity of cell and fluid-phase measurements in nasal fluid: a comparison of two methods of nasal lavage. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1111–5.
- [96] Irvin CG. The nose: a window into the asthmatic lung? *Clin Exp Allergy* 2010;40:839–40.
- [97] Paćzyński C, Walusiak J, Ruta U. Occupational asthma and rhinitis due to glutaraldehyde: changes in nasal lavage fluid after specific inhalatory challenge test. *Allergy* 2001;56:1186–91.
- [98] Amorim MM, Araruna A, Caetano LB. Nasal eosinophilia: an indicator of eosinophilic inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy* 2010;40:867–74.
- [99] Schleich FN, Seidel L, Sele J. Exhaled nitric oxide thresholds associated with a sputum eosinophil count $\geq 3\%$ in a cohort of unselected patients with asthma. *Thorax* 2010;65:1039–44.
- [100] Alvarez Puebla MJ, Aroabarren Aleman E, Corcuera Garcia A, Ibañez Bereiz B, Iraola Iribar A, Olaguibel Rivera JM. Blood eosinophils, fraction of exhaled nitric oxide, and serum eosinophil cationic protein as surrogate markers for sputum eosinophils in asthma: Influence of treatment with inhaled corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018;28:210–2.
- [101] Koc-Günel S, Schubert R, Zielen S, Rosewich M. Cell distribution and cytokine levels in induced sputum from healthy subjects and patients with asthma after using different nebuliser techniques. *BMC Pulm Med* 2018;18:115.
- [102] Batellier L, Moens C, Poilane C, Mavrier C, Goldschmidt P, Chaumeil C. Le dosage des IgE totales dans les larmes par la technique ultrasensible « 0–100 » sur l'Immunocap® 100 (Phadia) et son intérêt dans le diagnostic étiologique des atteintes allergiques de la surface oculaire. *Immuno-analyse Biol Spécialisée* 2008;23:89–94.
- [103] Chabane H, Doyen V, Bienvenu F, Adel-Patient K, Vitte J, Mariotte D, et al. Les dosages d'IgG anti-aliments : méthodes et pertinence clinique des résultats. Position du groupe de travail de biologie de la Société française d'allergologie. *Rev Fr Allergol* 2018;58:334–57.
- [104] Wuthrich B, Frei PC, Bircher A, Dayer E, Hauser C, Pichler W, et al. Tests d'allergie Inutiles. Prise de position de la Commission de Spécialité de la Société suisse d'allergologie et d'immunologie sur la détermination des IgG/IgG4 contre les aliments. *Bull Med Suisse* 2005;86:1569–71.
- [105] Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, Knol EF, Strobel S, Vieths S, et al. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. Position paper. *Allergy* 2008;63:793–6.
- [106] Bock SA. AAAAI support the EAACI position paper on IgG4. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1410.
- [107] Aubert V, Bauer M, Bernasconi L, Bircher AJ, Chizzolini C, Dayer E, et al. Tests sanguins non fondés pour le diagnostic des intolérances alimentaires. *Forum Med Suisse* 2016;16:121–2.
- [108] Ortolani C, Bruijnzeel-Koomen C, Bengtsson U, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Høst A, et al. Controversial aspects of adverse reactions to foods. *Allergy* 1999;54:27–45.
- [109] Niggemann B, Grüber C. Unproven diagnostic procedures in IgE-mediated allergic diseases. *Allergy* 2009;59:806–8.
- [110] Jones SM, Sicherer SH, Burks AW, Leung DY, Lindblad RW, Dawson P, et al. Epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1242–52.
- [111] Alvarez M, Kao L, Mittal V, Wu A, Clark A, Bird JA. Misdiagnosed food allergy resulting in severe malnutrition in an infant. *Pediatrics* 2013;131:e229–32.

Annexe I

Note de cadrage du projet

Note de cadrage du projet de Recommandation de Bonne Pratique de la prescription et de l'interprétation de la biologie de l'allergie

