



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recommandations

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 2 : allergie respiratoire

Recommendations for the prescription and interpretation of laboratory tests that can be used in the diagnosis or monitoring of allergies, available in France. Part 2: respiratory allergy

H. Chabane^{a,*}, C. Metz-Favre^b, C. Klingebiel^c, C. Mailhol^d, F. Le Pabic^e, C. Castelain^{f,1},
C. Palussière^g, B. Uring-Lambert^h, C. Bouzⁱ, G. Dalampira^j, A. Sarrat^k, E. Seve^l, S. Lefevre^m,
C. Dzvigaⁿ, P. Nicaise-Roland^o, C. Lambert^p, J. Bienvenu^q, R. Couderc^r, P. Demoly^s, J. Just^t

^a Cabinet médical d'allergologie, Paris, France

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

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

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

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

^f Cabinet médical d'allergologie, La Madeleine, France

^g Cabinet médical d'allergologie, Cenon, France

^h Laboratoire d'immunologie, CHRU Strasbourg, Strasbourg, France

ⁱ Laboratoire Eurofins, Lyon, France

^j Cabinet médical d'allergologie, Chalon-sur-Saône, France

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

^l Cabinet médical d'allergologie, Fontainebleau, France

^m Unité d'allergologie, CHR Metz-Thionville - site de Mercy, Metz, France

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

^o Laboratoire d'immunologie, hôpital Bichat-Claude-Bernard, AP-HP, Paris, France

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

^q Service de biochimie, hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, Paris, France

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

^s Service de pneumo-allergologie pédiatrique, hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, Paris, France

^t Service de pneumo-allergologie pédiatrique, hôpital d'Enfants Armand Trousseau, Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 13 janvier 2021

Accepté le 18 janvier 2021

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Allergie

IgE

Pneumallergène

Recommandations

Allergène moléculaire

Rhinite

Conjonctivite

Immunothérapie allergénique

RÉSUMÉ

Les examens biologiques d'allergie contribuent de façon importante au diagnostic et au suivi des allergies respiratoires. 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 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 11 recommandations gradées sur l'allergie respiratoire. Bien que non exhaustives, ces 11 questions répondent aux préoccupations les plus courantes des prescripteurs qu'ils soient allergologues ou non pour la prise en charge des patients ayant une suspicion d'allergie respiratoire, tout en tenant compte du contexte réglementaire français.

© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant. 28, rue de Ponthieu, 75008 Paris, France.

Adresse e-mail : habib.chabane@free.fr (H. Chabane).

¹ Auteur décédé.

A B S T R A C T

Keywords:

Allergy
IgE
Aeroallergen
Recommendations
Molecular allergen
Rhinitis
Conjunctivitis
Allergen immunotherapy

Allergy laboratory tests provide an important contribution to the diagnosis and monitoring of respiratory allergies. The increase in the prevalence of these diseases in the French population during the last decades and the increasingly frequent use of biological diagnosis requires the optimization 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 labeled by that institution. The working group drafted 11 graded recommendations for the management of respiratory allergy. Although not exhaustive, these 11 questions respond to the most common concerns of prescribers whether or not they are allergists for the management of patients with allergies or with a suspected respiratory allergy, while taking into account the French regulatory context.

© 2021 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Abréviations

ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
ALEX	Allergy explorer
CCD	Carbohydrate cross-reactive determinants
CLA	Chemiluminescent assay
ECP	Eosinophil cationic protein
FEIA	Fluoro-enzyme immunoassay
IL	Interleukine
ITA	Immunothérapie allergénique
LTP	Lipid transfer protein
MAST	Multi-allergen screen test
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
NFS	Numération et formule sanguine
SAO	Syndrome d'allergie orale
SFA	Société française d'allergologie
TAP	Test allergeo poly-allergènes
TPC	Test de provocation conjonctival

2. Introduction

La prévalence des allergies respiratoires a augmenté durant les dernières décennies. La rhinite allergique touche actuellement environ un français sur quatre. La prise en charge des allergies respiratoires peut nécessiter le recours aux examens biologiques pour obtenir une preuve en faveur d'un mécanisme allergique IgE-dépendant, identifier l'allergène responsable et proposer le cas échéant des mesures d'éviction ou si indiquée une immunothérapie allergénique (ITA) par voie sublinguale (désensibilisation).

L'évolution des connaissances et des outils diagnostiques in vitro en allergologie, 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 la biologie en allergie. Les premières recommandations HAS concernant les « Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques » ont été publiées en 2005. La Société française d'allergologie (SFA) a décidé de constituer un groupe de travail 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 biologiques d'allergologie, 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 fragmentaires concernant les questions posées. Pour certaines questions, en l'absence de données bibliographiques, les recommandations sont basées sur l'avis du groupe d'experts (accord professionnel). Cette deuxième partie du texte de recommandations comporte 11 questions consacrées aux allergies respiratoires. Compte tenu de l'étendue du sujet, les questions choisies ne sont pas exhaustives.

3. 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 clinique² » (RPC) (cf. partie 1) [1].

La recherche documentaire a été réalisée entre janvier 2017 et juillet 2019 par interrogation des bases de données PubMed, Cochrane Data-Base 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.

Les recommandations ont été rédigées à partir de l'analyse critique de la littérature et gradées (annexe III [1]) :

- 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 d'experts).

Chaque recommandation a fait l'objet d'une cotation selon la méthode Gestion rationalisée des avis de lecture (GraAL) (annexe IV) [1] 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 concernant la question abordée (Cf. annexe II, partie 1 [1]).

² <https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c.1013631>.

4. Recommandations sur les allergies respiratoires

4.1. Quels examens biologiques prescrire lorsque l'on suspecte une allergie respiratoire ?

Texte de la recommandation

Lorsque l'histoire clinique fait suspecter une allergie respiratoire sans pouvoir identifier le facteur déclenchant, la recherche d'IgE spécifiques d'un mélange de pneumallergènes (test d'orientation diagnostique), permet si elle est positive, d'orienter vers le diagnostic d'allergie.

Lorsque l'histoire clinique est évocatrice d'allergie et le facteur déclenchant fortement suspecté, le dosage des IgE spécifiques unitaires permet de confirmer la sensibilisation biologique et rend nécessaire l'adressage du patient vers un allergologue pour une prise en charge thérapeutique adaptée.

Cotation de la recommandation : 8,2 (min. 6, max 9)

4.1.1. Rationnel (données bibliographiques)

Les tests dits « de dépistage » d'allergie respiratoire sont des examens biologiques d'orientation diagnostique vers une cause allergique lorsque l'histoire clinique est évocatrice mais qu'elle ne suffit pas à identifier le facteur déclenchant les symptômes d'allergie. Ce sont des examens de première intention prescrits par les médecins non allergologues à des patients présentant des symptômes évocateurs d'allergie respiratoire (rhino-conjonctivite, asthme). Ils détectent dans le sérum la présence d'IgE spécifiques à l'aide d'un mélange d'allergènes respiratoires courants et donnent des résultats qualitatifs, positifs ou négatifs. Ils sont aussi appelés tests multi-allergéniques de dépistage [2,3].

Un résultat positif confirme la présence d'IgE spécifiques d'allergènes respiratoires dans le sérum et justifie la poursuite des explorations allergologiques, par la réalisation de prick-tests et le dosage orienté des IgE spécifiques unitaires [4,5].

Les études sur les performances diagnostiques de la recherche d'IgE spécifiques à l'aide d'un mélange d'allergènes respiratoires (Phadiatop® ImmunoCAP®, Thermo Fisher), largement répandue, révèlent une sensibilité de 92 % chez l'adulte et 61 % chez l'enfant âgé de plus de 5 ans, en utilisant 0,35 kUA/L comme valeur seuil de positivité [3,6]. La sensibilité du Phadiatop® nourrisson (mélange d'allergènes respiratoires et alimentaires) varie de 38 à 84 % chez les enfants âgés de moins de 5 ans présentant des symptômes évocateurs d'allergie [6,7].

Lorsque le facteur déclenchant des manifestations d'allergie est facilement identifiable, le dosage des IgE spécifiques sériques unitaires confirme la sensibilisation biologique et permet de prendre le cas échéant les premières mesures thérapeutiques ou d'éviction. Pour une prise en charge optimale, le fait d'identifier un produit allergisant ne doit pas retarder l'adressage du patient à l'allergologue afin de rechercher d'éventuelles autres sensibilisations et de proposer une prise en charge thérapeutique adaptée.

4.1.2. Intérêt (bénéfices), biais, insuffisances

Intérêt : la recherche de sensibilisation à l'aide d'un mélange de pneumallergènes est une approche diagnostique logique permettant de suspecter fortement le rôle de l'allergie dans des manifestations respiratoires évocatrices ou compatibles observées. Elle devrait se substituer totalement au dosage des IgE totales parfois prescrites à tort pour rechercher une allergie.