Contexte	Poids des allergies en France : L'augmentation constante de la prévalence et de l'incidence des allergies sur le plan mondial mais aussi national rend nécessaire un usage rationnel des outils diagnostiques à la disposition des médecins pour établir le diagnostic d'allergie et prendre en charge ces patients. La prévalence de la rhinite allergique est estimée à 25 à 30%¹ de la population française alors que les allergies alimentaires touchent environ 4% de la population². Evolution de l'offre de soins en allergologie : La diminution progressive et constante du nombre de médecins compétents en allergologie en exercice depuis une décennie rend l'accès à une consultation spécialisée de plus en plus difficile et avec des délais plus longs. La moyenne d'âge des allergologues exerçant en France est de 57 ans. Cette tendance pourrait s'inverser suite à la création récente du DES d'Allergologie. De plus, depuis 2008, la disparition de plus en plus d'extraits pour la pratique des prick tests cutanés (TC), rend le recours au dosage des IgE spécifiques plus fréquent et la seule alternative dans certains cas pour la mise en évidence d'une sensibilisation IgE-dépendante. Place de la biologie dans la prise en charge des allergies : Les examens biologiques d'allergie sont un moyen complémentaire simple utilisable en routine pour obtenir une preuve en faveur d'un mécanisme allergique, identifier l'allergène responsable et dans certains cas évaluer la sévérité de la sensibilisation allergique ou effectuer le suivi d'une allergie dans le cadre d'une médecine personnalisée. Nécessité d'une actualisation des recommandations : Les recommandations HAS concernant la prescription des IgE spécifiques ont été publiées en 2005. L'évolution des connaissances et des outils de biologie d'allergie avec la mise à disposition d'un nombre important d'allergènes moléculaires dont l'utilisation est devenue routinière, et la disponibilité des biopuces à allergènes (ISAC, ALEX) rend nécessaire l'actualisation des recommandations de bonne pratique de biologie d'allergie. Le Pr Jocelyne Just, présidente de la SFA, a demandé au Dr Habib Chabane, coordonnateur du groupe de biologie de constituer un groupe ad hoc pour la rédaction de recommandations actualisées
----------	--

	de bonne pratique de la biologie de l'allergie (conseils d'administration du 28/06/16 et 20/10/16). Objectif de cette note de cadrage : c'est la rédaction d'une recommandation de bonne pratique (RBP) en adoptant la démarche méthodologique HAS.
Champ de la recommandation	Cette recommandation concernera la prescription et l'interprétation des examens biologiques utilisés dans le cadre du diagnostic ou du suivi des allergies, disponibles en France : a) Tests inscrits à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) – Numération des éosinophiles circulants (NFS) – Recherche d'éosinophiles dans les sécrétions nasales et autres sécrétions biologiques (larmes, liquide de lavage broncho-alvéolaire). – Dosage des IgE totales sériques – Tests de dépistage multi-allergéniques (mélanges de pneumallergènes ou trophallergènes) – Dosage des IgE spécifiques unitaires, y compris d'allergènes moléculaires – Dosage des IgE spécifiques d'allergènes multiples sur un même support (type CLA ou autre) – Dosage de la tryptase sérique – Dosage de l'ECP sérique. b) Tests inscrits à la liste complémentaire d'Actes de Biologie Médicales et d'Anatomo-cytopathologie – Profils d'IgE spécifiques par biopuces à allergènes (ISAC) et similaire (ALEX) – Dosage des IgE totales et spécifiques lacrymales. c) Tests inscrits dans le référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) – Le test d'activation des basophiles (TAB) – Test Elispot sur PBMC pour le dosage de cytokines IL4 et IL13 en présence d'allergènes d) Tests hors NABM – Dosage de l'histamine plasmatique – Test d'intolérance à l'histamine – Dosage des IgG spécifiques d'allergènes – Le test d'activation/transformation lymphocytaire en présence d'allergène
Titre	Recommandations pour la prescription et l'interprétation des examens biologiques utilisables dans le cadre du diagnostic ou du suivi des allergies, disponibles en France
Objectifs	– Diffusion/éducation/formation dans le cadre de la formation continue des médecins en activité, des jeunes médecins et étudiants et des biologistes. – Harmoniser les pratiques de prescription et d'interprétation des examens biologiques d'allergie.

	– Aider les professionnels de santé à optimiser leurs stratégies diagnostiques et prescriptions thérapeutiques, avec une qualité de soin et à moindre coût. – Eviter la prescription des actes inutiles, – Réduire l'errance diagnostique en optimisant la prescription des examens biologiques les plus pertinents selon la situation clinique et leur interprétation. – Optimiser la prescription des examens biologiques selon les règles de la NABM actuelle et suggérer des évolutions de celle-ci selon les données de la science. – Informer les professionnels de santé sur l'état des connaissances scientifiques récentes concernant le diagnostic et le suivi des maladies allergiques. – Aider les professionnels de santé à informer leurs patients sur les actes de biologie d'allergie.
Définitions et limites	Professionnels concernés : – Médecins omnipraticiens – Pédiatres – Allergologues – Médecins de toutes spécialités confrontés dans leur pratique à la prise en charge d'un patient allergique ou ayant une suspicion d'allergie – Médecins et pharmaciens biologistes – Techniciens de laboratoire de biologie médicale – Diététiciennes prenant en charge les allergies alimentaires
Liste des questions retenues	Les questions sont classées en 5 sections, précédées par un préambule et des questions d'ordre général : 1 Préambule : – Description de la démarche diagnostique en allergologie : interrogatoire, examen clinique, TC et éventuellement test de provocation (par voie orale, injectable ou test réaliste). – Comment concilier la démarche diagnostique avec le respect des règles de prescription de la NABM ? – Avis sur la démarche « descendante » (des symptômes à la biologie) versus la démarche « ascendante » (de la biologie vers l'interprétation des symptômes) – Les résultats d'IgE spécifiques unitaires sont-ils des dosages quantitatifs ? – Comment expliquer les discordances qui peuvent exister entre les TC et les IgE spécifiques ? – Les tests biologiques d'allergie disponibles ont-ils les mêmes performances diagnostiques ? Questions d'ordre général – Faut-il prescrire un dosage des IgE spécifiques de l'extrait allergénique (source) lorsque le test cutané est positif ? – Quand faut-il prescrire des dosages unitaires (singleplex) ou une biopuce (multiplex) avec les allergènes moléculaires en première intention ? – Existe-t-il un âge limite (inférieur ou supérieur) pour réaliser des examens biologiques d'allergie ?

	– Y a t-il un délai à respecter après un accident allergique pour réaliser des examens biologiques d'allergie ? – Y a t-il des médicaments interférant avec le résultat des examens biologiques (sériques et cellulaires) d'allergie ? – Quelle est la place des IgE totales en allergologie ? – Quand prescrire un dosage d'ECP (<i>Eosinophil cationic protein</i>) ? – Quel est l'intérêt de la NFS (recherche d'éosinophilie) ? – Quand faut-il demander une recherche d'éosinophiles dans les sécrétions biologiques ? – Liste des tests non validés / non recommandés (IgG anti-aliments, cyto-aliments test, tests d'allergie aux métaux : LTT-MELISA, minéralogramme, analyse des peptides urinaires, analyse des cheveux...) 2 Allergie respiratoire – Quels examens biologiques prescrire lorsque l'on suspecte une allergie respiratoire ? – Quand prescrire un test multi-allergénique de dépistage par recherche d'IgE spécifiques d'un mélange d'allergènes respiratoires ? – Quand prescrire un test d'identification multi-allergénique (test d'identification d'allergènes multiples séparés sur un même support) ? – Quand prescrire un dosage unitaire d'identification des IgE spécifiques de pneumallergène ? – Quand et comment prescrire des IgE spécifiques d'allergènes moléculaires ? – Y a-t-il un intérêt à doser des IgE spécifiques d'extraits allergéniques respiratoires ayant une forte communauté antigénique (ex. acariens <i>D. pter</i> et <i>D. far</i>, pollens de graminées...) ? – Y a-t-il un intérêt à doser les IgE spécifiques de plusieurs allergènes moléculaires appartenant à la même famille moléculaire ? – Faut-il prescrire des IgE spécifiques avant la réalisation d'une immunothérapie allergénique (ITA) ? – Comment sélectionner les dosages d'IgE spécifiques les plus pertinents chez un patient présentant une polyréactivité cutanée ou biologique (TC ou IgE spécifiques positifs à plusieurs extraits de pneumallergènes) ? – Faut-il doser les IgE spécifiques dans le suivi d'une immunothérapie allergénique ? – Comment détecter une allergie conjonctivale lorsque les tests cutanés et tests sériques sont négatifs ? 3 Allergie alimentaire – Quels examens biologiques peut-on prescrire lorsque l'on suspecte une allergie alimentaire ? – Quand prescrire un test biologique de dépistage avec un mélange d'aliments ? – Quand prescrire un test d'identification multi-allergénique (test d'identification d'allergènes alimentaires multiples séparés sur un même support) ?
--	--