Biais : un test d'orientation diagnostique (de « dépistage ») négatif n'exclut pas formellement une allergie respiratoire car toutes les sources allergéniques respiratoires susceptibles d'être en cause ne sont pas représentées (par exemple, le Phadiatop® ne contient

pas d'allergènes de blatte). C'est alors au clinicien de reprendre l'interrogatoire et d'orienter le patient vers un allergologue afin de poursuivre l'exploration, si l'histoire clinique est très évocatrice d'allergie [7,8].

Parfois, la positivité d'un test d'orientation diagnostique (de dépistage) peut révéler une sensibilisation biologique sans pertinence clinique.

Insuffisances : la recherche de sensibilisation aux pneumallergènes courants peut être négative chez le nourrisson de moins de 12 mois, la sensibilisation étant absente ou trop faible pour être détectée. L'étude de suivi d'une cohorte d'enfants en Allemagne a montré que la sensibilisation aux pneumallergènes débute le plus souvent à partir de l'âge d'un an [9].

4.1.3. Force de la recommandation

Niveau de preuve : faible

Recommandation de grade C

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

Il n'est pas pertinent de prescrire un test multi-allergénique d'orientation (mélange de pneumallergènes) chez le nourrisson âgé de moins de 12 mois, car l'allergie respiratoire est extrêmement rare dans cette tranche d'âge. De même qu'il n'est pas pertinent de prescrire un test multi-allergénique d'orientation (mélange de pneumallergènes) lorsque l'histoire clinique permet d'identifier facilement l'allergène déclenchant les symptômes.

Il est inutile de prescrire un test multi-allergénique d'orientation chez un patient ayant des antécédents d'allergie respiratoire, même en cas d'apparition de nouveaux symptômes. Il est plus pertinent d'adresser le patient à un allergologue en cas de forte présomption clinique d'allergie (Fig. 1).

4.2. Quand prescrire un test de dépistage par recherche d'IgE spécifiques d'un mélange d'allergènes respiratoires ?

Texte de la recommandation

Devant des symptômes évocateurs d'allergie respiratoire IgE-dépendante, sans pouvoir identifier à l'interrogatoire l'allergène responsable, la prescription d'un test de dépistage multi-allergéniques respiratoire en première intention, permet en cas de positivité, d'orienter le patient vers l'allergologue pour identifier la source allergénique en cause (prick-tests, dosages d'IgE spécifiques unitaires) et orienter la prise en charge thérapeutique.

Cotation de la recommandation : 8,3 (min. 3, max 9)

4.2.1. Rationnel (données bibliographiques)

Ces tests dits de dépistage sont basés sur la détection des IgE spécifiques à l'aide d'un mélange de pneumallergènes de composition connue ou non [10,11]. La positivité du test confirme la présence d'IgE spécifiques et justifie un bilan allergologique plus complet avec des prick-tests et si nécessaire dosages d'IgE spécifiques unitaires. Il faut cependant rappeler qu'un test de dépistage positif indique la sensibilisation à un ou plusieurs allergènes du mélange. Un bilan complémentaire est donc nécessaire pour identifier la source allergénique en cause et différencier une simple sensibilisation d'une allergie vraie [12,13]. La pertinence clinique de la sensibilisation détectée nécessite l'expertise d'un allergologue.

4.2.2. Intérêt (bénéfices), biais, insuffisances

Intérêt : un test de « dépistage » positif à l'aide d'un mélange d'allergènes respiratoire indique la sensibilisation à un ou plusieurs

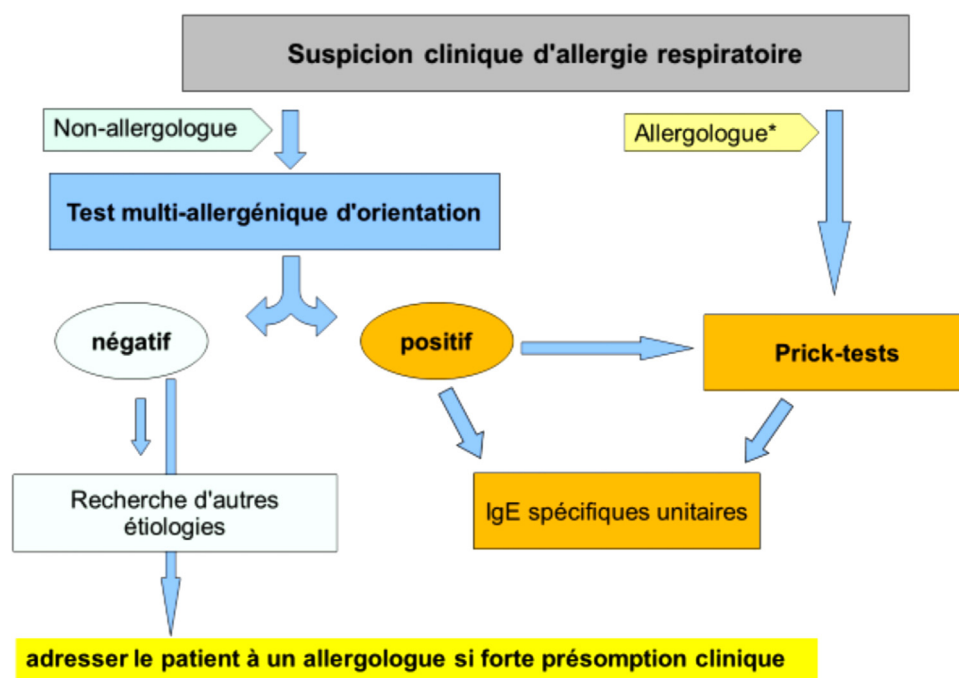


Fig. 1. Algorithme pour la recherche d'allergie respiratoire. (*) désigne l'allergologue spécialiste et tout praticien ayant une compétence en allergologie (sachant pratiquer des tests cutanés).

allergènes ce qui est en faveur d'un terrain atopique sous-jacent [14]. Les résultats sont qualitatifs : positifs ou négatifs. Un ratio peut accompagner le résultat pour indiquer l'intensité de la positivité détectée. Cette information n'est pas communiquée par tous les laboratoires dans leurs comptes rendus.

Pour certains cliniciens non-allergologues, la positivité du test de dépistage est un argument supplémentaire pour proposer au patient un traitement d'épreuve symptomatique. En cas de symptômes atypiques ou de résistance au premier traitement ou lorsque le patient est demandeur d'une immunothérapie allergénique, l'orientation du patient vers un allergologue devient nécessaire.

Biais : un test « de dépistage » négatif n'exclut pas formellement une allergie respiratoire car tous les allergènes respiratoires ne sont pas représentés dans le mélange de pneumallergènes testé [15]. La valeur prédictive positive et négative varie selon le réactif utilisé. En France, les laboratoires ont l'obligation de mentionner le nom de la technique utilisée [16].

Un test de « dépistage » positif peut révéler une sensibilisation biologique sans pertinence clinique.

Insuffisances : l'absence de représentativité de certains allergènes respiratoires parfois plus fréquents selon les endroits dans le mélange de « dépistage » ne permet pas d'exclure formellement une allergie respiratoire. La sensibilité des tests de dépistage est de l'ordre de 85 à 92 % [13,17].

4.2.3. Force de la recommandation

Niveau de preuve : faible
Recommandation de grade C

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

Ces tests sont utiles lorsque le recours d'emblée à l'allergologue est difficile. Il n'est pas pertinent de prescrire des dosages d'IgE spécifiques non ciblés lorsque le test multi-allergénique d'orientation est positif. Les experts ne recommandent pas la prescription systématique d'IgE spécifiques à l'issue d'un tel résultat positif. Ils recommandent d'adresser le patient à un allergologue

lorsque l'allergène déclenchant ne peut être facilement identifié à l'interrogatoire.

4.3. Quand prescrire un test d'identification multi-allergénique (test d'identification d'allergènes multiples séparés sur un même support) ?

Texte de la recommandation

Les tests d'identification multi-allergéniques sur un même support n'ont pas leur place dans une démarche diagnostique précise de l'allergie car ils ont une moindre sensibilité que les dosages unitaires et peuvent s'avérer difficiles à interpréter en cas de réactivités croisées.

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

4.3.1. Rationnel (données bibliographiques)

Les dosages semi-quantitatifs d'IgE spécifiques sont connus sous les noms de *chemiluminescent assay* (CLA), (Eurobio/Ingen), Test Allergo Poly-allergènes (TAP, Eurobio/ingen) et Euroline® (EuroImmune, Perkin Elmer). Ils détectent des IgE spécifiques d'une série d'extraits allergéniques séparés sur un même support. Ils sont susceptibles de donner des résultats faussement positifs à cause des réactivités croisées pneumallergènes-aliments ou de l'interférence des épitopes de groupements glucidiques (*cross carbohydrate reactive determinants* [CCD]) surtout chez les patients polysensibilisés. Le TAP et Euroline® ont tenté de palier à ce biais en incluant une recherche de CCD associée. Leur interprétation nécessite parfois une connaissance approfondie des réactivités croisées selon le contexte clinique du patient [18–20].