	– Quand prescrire un test unitaire d'identification des IgE spécifiques de trophallergènes ? – Quand et comment prescrire les IgE spécifiques d'allergènes moléculaires d'aliments ? – Quel dosage d'IgE spécifiques faut-il prescrire devant un syndrome d'allergie orale ? – Quels dosages d'allergènes moléculaires prescrire pour évaluer la sévérité d'une allergie alimentaire ? – Y a-t-il un intérêt à doser les IgE spécifiques de plusieurs aliments appartenant à la même famille ou contenant un allergène commun ? – Faut-il prescrire des IgE spécifiques pour le suivi d'une allergie alimentaire ? – Quels sont les dosages d'IgE spécifiques les plus utiles pour le diagnostic et le suivi d'une allergie aux protéines de lait de vache ? – Quels sont les dosages d'IgE spécifiques les plus utiles pour le diagnostic et le suivi d'une allergie à l'œuf de poule ? – Quels sont les dosages d'IgE spécifiques les plus utiles pour le diagnostic et le suivi d'une allergie aux fruits à coque ? – Quels sont les dosages d'IgE spécifiques les plus utiles pour le diagnostic et le suivi d'une allergie à l'arachide ? – Quels sont les dosages d'IgE spécifiques les plus utiles pour le diagnostic et le suivi d'une allergie au soja et autres légumineuses ? – Quels sont les dosages d'IgE spécifiques les plus utiles pour le diagnostic et le suivi d'une allergie au blé ? – Quels sont les dosages d'IgE spécifiques les plus utiles pour le diagnostic et le suivi d'une allergie aux cucurbitacées (melon, pastèque, concombre) ? – Quels sont dosages des IgE spécifiques les plus utiles pour le diagnostic et le suivi d'une allergie aux ombellifères ? – Quels sont les dosages d'IgE spécifiques les plus utiles pour le diagnostic et le suivi d'allergie aux poissons ? – Quels sont les dosages d'IgE spécifiques les plus utiles pour le diagnostic et le suivi d'allergie aux crustacés ? – Quels sont les dosages d'IgE spécifiques les plus utiles pour le diagnostic et le suivi d'allergie aux viandes ? – Quels sont les dosages d'IgE spécifiques les plus utiles pour le diagnostic et le suivi d'allergie à certains additifs alimentaires ? – Faut-il prescrire des IgE spécifiques dans le suivi d'une allergie aux fruits des Rosacées ? – Faut-il prescrire des IgE spécifiques dans le suivi d'une allergie aux aliments du groupe latex d'hévéa ? – Faut-il mesurer le rapport IgG4/IgE lors du suivi d'une induction de tolérance à un aliment ? – Faut-il prescrire des IgG₄ dans le suivi d'une allergie alimentaire ? – Quand faut-il prescrire un TAB pour le diagnostic ou le suivi d'une allergie alimentaire ? – Quels dosages d'IgE spécifiques sont utiles pour l'exploration d'une œsophagite à éosinophile ?
--	--

	– Faut-il prescrire des dosages d'IgE spécifiques prescrire devant un syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) ? 4 Allergie aux médicaments – Quels examens peut-on prescrire devant une suspicion d'allergie à un médicament ? – Quelle est l'efficacité diagnostique des dosages d'IgE spécifiques anti-médicaments disponibles ? – Quand prescrire un dosage de tryptase ? – Quand prescrire un dosage d'histamine plasmatique ? – Quand demander un test d'activation des basophiles (TAB) avec un médicament ? – Quels dosages d'IgE spécifiques demander devant une réaction per anesthésique/peropératoire ? – Quels dosages d'IgE spécifiques prescrire devant une suspicion d'allergie au latex d'hévéa ? – Quels dosages d'IgE spécifiques demander devant une suspicion d'allergie à un vaccin ? – Faut-il doser les IgE anti-alpha-Gal avant l'administration de Cetuximab ? – Devant quel type de toxidermie faut-il effectuer un typage HLA ? – Place des tests de transformation lymphoblastique (TTL) dans le diagnostic des hypersensibilités médicamenteuses. 5 Allergie aux piqûres et morsures d'arthropodes – Quand prescrire des examens biologiques devant une suspicion de réaction allergique après piqûre d'insecte ? – Quels sont les arthropodes pour lesquels il existe des dosages d'IgE spécifiques et quelle est leur fiabilité ? – Quels dosages d'IgE spécifiques prescrire devant une réaction allergique à un venin d'hyménoptère (frelon asiatique inclus) ? – Quels sont les autres dosages utiles à l'exploration d'une réaction allergique aux venins d'hyménoptères ? – Y a-t-il un intérêt à prescrire des IgE spécifiques dans le suivi d'une immunothérapie allergénique (ITA) aux hyménoptères et après l'arrêt de l'ITA ? – Y a-t-il un intérêt à prescrire un test d'activation des basophiles (TAB) pour le suivi d'une immunothérapie allergénique (ITA) aux venins d'hyménoptères ? – Quel est l'intérêt du dosage des IgG₄ dans le suivi de l'immunothérapie allergénique (ITA) au venin d'hyménoptère ? – Quelles sont les indications pour doser les IgE spécifiques anti-moustique ? 6 Autres allergies ou pathologies – Quels examens biologiques d'allergie sont utiles à l'exploration d'une urticaire chronique – Quels examens biologiques d'allergie sont utiles pour l'exploration d'un eczéma atopique résistant au traitement topique ?
--	---