Les travaux d'évaluation de la méthode anciennement dénommée Mast CLA (*Multi-allergen screening test*) sont antérieurs aux années 2000 et reposent sur des séries limitées de patients. Dans la nouvelle pipette Mast Optigen (Hitachi Chemical Diagnostics), distribuée en France sous le nom de CLA Optigen® (Eurobio), les

fil de cellulose ont été remplacés par des micro-cupules revêtues d'allergène où se déroulent les réactions avec le sérum du patient dilué. Comparé aux dosages unitaires avec la technique ImmunoCap® (Thermo Fisher Diagnostics), les résultats du Mast Optigen® sont concordants à 61 % pour les allergènes alimentaires et 88 % pour les allergènes respiratoires. Ces résultats correspondent à une concordance globale de 88 % lorsque l'ImmunoCap® est positif et 52 % lorsqu'il est négatif dans une série de 40 patients [21].

La méthode Euroline® (EuroImmun France, Bio-Advance) a fait l'objet d'une évaluation de ses performances par comparaison au dosage unitaire (ImmunoCAP®, Thermo Fisher Diagnostics). L'évaluation a été effectuée chez 101 enfants et 98 adultes souffrant de rhinite allergique saisonnière. La sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 87 % (IC95 % : 84 %–90 %) et 88 % (83 %–93 %) pour les extraits allergéniques, et 99 % (98 %–100 %) et 87 % (83 %–91 %) pour les allergènes moléculaires [22]. Nous n'avons pas retrouvé d'étude concernant le TAP.

L'expression des résultats des tests d'identification multi-allergéniques sur un même support a évolué pour passer d'une expression en classe à des résultats quantitatifs. Cependant, contrairement aux dosages unitaires d'IgE spécifiques, le calibrage à l'aide d'une gamme de points n'est pas effectué pour chaque série de tests. Les résultats de ces tests ne doivent pas être rendus individuellement comme c'est le cas des dosages unitaires d'IgE spécifiques.

4.3.2. Intérêt (bénéfices), biais, insuffisances

Intérêt : les méthodes TAP et Euroline® utilisent un réactif bloquant certains CCD afin d'éviter l'interférence des IgE anti-CCD. Le coût par allergène dosé est faible comparé au dosage unitaire.

Biais : l'interprétation des tests par la méthode (CLA)® peut être délicate due à la présence d'IgE anti-CCD, des fixations non spécifiques en cas d'IgE totales élevées et à des faux positifs par contamination liée à la forte réactivité à un des extraits allergéniques (technique utilisant des fils recouverts d'extraits allergéniques).

La prescription des tests d'identification multi-allergéniques soulève aussi des questions d'ordre éthique en raison de la possible révélation dans les panels mixtes (pneumallergènes + aliments) d'IgE réactivités par réactions croisées à des aliments parfaitement tolérés qui font parfois l'objet d'évictions inutiles [23].

Insuffisances : Ces méthodes peuvent donner des résultats faussement négatifs à cause de leur sensibilité insuffisante pour certains allergènes. Des allergènes différents appartenant à la même famille peuvent être présents dans le test (ex. Euroline® contient du pollen de bouleau, d'aulne ou de noisetier) et d'autres sans importance allergologique majeure (ex. *Acarus siro*) sont présents alors que des allergènes importants (ex. *Blomia tropicalis*) ne le sont pas. Des remarques similaires peuvent être faites au CLA® et au TAP.

4.3.3. Force de la recommandation

Niveau de preuve : faible

Recommandation de grade C

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

Dans le contexte actuel, et avec les progrès dans le domaine des tests biologiques, ces techniques multi-allergéniques ont une place extrêmement limitée (test de dépistage positif et prick-tests non interprétables ou non réalisables) dans la stratégie diagnostique du fait des risques d'erreur pouvant conduire à des attitudes thérapeutiques inadaptées. Nous n'avons pas retrouvé de recommandation internationale suggérant leur utilisation dans la stratégie diagnostique en allergologie.

4.4. Quand prescrire un dosage unitaire d'identification des IgE spécifiques de pneumallergène ?

Texte de la recommandation

Le dosage des IgE spécifiques unitaires d'un pneumallergène aide à l'identification de la source allergénique responsable des symptômes et sa recherche doit être ciblée par le clinicien pour confirmer une sensibilisation mise en évidence par les tests cutanés (prick-tests), ou fortement suspectée à l'interrogatoire, et évaluer son intensité. Le résultat doit toujours être interprété en fonction de l'anamnèse. Leur dosage est également recommandé en cas de discordance entre les données cliniques et les tests cutanés ou si ces derniers ne sont pas réalisables ou s'ils ne sont pas interprétables.

Cotation de la recommandation : 8,9 (min. 8, max 9)

4.4.1. Rationnel (données bibliographiques)

Le dosage d'IgE spécifiques unitaires d'un pneumallergène permet, si nécessaire, de confirmer une sensibilisation mise en évidence par les prick-tests, ou suspectée à l'interrogatoire et d'évaluer l'intensité de la sensibilisation. Il fait partie des outils diagnostiques contribuant à poser l'indication d'une ITA en confrontant leur résultat à l'histoire clinique [24–26].

Les dosages unitaires d'IgE spécifiques sont particulièrement importants à prescrire, en cas d'histoire clinique fortement évocatrice et de prick-tests négatifs, ou non réalisables (extraits allergéniques non disponibles) ou non interprétables (prise d'antihistaminique, dermographisme, eczéma, etc.). Ils sont aussi utiles lorsque les prick-tests révèlent une sensibilisation discordante avec l'histoire clinique.

Le dosage d'IgE spécifiques unitaires ne répond qu'à la question posée par l'allergologue : y a-t-il une IgE réactivité détectable vis-à-vis de cet allergène ? Le dernier mot reste au clinicien, car une négativité n'exclut pas l'allergie, même si celle-ci devient peu probable. À l'inverse, la positivité des IgE spécifiques n'implique pas que l'allergène en cause soit responsable des symptômes. Une prescription et une exploitation adaptées des dosages unitaires et la confrontation de leurs résultats à l'histoire clinique permettent dans la majorité des situations, une bonne prise en charge du patient [24–27].

4.4.2. Intérêt (bénéfices), biais, insuffisances

Intérêt : un grand nombre de pneumallergènes ($n=160$) sont disponibles en routine pour le dosage unitaire : 9 acariens, 46 phanères et protéines animales, 51 pollens d'arbres, 23 pollens de graminées, 31 pollens d'herbacées et 32 mélanges de pneumallergènes. Ces dosages sont particulièrement utiles depuis la disparition de plusieurs extraits allergéniques pour prick-test notamment pour les phanères d'animaux.

Biais : ces dosages peuvent être négatifs, notamment chez le nourrisson car les premières sensibilisations chez les enfants sont principalement d'origine alimentaire. La sensibilisation aux pneumallergènes est souvent absente ou trop faible pour être détectée avant l'âge d'un an. L'étude de suivi d'une cohorte d'enfants en Allemagne a montré que la sensibilisation aux pneumallergènes débute le plus souvent à partir de l'âge d'un an [28].

Un dosage négatif n'exclut pas formellement une allergie respiratoire. Il conviendra de vérifier ultérieurement, à distance, les dosages si la clinique est évocatrice d'allergie respiratoire.

Ces dosages peuvent être faussement positifs par réactivité croisée, lorsque le patient est sensibilisé à un allergène alimentaire croisant (ex. tropomyosine de la crevette et acariens). Dans ce cas

la positivité du dosage peut ne pas expliquer les symptômes du patient.

Insuffisances : la positivité des IgE spécifiques d'un pneumallergène ne donne pas d'information sur l'allergène moléculaire en cause. La valeur ajoutée d'un dosage d'IgE spécifiques de pneumallergène (extrait total) reste modeste lorsque le prick-test est positif au même allergène. Le coût financier du dosage unitaire est élevé comparé au prick-test et à la pertinence de l'information qu'il apporte.

4.4.3. Force de la recommandation

Niveau de preuve : faible
Recommandation de grade C

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

La prescription des IgE spécifiques de pneumallergènes doit se faire en tenant compte du bénéfice pour le patient et du coût. Le prescripteur doit toujours tenir compte de la contribution de ces dosages dans la prise en charge du patient et veiller à éviter toute prescription non contributive du fait de sa redondante ou faible pertinence.