	– Quels dosages d'IgE spécifiques prescrire devant une suspicion d'allergie au liquide séminal – Quels dosages d'IgE spécifiques prescrire devant une suspicion d'allergie à <i>Anisakis simplex</i> – Quels examens biologiques prescrire devant une pneumopathie d'hypersensibilité ?
Mise en œuvre de la recommandation	Recherche documentaire et base documentaire disponible : – La recherche documentaire se fera par interrogation de la base Pub-Med et Cochrane Data-Base – Les documents de référence disponibles sont : ○ Indication du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques. Rapport HAS (2005). ○ Allergy diagnosis testing : an updated practice parameter AAAAI (2008) ○ Guideline for the management Food Allergy (2010) ○ Allergen immunotherapy: A practice parameter-third update (2011) ○ Stinging insect-hypersensitivity-A practice parameter update (2011) ○ Food-Allergy-Summary guideline for pediatrician (2011) ○ Environmental assessment and exposure reduction of furry animals: a practice parameter (2012) ○ Adverse reactions to vaccines practice parameter update (2012) ○ Food-Allergy-Guidelines-for primary care givers 2012 ○ ICON: Food allergy (2012) ○ Allergy testing in childhood using allergen-specific IgE tests. Am Academy Pediatrics (2012) ○ Position paper ESPGHAN: cow's milk allergy (2012) ○ Atopic dermatitis: A practice parameter update (2013) ○ EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria (2013) ○ Position document: IgE-mediated allergy to egg protein (2013) ○ WAO - ARIA - GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics (2013) ○ The diagnosis and management of acute and chronic urticaria-update (2014) ○ Food-Allergy: A practice parameter update (2014) ○ ICON drug allergy (2014) ○ ICON anaphylaxis (2014) ○ Occupational anaphylaxis: an EAACI task force consensus statement (2015)

- Anaphylaxis: guideline from the EAACI position paper (2014)
- Anaphylaxis: a practice parameter update (2015)
- ICON allergic reactions to vaccines (2016)
- Molecular allergology user's guide (2016)
- ASCIA consensus statement for assessment of immediate (IgE mediated) penicillin allergy (2016)
- Textes législatifs régissant la prescription de la biologie de l'allergie

Méthode de travail envisagée :

- Recommandation de bonne pratique

Composition des groupes :

Chef de projet : Habib Chabane (allergologue, Paris)

Comité d'organisation et de validation :

- Pr Jocelyne Just (pneumo-pédiatre, Paris)
- Pr Pascal Demoly (pneumo-allergologue, Montpellier)
- Pr Jacques Bienvenu (pharmacien biologiste, Lyon)
- Dr Remy Couderc (pharmacien biologiste, Paris)

Groupe de rédaction des recommandations :

- Christine Castelain (allergologue, Lille)
- Habib Chabane (allergologue, Paris)
- Michel Bouvier (allergologue, Lyon)
- Christine Bouz (pharmacien biologiste, Lyon)
- Georgia Dalampira (allergologue, Chalon-sur-Saône)
- Christine Delebarre Sauvage (allergologue, Lille)
- Charles Dzviga (allergologue, Saint-Etienne)
- Jean-Charles Farouz (allergologue, Bordeaux)
- Lorna Garnier (pharmacien biologiste, Lyon)
- Caroline Klingebiel (médecin biologiste, Marseille)
- Claude Lambert (médecin biologiste, Saint-Etienne)
- Sébastien Lefevre (allergologue, Metz)
- Françoise Le Pabic (pédiatre-allergologue, Lorient)
- Carine Metz-Favre (pneumo-allergologue, Strasbourg)
- Claire Mailhol (allergologue, Toulouse)
- Céline Palussière (allergologue, Cenon)
- Pascale Nicaise-Roland (pharmacien biologiste, Paris)
- Anne Sarrat (pharmacien biologiste, Bordeaux)
- Edouard Seve (allergologue, Fontainebleau)
- Béatrice Uring-Lambert (médecin-biologiste, Strasbourg)
- Joana Vitte (médecin biologiste, Marseille)

Groupe de lecture :