4.5. Quand et comment prescrire des IgE spécifiques d'allergènes moléculaires ?

Texte de la recommandation

Il est utile de prescrire des IgE spécifiques d'allergènes moléculaires, chez un patient dont l'histoire clinique est compatible avec une allergie respiratoire IgE-dépendante, après avoir mis en évidence une sensibilisation à un ou plusieurs pneumallergènes (tests cutanés et/ou IgE spécifiques), pour aider le clinicien à :

- distinguer une sensibilisation spécifique d'une source allergénique d'une réactivité croisée. Certains allergènes moléculaires sont prédictifs d'une sensibilisation primaire ou spécifique ;
- explorer une discordance entre la symptomatologie clinique et la sensibilisation cutanée et/ou sérique à l'extrait allergénique total ;
- disposer d'éléments prédictifs de la sévérité clinique et du pronostic de l'allergie respiratoire ;
- prescrire une immunothérapie allergénique (ITA) en cas de polyréactivité aux pneumallergènes.

Cotation de la recommandation : 8,8 (min. 8, max 9)

4.5.1. Rationnel (données bibliographiques)

4.5.1.1. Distinguer une sensibilisation spécifique d'une source allergénique d'une réactivité croisée. Le dosage d'IgE spécifiques d'allergènes moléculaires considérés comme spécifiques (marqueurs) de sensibilisation à la source allergénique pollinique ou d'origine animale (Tableau 1) est indiquée en cas de polysensibilisation (sérique ou cutanée), si les manifestations cliniques ne permettent pas clairement d'identifier les pollens responsables des symptômes (chevauchement des périodes de pollinisation) [29–31].

Le dosage des IgE spécifiques des allergènes moléculaires du latex d'*Hevea brasiliensis* Hev b 1 et Hev b 3 est indiqué lorsque le clinicien suspecte une allergie aux protéines de latex naturel secondaire à de multiples interventions chirurgicales ou à des sondages itératifs. Le dosage des IgE spécifiques des allergènes moléculaires du latex Hev b 5 et Hev b 6.02 est indiqué lorsque le clinicien

Tableau 1

Allergènes moléculaires marqueurs de sensibilisation primaire et spécifiques d'une famille taxonomique ou d'une source allergénique.

Allergène	Signification clinique
Cup a 1	Marqueur de sensibilisation primaire aux pollens de Cupressacées
Bet v 1	Marqueur de sensibilisation primaire aux pollens de Bétulacées et Fagacées
Ole e 1	Marqueur de sensibilisation primaire aux pollens d'Oléacées
Pla a 1	Marqueur de sensibilisation primaire au pollen de platane
Amb a 1	Marqueur de sensibilisation primaire au pollen d'ambroisie
Art v 1	Marqueur de sensibilisation primaire au pollen d'armoïse
Phl p 1	Marqueurs de sensibilisation primaire aux pollens de graminées
Phl p 5	Marqueur de sensibilisation primaire au pollen de plantain
Pla l 1	Marqueur de sensibilisation primaire au pollen de plantain
Fel d 1	Marqueur de sensibilisation primaire aux phanères du chat
Can f 1, Can f 2, Can f 5*	Marqueurs de sensibilisation primaire aux phanères du chien (* allergène du chien mâle (réaction croisée possible avec le liquide séminal humain)
Equ c 1	Marqueur indirect de sensibilisation primaire aux phanères du cheval
Mus m 1	Marqueur de sensibilisation primaire aux phanères de souris
Bla g 5	Marqueur de sensibilisation primaire à la blatte germanique

Dans les cas où il existe plusieurs allergènes spécifiques, la positivité d'un seul allergène moléculaire est spécifique de la sensibilisation à la source.

suspecte une allergie aux protéines de latex secondaire à une exposition professionnelle ou domestique [29,30]. Le dosage des IgE spécifiques anti-Hev b 6.02 est indiqué en première intention pour élucider une allergie à un aliment potentiellement impliqué dans une allergie croisée avec le latex d'hévéa.

Chez un patient présentant une polysensibilisation, le recours à une biopuce (multiplex) peut permettre d'avoir une vue d'ensemble et d'améliorer plus rapidement le diagnostic allergologique [32]. Si les sensibilisations sériques et/ou cutanées sont peu nombreuses ($n < 15$), le recours au dosage d'IgE spécifiques unitaires est le plus souvent suffisant.

Bet v 1 est un allergène majeur du pollen de bouleau, marqueur de la sensibilisation aux PR-10 polliniques.

Les LTP des pollens d'armoïse (Art v 3) et d'olivier (Ole e 7) sont disponibles actuellement en dosage unitaire lorsqu'une sensibilisation aux LTP polliniques est suspectée. La LTP de pariétaire (Par j 2) ne croise pas avec celle d'autres pollens ou fruits [32].

La sensibilisation aux profilines des pollens de bouleau (Bet v 2) ou de phléole (Phl p 12) est utile à rechercher en cas de polyréactivité aux pollens et à certains fruits et légumes ou en cas d'allergies alimentaires avérées (cucurbitacées, agrumes, kiwi, etc.).

Une sensibilisation aux albumines sériques des différentes sources allergéniques animales est à rechercher en cas de polyréactivité à des extraits allergéniques de mammifères (forte réactivité croisée).

Dans certains cas de polyréactivité biologique sans incidence clinique, le dosage d'IgE spécifiques peut mettre en évidence une réactivité aux groupements glucidiques végétaux appelés *carbohydrate cross-reactive determinants* (CCD).

4.5.1.2. Exploration de discordance(s) entre la clinique et la sensibilisation cutanée et/ou sérique obtenues avec les extraits totaux. Certains allergènes moléculaires sont moins bien représentés dans les extraits allergéniques commercialisés du fait de leur faible concentration ou de leur fragilité au sein de la source allergénique.

Le dosage d'IgE spécifiques d'allergènes moléculaires peut révéler une sensibilisation non mise en évidence par l'utilisation des extraits allergéniques [30,31] :

- Can f 5 : kallitréine prostatique de chien ;
- Der p 23 : peritrophin-like protéine de *Dermatophagoïdes pteronyssinus*.

La sensibilisation à un extrait total d'acariens ou à l'extrait total du latex d'*Hevea b.* peut résulter d'un allergène mineur auquel le patient est sensibilisé sans traduction clinique :

- Der p 10 : allergène mineur de *D. pteronyssinus* dont la sensibilisation peut ne pas se traduire par une allergie respiratoire aux acariens à la différence de Der p 1, Der p 2 et Der p 23 (allergènes majeurs de *D. pteronyssinus*) ce d'autant que l'IgE réactivité à Der p 10 peut être liée à une sensibilisation à la trompopyosine d'autres espèces (blattes, crustacés, Anisakis) [33] ;
- Hev b 8 : profiline d'*Hevea brasiliensis* [29,30] qui croise avec d'autres profilines polliniques (Phl p 12, Bet v 2, etc.) ou alimentaires.

4.5.1.3. Recherche d'éléments prédictifs de la sévérité clinique et du pronostic. L'étude du profil moléculaire sérique d'une source allergénique peut mettre en évidence une sensibilisation à un allergène moléculaire prédictif d'une sévérité clinique de l'allergie respiratoire. Par ailleurs, les études de cohorte de naissances ont montré qu'une polysensibilisation moléculaire à une source allergénique est prédictive de manifestations cliniques plus sévères, notamment de l'asthme. C'est le cas des allergènes suivants :

- chat : la sensibilisation à Fel d 1 est prédictive d'asthme [34] ;
- acariens domestiques : une co-sensibilisation Der p 1 et Der p 2 dès le plus jeune âge augmente le risque d'asthme à l'âge adulte [34,35] ;
- pollen de graminées : plus le profil de sensibilisation est précoce et intense dans l'enfance, plus le risque allergique est important [34] ;
- *Aspergillus fumigatus* : la positivité des IgE anti-Asp f 2, Asp f 4 et Asp f 6 est plus souvent retrouvée au cours d'une aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) et la positivité des IgE anti-Asp f 1 et Asp f 2 est plus typique d'une rhinite et/ou un asthme allergique à *A. fumigatus* [29,30,36]. Cependant, des études multicentriques à grande échelle manquent pour valider ces données [30].

4.5.1.4. Aide à la prescription d'ITA en cas de polyréactivité aux pneumallergènes. Si la symptomatologie clinique et la sensibilisation aux extraits allergéniques ne permettent pas au clinicien de choisir la composition de l'extrait allergénique pour l'ITA, ou s'il est confronté à un échec de celle-ci, il peut recourir au dosage d'IgE spécifiques d'allergènes moléculaires (cf. item 1 de la question) [29-31].

4.5.2. Intérêt (bénéfices), biais, insuffisances

Intérêt : l'établissement d'un profil de sensibilisation moléculaire sérique en allergie respiratoire est principalement intéressant en cas de polyréactivité quand la symptomatologie clinique et l'étude des sensibilisations aux extraits allergéniques totaux (biologiques ou cutanées) ne permettent pas d'établir un diagnostic précis et/ou de guider le clinicien pour mettre en place une ITA.

Biais : pour certaines sources allergéniques contenant plusieurs allergènes moléculaires majeurs (acariens, graminées, platane) l'omission d'un dosage, ou la non-disponibilité de certains d'entre eux en dosage unitaire peut constituer un biais diagnostique. Les

allergènes moléculaires naturels étant glycosylés, la présence d'IgE anti-CCD peut entraîner un résultat faussement positif.