- Pr Jocelyne Just (pneumo-pédiatre, allergologue, Paris)
- Pr Pascal Demoly (pneumo-allergologue, Montpellier)
- Pr Jaques Bienvenu (pharmacien biologiste, Lyon)
- Pr Nathalie Kapel (médecin biologiste, Paris)

	– Pr Bach Nga Pham (médecin Biologiste, Reims) – Pr Sylvie Cholet-Martin (pharmacien biologiste, Paris) – Pr Paul-Michel Mertes (anesthésiste, Strasbourg) – Pr Ludovic de Gabory (ORL, Bordeaux) – Pr Frédéric Bérard (dermatologue, Lyon) – Pr Françoise Baudouin-Bignole (médecin biologiste, Paris) – Remy Couderc (pharmacien Biologiste, Paris) – Jean-Luc Bourrain (dermatologue, allergologue, Montpellier) – Etienne Beaudouin (interniste-allergologue, Metz) – Madeleine Epstein (allergologue, Paris) – Alain Dauch (pharmacien biologiste, Pannes) – Jean-Marc Rame (allergologue, Besançon) – Laure Couderc (pneumo-pédiatre, allergologue, Rouen) – Jeremie Martinet (biologiste, Rouen) – Monica Neagoe (médecin généraliste, Fontainebleau) – Tan Trung Phan (médecin généraliste, Fontainebleau) – Serge Doan (ophtalmologiste, Paris) – Gilles Macaigne (gastro-entérologue, Jossigny) – Raffaella Dainese-Plichon (gastro-entérologue, Antibes) – Angélique Doc (diététicienne, Besançon) – Patricia Sergeant (diététicienne, Nancy) – Line Jouannic (diététicien, Lille)
Calendrier prévisionnel	Janvier 2017 à mars 2018
Outils de mise en œuvre de la recommandation	<u>Promoteur</u> : Société Française d'Allergologie <u>Le chef de projet</u> : - Coordonne les sous-groupes de travail - Coordonne la rédaction des recommandations - Assure la logistique <u>Le comité d'organisation et de validation</u> : - Définit les limites du thème - Propose les questions - Valide la note de cadrage - Vérifie la cohérence vis-à-vis de la méthodologie - Valide la version finale des recommandations. <u>Le groupe de rédaction</u> : – Structure les questions proposées et les soumet pour validation au comité d'organisation – Analysera des recommandations existantes (guidelines, position paper, RBP et RPC existantes...), des documents rédigés par les groupes de travail de la SFA et d'autres sociétés de médecine en France et des articles médicaux originaux récents (Med line, Cochrane) utile à la rédaction de la RBP ; – Effectuera la synthèse des connaissances et rédigera la première version des recommandations ; – Pourra faire référence aux données économiques de remboursement des actes de biologie d'allergie par l'Assurance maladie (BIOLAM) pour déterminer la fréquence d'utilisation de certains examens et leur coût ;

	– Pourra faire référence aux textes réglementaires régissant la prescription et le remboursement des actes de biologie d'allergie (JORF). – Prend en compte les commentaires et suggestions de modification du groupe de lecture et rédige la version finale des recommandations. <u>Le groupe de lecture :</u> - Relit et commente la première version des recommandations - Effectue la cotation des recommandations - Propose des modifications ou compléments d'information à y apporter. <u>Organisation du travail :</u> La RBP sera élaborée au cours de réunions présentiels : – Réunion de cadrage (6 janvier 2017) – Validation de la note de cadrage (février 2017) – Réunion pour la sélection du matériel retenu pour l'élaboration de la RBP (avril 2017) – Réunion de finalisation de la RBP (janvier 2018) – Relecture de la RBP par groupe de lecture (février 2018) – Validation de la RBP (mars 2018) Le groupe de rédaction travaillera sous forme de 6 sous-groupes (liste en annexe) et échangera par mail.
Modalités de diffusion et de communication	Demande de labélisation par la HAS et de diffusion de la RBP. Communication dans des congrès : CFA, CFP2A, CICBAA, CPLF, biologie, MG, pédiatrie, ORL, dermatologie, ophtalmologie, pathologie professionnelle Publications en accord avec HAS si RBP acceptée et sous forme de texte en accès libre : – Revue Française d'Allergologie – Revue Française des Maladies Respiratoires – Annales de Biologie Clinique – Archives de Pédiatrie – La Revue du Praticien – Autres revues de spécialités
Références	1 - Klossek JM, Annesi-Maesano I, Pribil C, Didier A. Un tiers des adultes ont une rhinite allergique en France (enquête INSTANT). <i>Presse Med.</i> 2009, Vol. 38:1220-9. 2 – Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Thevenin F. A population study of food allergy in France: a survey concerning 33110 individuals. <i>JACI</i> 1998.