Insuffisances : tous les allergènes moléculaires spécifiques de sources allergéniques ne sont pas disponibles pour le diagnostic in vitro, ou disponibles uniquement sur une biopuce type multiplex, il faut donc parfois recourir à ce type d'examen pour étayer le diagnostic.

4.5.3. Force de la recommandation

Niveau de preuve : faible

Recommandation de grade C

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

Selon certains experts de ce groupe de travail, l'interprétation des dosages d'IgE spécifiques d'allergènes moléculaires nécessite la connaissance des IgE spécifiques de l'extrait allergénique correspondant, car l'extrait est représentatif de l'ensemble des molécules allergéniques potentiellement impliquées, ce qui permet de mieux apprécier la part de chaque allergène moléculaire dans la réactivité à la source correspondante. Pour ces raisons, certains experts considèrent qu'il ne faudrait pas prescrire d'IgE spécifiques d'allergènes moléculaires en première intention. Les experts attirent l'attention sur le fait que la somme des IgE réactivités aux allergènes moléculaires provenant de la même source allergénique, n'est pas égale à l'IgE réactivité à l'allergène source (extrait total).

4.6. Y a-t-il un intérêt à doser des IgE spécifiques d'extraits allergéniques respiratoires ayant une forte communauté antigénique (ex. acariens *D. pteronyssinus* et *D. farinae*, pollens de graminées...)?

Texte de la recommandation

Il n'est pas recommandé de doser plusieurs IgE spécifiques de pneumallergènes ayant une forte communauté antigénique.

Cotation de la recommandation : 8,8 (min. 8, max 9)

4.6.1. Rationnel (données bibliographiques)

Allergie aux acariens : en France métropolitaine, *D. pteronyssinus* et *farinae* sont les deux espèces les plus présentes et les plus fréquemment responsables de rhinite allergique et d'asthme. Bien qu'il n'existe aucune recommandation pour n'en doser qu'un seul, il ne semble pas utile de les doser simultanément car il existe une forte réactivité croisée entre les deux espèces. Cependant, dans les zones tropicales, *B. tropicalis* est l'espèce la plus fréquente qui cohabite avec les acariens du genre *Dermatophagoïdes*, mais qui a peu de réactivité croisée avec les acariens du genre *Dermatophagoïdes*. Il est utile de rechercher la sensibilisation à cette espèce [37,38].

Pollinose aux graminées : il existe plus de 2000 espèces de graminées à forte communauté antigénique. En France métropolitaine, la recherche d'une sensibilisation biologique vis-à-vis de l'extrait allergénique du pollen d'une seule espèce suffit : phléole ou dactyle pelotonné. Il n'y a pas lieu de doser plusieurs IgE spécifiques de pollen de graminées [39-42]. Par contre, dans certains départements d'Outre-mer, il y a les graminées tropicales (herbe de Bahia, herbe de la Pampa) dont les pollens ont des spécificités allergéniques particulières nécessitant la recherche d'IgE spécifiques contre ces espèces.

Pollinose aux bétulacées : il est important de rechercher la sensibilisation au pollen de bouleau qui exprime fortement l'allergène

majeur Bet v 1 et qui a la plus forte IgE réactivité chez les allergiques aux pollens d'arbres de la famille des Bétulacées. Il n'est pas utile de doser les IgE spécifiques des autres arbres de la famille des Bétulacées comme l'aulne et le noisetier.

Pollinose aux cupressacées : la composition moléculaire des extraits de pollens de Cupressacées utilisés pour le diagnostic in vitro peut être variable. Il est important de rechercher la sensibilisation au pollen de genévrier, car il est le plus riche en allergène majeur (pectate lyase) reconnue par 70 % des allergiques aux cupressacées [43–46].

4.6.2. Intérêt (bénéfices), biais, insuffisances

Intérêt : bien que les similitudes entre les pollens de graminées soient très fortes, certaines espèces ont une faible réactivité croisée et la sensibilisation mérite dans ce cas d'être recherchée spécifiquement. C'est le cas notamment du chiendent (*Cynodon dactylon*) (g2), de l'herbe de Bahia (*Paspalum notatum*) (g17) appartenant à la famille des Chloridoides dont les allergènes du groupe 5 sont peu ou pas exprimés [47].

L'herbe de la Pampa (*Cortaderia selloana*) est une espèce de graminées allergisante dont les allergènes n'ont pas été bien étudiés, pour laquelle le dosage des IgE spécifiques n'est pas disponible.

Pour l'acarien *B. tropicalis*, le dosage de l'allergène majeur est disponible (sur biopuce uniquement), ce qui permet de vérifier s'il y a une sensibilisation à cet acarien lorsque les prick-tests sont simultanément positifs à d'autres acariens.

Biais : le dosage simultané d'IgE spécifiques de pneumallergènes appartenant à la même famille risque d'aboutir à des interprétations erronées sur la sensibilisation du patient. Les IgE réactivités mesurées dépendent du niveau d'exposition à l'allergène mais aussi des réactions croisées avec l'allergène primo-sensibilisant.

Insuffisances : compte tenu du contexte réglementaire français limitant la prescription des IgE spécifiques à 5 dosages, prescrire des dosages d'IgE spécifiques de pneumallergènes présentant de fortes similitudes peut faire perdre la possibilité de prescrire un dosage plus pertinent pour la prise en charge du patient polysensibilisé.

4.6.3. Force de la recommandation

Niveau de preuve : moyen
Recommandation de grade B

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

La prescription de plusieurs dosages d'IgE spécifiques de pneumallergènes ayant une forte homologie du fait de leur proximité taxonomique n'est pas justifiée car non pertinente et peu contributive à la prise en charge du patient.

4.7. Y a-t-il un intérêt à doser les IgE spécifiques de plusieurs allergènes moléculaires appartenant à la même famille moléculaire ?

Texte de la recommandation

Il n'y a pas d'intérêt diagnostique en allergie respiratoire, à doser les IgE spécifiques de plusieurs allergènes appartenant à la même famille moléculaire comme les PR-10, les profilines et les polcalcines dont les structures sont très proches, les tropomyosines et les albumines animales, sauf pour les *lipid transfer proteins* (LTP) et les lipocalines qui peuvent différer selon la famille taxonomique.

Cotation de la recommandation : 8,8 (min. 8, max 9)

4.7.1. Rationnel (données bibliographiques)

Une réactivité croisée s'observe entre :

- des molécules allergéniques d'espèces taxonomiquement très proches comme au sein des pollens de graminées, ou des bétulacées, ou des acariens domestiques [48,49] ;
- des molécules phylogénétiquement très conservées, appartenant à la même famille de protéines aux fonctions similaires, chez des espèces appartenant à des familles taxonomiques éloignées [48,49].

La réactivité croisée entre ces protéines allergéniques dépend du degré d'homologie d'acides aminés et de structure moléculaire. Plus les séquences d'acides aminés sont similaires et plus l'homologie spatiale est forte (surtout pour les protéines linéaires). La réactivité croisée se manifeste quand une homologie est suffisante. Elle peut concerner un seul épitope contre lequel un patient peut avoir synthétisé des IgE ou sélectionné un clone de lymphocytes T. Le seuil d'homologie accepté actuellement pour avoir une réactivité croisée est de 40 % [49].

4.7.1.1. Les PR-10. Les PR-10 sont présentes dans certains fruits, légumes, fruits à coque et pollens. La proximité taxonomique est responsable d'une réactivité croisée entre les PR-10 du fait des homologies de séquences et de structure, même s'il existe des différences épitopiques entre les PR-10 de familles taxonomiques différentes. Il n'est donc pas utile de doser les IgE spécifiques de plusieurs PR-10 [49].

4.7.1.2. Les profilines. Les profilines sont présentes dans les aliments d'origine végétale, le latex d'hévéa, les pollens. Ce sont des panallergènes végétaux possédant plus de 75 % d'homologie de séquence, avec un haut niveau de réactivité croisée inter-espèces. Il est donc inutile de doser les IgE spécifiques de plusieurs profilines [49–51].

4.7.1.3. Les polcalcines. Les polcalcines sont présentes dans les pollens et non décrites dans les fruits. Il y a une homologie de 77 % entre Bet v 4 (bouleau) et Phl p 7 (phléole) entraînant une forte réactivité croisée. Phl p 7 est la polcalcine la plus reconnue. Il n'apparaît donc pas nécessaire de doser les IgE spécifiques de plusieurs polcalcines [49,52,53].

4.7.1.4. Les LTP. Les LTP sont présentes dans les pollens et les aliments. Il existe une forte homologie entre les LTP des fruits de la famille des Rosacées (environ 90 % d'homologie de séquence), et donc une forte réactivité croisée entre elles. Le dosage des IgE spécifiques de Pru p 3 est suffisant.

Pour les autres LTP alimentaires et les LTP polliniques il y a moins de 35 % d'homologie de séquence, et donc moins de réactivité croisée. Par exemple, Par j 2 (LTP du pollen de pariétaire) et Ole e 7 (LTP du pollen d'olivier) n'ont pas de réactivité croisée avec les autres LTP (< 30 % homologie de séquence), alors que Les LTP d'armoise (Art v 3) et de platane (Pla a 3) croisent avec des aliments d'origine végétale. Dans ce cas, l'exploration d'une allergie supposée liée à une LTP nécessite le dosage des IgE spécifiques de la LTP de la source allergénique considérée ou en son absence des IgE spécifiques de la LTP de la source allergénique taxonomiquement la plus proche [49,54,55].

4.7.1.5. Les albumines sériques. Les albumines sériques de mammifères présentent 75 à 80 % d'homologie ce qui entraîne une forte réactivité croisée entre elles. Il n'apparaît donc pas nécessaire de doser les IgE spécifiques de sérums albumines de plusieurs espèces [49,56].

4.7.1.6. Les tropomyosines. Les tropomyosines sont des allergènes majeurs des invertébrés comestibles (crustacés), et des allergènes mineurs des acariens de la poussière domestique. Elles sont impliquées dans des allergies alimentaires potentiellement sévères, dans l'allergie au poisson parasité par *Anisakis* et dans des réactions croisées acariens-invertébrés. Il n'apparaît donc pas nécessaire de doser les IgE spécifiques de plusieurs tropomyosines [49].

4.7.1.7. Les lipocalines. Les lipocalines sont des protéines ubiquitaires chez tous les mammifères présentant peu d'homologies de séquences entre elles (20 à 30 %), excepté Equ c 1, Fel d 4 et Can f 6 qui partagent une homologie de 67 %, responsable de réactions croisées [49,56].

4.7.2. Bénéfices, biais, insuffisances

Intérêt : l'exploration d'une allergie supposée liée à une sensibilisation aux LTP nécessite le dosage des IgE spécifiques de la LTP de la source allergénique considérée ou en son absence des IgE spécifiques de la LTP de la source allergénique taxonomiquement la plus proche.

L'exploration d'une allergie supposée liée à une lipocaline nécessite le dosage des IgE spécifiques de la lipocaline de la source allergénique considérée. Le dosage d'IgE spécifiques de plusieurs lipocalines peut être utile.

Biais : la positivité des dosages à plusieurs allergènes moléculaires appartenant à la même famille moléculaire n'est pas forcément associée à une réactivité clinique du patient à ces allergènes.

Insuffisances : pour certaines familles moléculaires, le nombre d'allergènes disponibles en dosage unitaire est faible.

4.7.3. Force de la recommandation

Niveau de preuve : faible

Recommandation de grade C

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

La prescription de plusieurs dosages d'IgE spécifiques d'allergènes moléculaires ayant une forte homologie du fait de leur appartenance à la même famille moléculaire n'est dans la plupart des situations pas justifiée car non pertinente et peu contributive à la prise en charge du patient.

4.8. Faut-il prescrire des IgE spécifiques avant la réalisation d'une immunothérapie allergénique (ITA) ?

4.8.1. Rationnel (données bibliographiques)

L'ITA est un traitement de seconde intention indiqué chez des patients présentant des symptômes de rhinite, avec ou sans conjonctivite insuffisamment contrôlés par les traitements symptomatiques ou altérant la qualité de vie ainsi que dans l'asthme allergique [57,58]. Les symptômes d'allergie respiratoire doivent être liés à l'exposition à l'allergène. Selon les libellés des autorisations de mise sur le marché (AMM), la présence d'une sensibilisation IgE-médiée doit être confirmée par un prick-test positif à l'allergène ou le dosage des IgE spécifiques de cet allergène (cf. indications des produits pharmaceutiques d'ITA : RCP Oralair³, RCP Grazax⁴ et Acarizax⁵).

Le dosage des IgE spécifiques représente un biomarqueur utile pour l'identification des patients chez lesquels l'ITA est indiquée et qui sont susceptibles de répondre au traitement, d'une part, et

Texte de la recommandation

Il n'est pas indispensable de doser systématiquement les IgE spécifiques avant la prescription d'une immunothérapie allergénique (ITA) si la sensibilisation au pneumallergène a été confirmée par un prick-test et si elle est concordante avec l'histoire clinique, sauf dans les situations suivantes :

- en cas de discordance entre les manifestations cliniques et les résultats des prick-tests ;
- dans les cas où les prick-tests ne sont pas interprétables ;
- en cas de polyréactivité (prick-tests positifs à plusieurs allergènes respiratoires) ;
- risque de fausse positivité du prick-test par réaction croisée.

Le dosage d'IgE spécifiques d'allergène moléculaire représente dans ces situations une aide dans la décision d'une ITA en recherchant la réactivité aux allergènes spécifiques marqueurs de sensibilisation primaire respiratoire.

Cotation de la recommandation : 8,3 (min. 6, max 9)

également dans l'identification de marqueurs de sévérité des manifestations cliniques pendant la période pollinique [59,60]. Dans certaines études, ils apparaissent mieux corrélés avec l'histoire clinique que les prick-tests.

Le dosage des IgE spécifiques est indiqué en cas de discordance entre les manifestations cliniques et les résultats des prick-tests ou dans les cas où ces derniers ne sont pas interprétables ou réalisables.

La disponibilité d'allergènes moléculaires peut aider à poser l'indication de l'ITA en mettant en évidence la sensibilisation IgE à des allergènes moléculaires représentatifs de certaines familles taxonomiques ou espèces (Fig. 2).

Pour les pollens de graminées, il est recommandé de doser si besoin, les IgE spécifiques des allergènes du groupe 1 (Phl p 1) et du groupe 5 (Phl p 5) qui sont des marqueurs précoces et spécifiques de la sensibilisation. S'ils ne sont pas détectables, une sensibilisation à Phl p 2 ou Phl p 11 peut être recherchée pour affirmer la sensibilisation et proposer une ITA aux pollens de graminées [61,62]. Les IgE spécifiques de Phl p 12, et Phl p 7 et Phl p 4 sont des marqueurs de progression de la maladie lorsque Phl p 1 et/ou 5 sont positifs et peuvent être un argument pour proposer rapidement une ITA [63]. La positivité de Phl p 4, Phl p 7 ou Phl p 12 en l'absence de sensibilisation à Phl p 1 et/ou Phl p 5 indique une réactivité croisée liée à la sensibilisation primaire à un autre pollen [61]. L'ITA au pollen de graminées n'est pas indiquée dans ce cas.

Dans l'allergie aux herbacées, l'ITA est recommandée lorsqu'il y a une concordance entre les symptômes et une IgE réactivité aux allergènes considérés comme des marqueurs primaires de sensibilisation : Amb a 1 pour l'ambrosie, Art v 1 pour l'armoise, Par j 2 pour la pariétaire et Pla l 1 pour le plantain [64]. Il faut se méfier des réactivités croisées possibles entre Amb a 1 de l'ambrosie et Art v 6 de l'armoise, ainsi que de Art v 1 de l'armoise avec Amb a 4 de l'ambrosie qui peuvent s'observer en cas de prick-tests positifs à ces deux pollens. La fréquence de positivité de ces allergènes mineurs est faible (Tableau 2) et la décision d'une ITA reste guidée par l'IgE réactivité à l'allergène majeur et la clinique.

Dans l'allergie aux pollens d'arbres, l'ITA est recommandée s'il y a des symptômes gênants concordants avec une IgE réactivité aux allergènes majeurs marqueurs d'une sensibilisation primaire : Cup a 1 pour la famille des Cupressacées, Ole e 1 pour la famille des Oléacées, Bet v 1 pour l'ordre des Fagales et Pla a 1 pour le platane [65].

L'allergie aux acariens domestiques (*D. pteronyssinus*, *D. farinae* ou *B. tropicalis*) est habituellement bien définie par les prick-tests. La présence d'IgE spécifiques de Der p 1 et Der p 2 est une bonne

³ <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0285889.htm>.

⁴ <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0242476.htm>.

⁵ <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0280816.htm>.