Annexe II

Composition des groupes et contribution des membres :

Chef de projet : Habib Chabane (allergologue, Paris).

- Préparation de la note de cadrage, organisation des réunions et du suivi de la rédaction,
- Obtention des déclarations d'intérêts des membres des différents groupes
- Participation à la recherche bibliographique et rédaction des questions,
- Relecture et vérification de la cohérence du texte et pertinence de la bibliographie et des recommandations de la première version. En cas d'avis discordants, un consensus a été trouvé.
- Soumission au groupe de lecture et intégration des corrections finales
- Relecture pour la vérification de la cohérence des réponses après corrections.

Comité d'organisation et de validation :

- Pr Jocelyne Just (pneumo-pédiatre, Paris)
 - Pr Pascal Demoly (pneumo-allergologue, Montpellier)
 - Pr Jacques Bienvenu (pharmacien biologiste, Lyon)
 - Dr Rémy Couderc (pharmacien biologiste, Paris)
- Définition des limites du champ de la recommandation et des questions à aborder
 - Relecture et validation de la note de cadrage et de la version V1 du texte de recommandations.
 - Relecture et vérification de la cohérence du texte final, de la pertinence des réponses aux questions objet de la recommandation et de la bibliographie.

Groupe de rédaction des recommandations (Tab. II) :

- Recherche bibliographique et synthèse des connaissances, y compris la recherche et la sélection des recommandations internationales et RPC publiées sur le thème.
- Propositions de recommandations gradées et rédigées à partir de l'analyse critique de la littérature par les chargés de projet. En l'absence de preuve scientifique, une proposition de recommandation est fournie sous forme d'avis du groupe d'experts.
- La rédaction de la première version des RPC a été répartie entre les membres du groupe et un chargé de projet a été désigné pour coordonner la rédaction de chaque section (Tab. II).
- Les chargés de projets du groupe de rédaction ont analysé les résultats anonymes de la lecture et les commentaires des recommandations par les lecteurs, les ont discutés et procédé aux modifications nécessaires.
- Les chargés de projets ont rédigé avec le chef de projet le document de synthèse à partir de la version finale des recommandations, afin d'en présenter les points-clés qui devront être largement diffusés en vue d'améliorer les pratiques.

Groupe de lecture :

- Pr Jocelyne Just (pneumo-pédiatre, allergologue, Paris)
- Pr Pascal Demoly (pneumo-allergologue, Montpellier)
- Pr Jacques Bienvenu (pharmacien biologiste, Lyon)
- Pr Nathalie Kapel (médecin biologiste, Paris)
- Pr Sylvie Cholet-Martin (pharmacien biologiste, Paris)

- Pr Paul-Michel Mertes (anesthésiste, Strasbourg)
- Pr Ludovic de Gabory (ORL, Bordeaux)
- Pr Frédéric Bérard (dermatologue, Lyon)
- Jean-Luc Bourrain (dermatologue, allergologue, Montpellier)
- Etienne Beaudouin (interniste-allergologue, Metz)
- Rémy Couderc (pharmacien biologiste, Paris)
- Bach Nga Pham (médecin biologiste, Reims)
- Alain Dauch (pharmacien biologiste, Pannes)
- Françoise Baudouin-Bignole (médecin biologiste, Paris)
- Jérémie Martinet (pharmacien, biologiste, Rouen)
- Madeleine Epstein (allergologue, Paris)
- Jean-Marc Rame (allergologue, Besançon)
- Laure Couderc (pneumo-pédiatre, allergologue, Rouen)
- Monica Neagoe (médecin généraliste, Fontainebleau)
- Tan Trung Phan (médecin généraliste, Fontainebleau)
- Serge Doan (ophtalmologiste, Paris)
- Gilles Macaigne (gastro-entérologue, Jossigny)
- Raffaella Dainese-Plichon (gastro-entérologue, Antibes)
- Angélique Doc (diététicienne, Besançon)
- Patricia Sergeant (diététicienne, Nancy)
- Line Jouannic (diététicien, Lille)

Le groupe de lecture a effectué :

- La lecture de la version V1 du texte de recommandations,
- La vérification de la cohérence du texte, pertinence des réponses et de la bibliographie.
- La cotation de chaque recommandation (annexe III) selon la méthode GraAL (Gestion rationalisée des avis de lecture) comprise entre 1 (désaccord total) et 9 (accord total) selon :
 - La synthèse des données publiées dans la littérature
 - L'expérience du lecteur concernant la question abordée

Les cotations <5 ont fait l'objet de commentaires ou de questions.