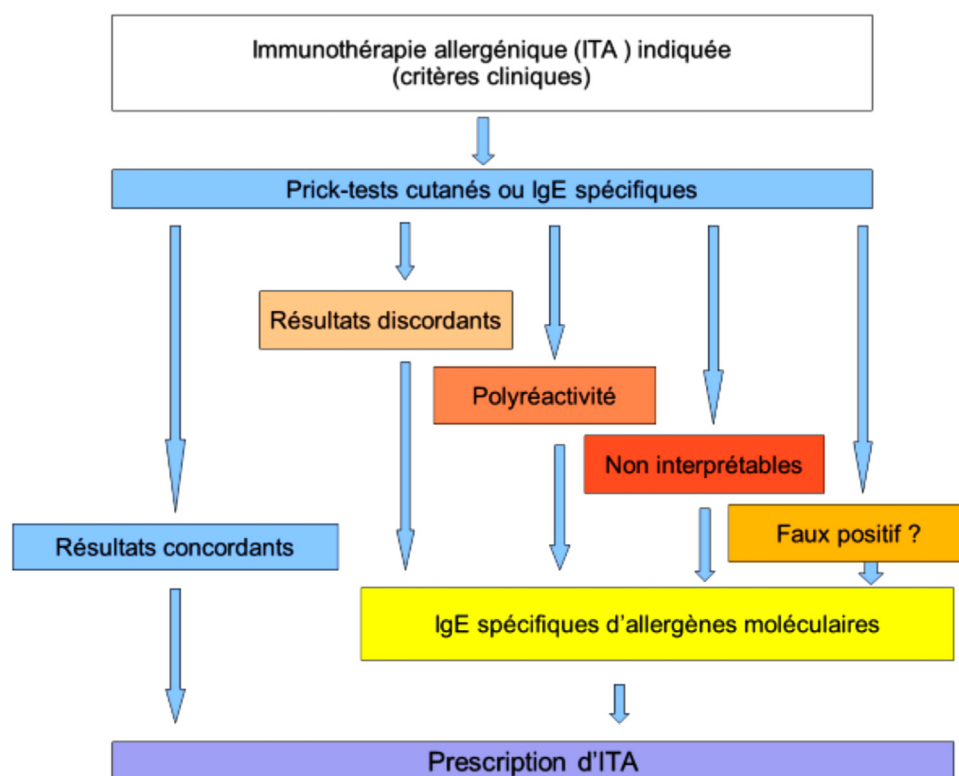


Fig. 2. Intérêt des IgE spécifiques d'allergènes moléculaires pour la prescription d'immunothérapie allergénique (ITA).

Tableau 2

Allergènes moléculaires représentatifs de familles taxonomiques et marqueurs de sensibilisation primaire [5].

Allergènes	Signification clinique : marqueur(s) de la sensibilisation primaire au(x)	Allergènes homologues et leurs pourcentages de reconnaissance	
Phl p 1 et Phl p 5	Pollens de graminées, reconnu par 90 % des allergiques aux graminées	Cun d 1 : chiendent Pas n 1 : paspale Sor h 1 : sorgho Art v 6 : armoise	88 % 88 % 76 % 26 %
Amb a 1	Pollen d'ambroisie, reconnu par > 95 % des allergiques à l'ambroisie	Amb a 4 : ambroisie	20 %
Art v 1	Pollen d'armoise, reconnu par 95 % des allergiques à l'armoise	Aucun	–
Par j 2	Pollen de pariétaire, reconnu par 82 % des patients allergiques à la pariétaire	Aucun	–
Pla l 1	Pollen de plantain, reconnu par 86 % des allergiques au plantain	Aucun	–
Bet v 1	Pollens de bétulacées et fagacées, reconnu par 95 % des allergiques au bouleau	Aln g 1 : aulne Cor a 1 : noisetier Car b 1 : charme Cas a 1 : châtaignier Que a 1 : chêne Fag s 1 : hêtre Cup s 1 : cyprès vert Jun a 1 : genévrier Cry j 1 : cèdre du Japon Fra e 1 : frêne Lig v 1 : troène Syr v 1 : lilas Pla or 1 : platane oriental	100 % 100 % 100 % – 64 % – – 100 % > 90 % 87 % 58 % 90 % 16 %
Cup a 1	Pollens de cupressacées, reconnu par 100 % des allergiques au cyprès	Der f 1 : <i>D. farinae</i>	–
Ole e 1	Pollens d'Oléacées, reconnu par 90 % des allergiques à l'olivier	Blo t 1 : <i>B. tropicalis</i> Der f 2 : <i>D. farinae</i> Blo t 2 : <i>B. tropicalis</i> Der p 5 : <i>D. pteronyssinus</i>	– – – –
Pla a 1	Pollen de platane, reconnu par 88 % des allergiques au platane	Aucun	–
Der p 1	Acariens domestiques, reconnu par 85 % des allergiques aux acariens (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>)	Fel d 7 : chat	38 %
Der p 2	Acariens domestiques, reconnu par 90 % des allergiques aux acariens (<i>D. pteronyssinus</i>)	Aucun	–
Blo t 5, Blo t 12	Acariens domestiques des régions chaudes et humides (<i>Blomia tropicalis</i>)	Aucun	–
Fel d 1	Phanères de chat, reconnu par environ 80 % des allergiques au chat	Aucun	–
Can f 1	Phanères de chien, reconnu par environ 65 % des allergiques au chien	Aucun	–
Alt a 1	Moississures <i>Alternaria alternata</i>	Aucun	–

En gras : les allergènes moléculaires disponibles en dosage unitaire.

indication de l'ITA alors que la présence isolée d'IgE spécifiques pour Der p 10 ne représente pas une indication à l'ITA car sa responsabilité dans les symptômes respiratoires n'est pas démontrée [66]. Lorsque seules les IgE anti-Der p 10 sont positives, il s'agit le plus souvent d'une réaction croisée par sensibilisation à la tropomyosine d'une autre source (crevette, blatte, Anisakis). La monosensibilisation à Der p 23 est rare et pose la question de l'efficacité de l'ITA chez ces patients [67].

Dans l'allergie aux phanères d'animaux (chat, chien), les réactions croisées sont fréquentes et de ce fait l'identification des allergènes sources est indispensable pour distinguer les co-sensibilisations des réactivités croisées (sérum albumine, lipocaline) [68].

Pour confirmer la sensibilisation à *Alternaria alternata*, la positivité des IgE spécifiques de l'allergène majeur Alt a 1 est un marqueur de primo-sensibilisation à cette moisissure [69].

4.8.2. Intérêt (bénéfices), biais, insuffisances

Intérêt : La recherche de sensibilisation à l'aide d'allergènes moléculaires majeurs spécifiques de certaines familles taxonomiques est plus informative que le dosage des IgE spécifiques de l'extrait total de pneumallergène lorsque se discute la mise en route d'une ITA.

Biais : Dans de rares cas, la mise en route d'une ITA sur la base de la positivité du prick test et de l'histoire clinique comporte le risque d'engager le patient dans un traitement long et coûteux en cas de test cutané faussement positif (erreur humaine, contamination ou réactivité croisée). C'est pourquoi, la positivité des IgE spécifiques apporte un argument complémentaire au diagnostic et tout particulièrement les IgE spécifiques d'allergènes moléculaires spécifiques de famille taxonomique ou d'espèce.

Insuffisances : Certains de ces marqueurs moléculaires ne sont pas encore disponibles en routine (Pla a 2, Blo t 12), ou le sont uniquement dans des biopuces (Blo t 5), ce qui en limite l'accès pour des raisons de coût/bénéfice.

4.8.3. Force de la recommandation

Niveau de preuve : faible

Recommandation de grade : C

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

Le dosage d'IgE spécifiques d'allergène moléculaire apporte une aide dans la décision de prescription d'ITA en recherchant la réactivité aux allergènes spécifiques marqueurs de sensibilisation primaire dans les situations décrites sur la Fig. 2.

4.9. Comment sélectionner les dosages d'IgE spécifiques d'allergènes moléculaires les plus pertinents chez un patient présentant une polyréactivité cutanée ou biologique (tests cutanés ou IgE spécifiques positifs à plusieurs extraits de pneumallergènes) ?

Texte de la recommandation

Chez un patient présentant une polyréactivité (tests cutanés ou IgE spécifiques positifs à plusieurs extraits de pneumallergènes), il convient de doser des IgE spécifiques d'allergènes moléculaires spécifiques de familles taxonomiques ou d'espèces, afin de confirmer la sensibilisation primaire à cette source allergénique.

Cotation de la recommandation : 8,8 (min. 8, max 9)

4.9.1. Rationnel (données bibliographiques)

4.9.1.1. Pollens. Le dosage d'allergènes moléculaires majeurs considérés comme marqueurs de sensibilisation à la source allergénique pollinique correspondante (Tableau 2, voir question n° 8) est indiqué en cas de polyréactivité cutanée et/ou biologique, si les manifestations cliniques ne permettent pas clairement d'identifier les pollens responsables des symptômes (chevauchement des périodes de pollinisation) [70-73].

- Spores de moisissures. Les moisissures sont des organismes eucaryotes, classés selon la structure du thalle. L'allergie respiratoire aux spores de moisissures est rarement limitée à une espèce. Il existe une réactivité croisée forte entre certaines moisissures.

Alternaria alternata est ubiquitaire, et sensibilise 20 à 30 % des asthmatiques adultes [74]. Alt a 1 est l'allergène majeur et spécifique d'une sensibilisation aux spores d'*A. alternata*.