Les lecteurs n'ayant pas la légitimité ou la compétence pour critiquer certaines questions, ont coché l'option « je ne peux pas répondre ».

Versions de la note de cadrage :

Version 1 du 09/01/2017

Version 2 du 15/01/2017

Version 3 du 28/02/2017

Version 4 du 02/05/2017

Annexe III

Gradation des recommandations

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)
Niveau 1 • Essais comparatifs randomisés de forte puissance. • Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés. • Analyse de décision basée sur des études bien menées.	A Preuve scientifique établie.
Niveau 2 • Essais comparatifs randomisés de faible puissance. • Études comparatives non randomisées bien menées. • Études de cohorte.	B Présomption scientifique.
Niveau 3 • Études cas-témoins.	C Faible niveau de preuve.
Niveau 4 • Études comparatives comportant des biais importants. • Études rétrospectives. • Séries de cas.	

Annexe IV

Grille de lecture

Commentaires sur la forme	
Points positifs	Points négatifs
Commentaires « Preamble »	
Commentaire « Allergy respiratory »	
Commentaires « Allergy respiratory »	
Commentaires « Allergy to drugs »	
Commentaires « Allergy to insect bites and stings »	
Commentaires « Other allergies or pathologies »	
Autres commentaires	

Grille de cotation :

Cotation									Je ne peux pas répondre
1	2	3	4	5	6	7	8	9	

1 = désaccord total

9 = accord total

Annexe V

Calendrier de travail

Dates	Objet
Octobre à décembre 2016	Appels pour la constitution des groupes de validation, de rédaction et de relecture et obtention des DPI des membres
3 février 2017	Validation de la note de cadrage
6 janvier 2017 24 avril 2017 9 janvier 2018 19 avril 2018	Réunions des membres du groupe de rédaction, amendement de la note de cadrage et validation.
21 novembre 2018	Version V1 du texte de recommandations
Avril 2019	Version V2 après avis du groupe de relecture
Juillet 2019	Version V3 définitive après intégration et validation par le groupe de rédaction et de validation des corrections proposées. Rédaction du texte court. Soumission à la HAS pour labellisation

Liste des abréviations

AAAAI : *American Academy of Allergy Asthma and Immunology*
ARIA : *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*
ASCIA : *Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy*
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
ALEX : *Allergy explorer*
ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
APLV : allergie aux protéines de lait de vache
Biolam : Rapport annuel des dépenses de biologie de l'Assurance maladie en France
CCD : *Carbohydrate cross reactive determinants*
CFA : Congrès Francophone d'Allergologie
CFP2A : Congrès Francophone Pédiatrique de Pneumologie et d'Allergologie
CHO : *Chinese hamster ovary*
CICBAA : Cercle d'Investigation Clinique et Biologique en Allergie Alimentaire
CLA : *Chemiluminescent assay*
CPAM : Caisse primaire d'Assurance maladie
CPLF : Congrès de Pneumologie de Langue Française
CV : Coefficient de variation
DA : dermatite atopique
DGOS : Direction générale de l'offre de soins
DRACMA : *Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy*
DRESS : *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*
EAACI : *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*
ECP : *Eosinophil cationic protein*
EDF : *European Dermatology Forum*
EFSA : *European food service agency*
EMP : Exanthème maculo-papuleux
ENDA : *European network for drug allergy*
ESPGHAN : *European Society for Paediatric, Gastroenterology Hepatology and Nutrition*
FAO : *Food and Agriculture Organization*
FEIA : *Fluorescent enzyme immunoassay*
GA²LEN : *Global Allergy and Asthma European Network*
IC : Intervalle de confiance
ICON : *International Consensus On*
IDR : Intradermo réaction
IL : Interleukine
ITA : Immunothérapie allergénique
IUIS : *International Union of Immunology Societies*
LTP : *Lipid transfer protein*
LTT-MELISA : *Memory lymphocyte Immuno stimulation assay*
NABM : Nomenclature des actes de biologie médicale
NET : Nécrolyse épidermique toxique
NFS : Numération et formule sanguine
PBMC : *Peripheral blood mononuclear cells*
PCI : Produit de contraste iodé
PEAG : Pustulose exanthématique aiguë généralisée
PHS : pneumopathie d'hypersensibilité
RAV : Réseau d'allergo-vigilance
RIHN : Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature
SAO : syndrome d'allergie orale
SEIPA : syndrome d'entéocolite induite par les protéines alimentaires