Aspergillus fumigatus est ubiquitaire. Asp f 1, et Asp f 2 sont des allergènes majeurs et spécifiques. Asp f 3, 4, 6 sont mineurs et Asp f 3 a une réactivité croisée avec d'autres moisissures comme *Alternaria*.

En raison de la présence de nombreux allergènes mineurs dans *Alternaria* et *Aspergillus*, il a des réactions croisées fréquentes avec les moisissures *Penicillium* sp et *Cladosporium herbarum* [75].

- Acariens domestiques. Der p 1, 2 et 23 sont des allergènes majeurs et spécifiques de la sensibilisation aux acariens domestiques (*D. pteronyssinus*), mais avec une forte réactivité croisée avec les allergènes homologues de *D. farinae*.

- Phanères d'animaux. Le dosage d'allergènes moléculaires majeurs, considérés comme marqueurs de sensibilisation à la source allergénique animale correspondante, est indiqué en cas de polyréactivité cutanée ou biologique, si les manifestations cliniques ne permettent pas clairement d'identifier la source allergénique responsable des symptômes. Fel d 1 est un marqueur de sensibilisation au chat, Can f 1, Can f 2 et Can f 5 sont des marqueurs de sensibilisation au chien, Equ c 1, est une lipocaline, marqueur de sensibilisation au cheval [76].

En l'absence de sensibilisation biologique à l'allergène moléculaire majeur et/ou spécifique, il convient de rechercher l'existence d'un panallergène responsable de la polyréactivité cutanée et/ou biologique observée.

- Panallergènes polliniques. Les profilines et les polcalcines sont deux familles de panallergènes les plus fréquemment en cause dans les polyréactivités polliniques. Le dosage d'IgE spécifiques des LTP polliniques : Ole e 7, du pollen d'olivier et Art v 3, du pollen d'armoise sont indiqués lorsqu'une sensibilisation aux LTP polliniques est suspectée. La présence d'IgE spécifiques de Par j 2 (LTP) est un marqueur de sensibilisation au pollen de pariétaire, qui n'a pas de réactivité croisée avec les autres LTP [70-73,77].

Panallergènes des phanères d'animaux

La recherche d'une réactivité croisée par sensibilisation aux albumines sériques des différentes sources allergéniques animales est indiquée en cas de polyréactivité aux extraits totaux (forte réactivité croisée) : Fel d 2 (chat) et Can f 3 (chien).

Les lipocalines sont des protéines ubiquitaires chez tous les mammifères. En cas d'IgE réactivité simultanée des extraits allergéniques de phanères de chat, chien et cheval, il convient de rechercher une réactivité croisée par le dosage d'IgE spécifiques de Equ c 1 (cheval), Fel d 4 (chat) et Can f 6 (chien) [70-73,76].

- Groupements glucidiques croissants. La présence d'IgE spécifiques des groupements glucidiques CCD peut-être responsable de poly-réactivité vis-à-vis des extraits allergéniques respiratoires chez 10 à 20 % des patients. Il est nécessaire dans ce cas de rechercher la présence d'IgE anti-CCD [78,79].

4.9.2. Intérêt (bénéfices), biais, insuffisances

Intérêt : la pertinence du choix de l'allergène moléculaire contribue à l'efficacité diagnostique. Les allergènes moléculaires des pneumallergènes les plus courants sont maintenant disponibles en dosages unitaires.

Biais : il est nécessaire de veiller à ne pas prescrire de dosage redondant ou non pertinent pour éviter tout surcoût inutile non contributif à la prise en charge du patient. Les allergènes moléculaires naturels sont susceptibles de donner un résultat faussement positif chez les patients ayant des IgE anti-CCD.

Insuffisances : les allergènes moléculaires de certains pneumallergènes (blattes, souris/rat, lapin, pollens de Pinacées, Salicacées, certaines moisissures *Cladosporium*, etc.) ne sont pas disponibles en dosages unitaires.

4.9.3. Force de la recommandation

Niveau de preuve : faible

Recommandation de grade : C

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

Pour les patients présentant une polyréactivité importante nécessitant de doser 15 allergènes moléculaires ou davantage, le recours à une biopuce peut être considéré sur la base d'un meilleur rapport coût-efficacité. Mais, la non prise en charge du remboursement de ce type de dosage d'IgE spécifiques (biopuces) par l'Assurance maladie rend difficile la mise en application de cette recommandation en pratique de routine.

4.10. Faut-il doser les IgE spécifiques dans le suivi d'une immunothérapie allergénique ?

Texte de la recommandation

Il n'est pas recommandé de doser les IgE spécifiques dans le suivi d'une immunothérapie allergénique (ITA) aux pneumallergènes.

Cotation de la recommandation : 8,9 (min. 8, max 9)

4.10.1. Rationnel (données bibliographiques)

Lors d'une ITA aux pneumallergènes, la concentration sérique des IgE spécifiques augmente durant les premiers mois du traitement puis décroît [80,81]. Cependant, il n'est pas recommandé de suivre l'évolution des IgE spécifiques de l'extrait allergénique pour lequel le patient est traité par ITA car la quantité d'IgE spécifiques circulantes n'est pas corrélée à la clinique.

Les recommandations internationales pour le suivi de l'efficacité d'ITA sont essentiellement fondées sur l'amélioration clinique [82,83].

4.10.2. Intérêt (bénéfices), biais, insuffisances

Intérêt : le dosage des IgE spécifiques au cours de l'ITA peut être utile dans le cadre de la recherche clinique. Des études sont en cours pour évaluer l'intérêt de suivre une ITA par l'association : du rapport IgE spécifiques/IgE totales, rapport IgG4/IgE spécifiques ou le test d'activation des basophiles [80–84].

Biais : le dosage des IgE spécifiques au cours de l'ITA risque de donner au médecin et au patient des informations contradictoire par rapport à l'évolution clinique qui risquent d'avoir des conséquences délétères sur la poursuite du traitement.

Insuffisances : bien que les consensus internationaux sur l'ITA ne recommandent pas de doser les IgE spécifiques pour le suivi

d'une ITA, ils reconnaissent qu'il est nécessaire de trouver des biomarqueurs pour sélectionner les éventuels répondeurs et évaluer de façon objective l'efficacité de l'ITA. Le dosage des IgE spécifiques seul n'est pas un biomarqueur suffisant pour évaluer l'efficacité de l'ITA.

4.10.3. Force de la recommandation

Niveau de preuve : faible

Recommandation de grade C

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

Le dosage des IgE spécifiques seul n'est pas un biomarqueur suffisant pour évaluer l'efficacité de l'ITA, car l'amélioration clinique n'est pas corrélée aux IgE spécifiques sériques.

4.11. Comment détecter une allergie conjonctivale lorsque les tests cutanés et tests sériques sont négatifs ?

Texte de la recommandation

Le dosage des IgE totales lacrymales n'est pas recommandé en première intention en raison de l'efficacité diagnostique insuffisante de cet examen. Cependant, la détection d'IgE totales lacrymales apporte un élément diagnostique en faveur d'une allergie conjonctivale lorsque le test de provocation conjonctivale à l'extrait allergénique n'est pas réalisable ou interprétable et l'histoire clinique évocatrice d'allergie chez un patient avec prick-test et dosages d'IgE spécifiques négatifs.

Cotation de la recommandation : 8,2 (min. 4, max 9)

4.11.1. Rationnel (données bibliographiques)

Il est nécessaire de bien caractériser la forme clinique de l'atteinte de la surface oculaire (conjonctivite ou kérato-conjonctivite) et la présence d'éléments sémiologiques en faveur de l'allergie (terrain atopique, chronologie des symptômes) lorsque les prick-tests aux pneumallergènes et les tests sériques de recherche d'IgE spécifiques sont négatifs aux pneumallergènes et aux levures (*Pityrosporum orbiculare* et *Candida albicans*). Chez l'enfant, il ne faut pas omettre de rechercher une sensibilisation aux trophallergènes [85].

Le test de provocation conjonctivale (TPC) permet de rechercher et éventuellement confirmer la responsabilité d'un produit allergisant dans les manifestations de conjonctivite ou kérato-conjonctivite isolée. La pratique de cet examen, considéré comme l'étalon ou du diagnostic, est soumise à plusieurs contraintes (disponibilité de l'allergène, éviction des traitements anti-allergiques, délai entre deux TPC et absence d'exposition allergénique) [86].

La biologie peut contribuer au diagnostic d'allergie oculaire par la recherche d'une production locale d'IgE totales dans les larmes, l'étude immunochimique des larmes (électrophorèse des protéines lacrymales) et l'étude cytologique des sécrétions conjonctivales pour rechercher des éosinophiles et des signes de sécheresse oculaire. L'origine allergique est parfois difficile à discerner de la sécheresse oculaire qui peut être associée au mécanisme allergique [85].

Le dosage des IgE totales dans les larmes est réservé aux centres experts. Les sécrétions lacrymales sont recueillies de préférence à l'aide d'un capillaire ou par aspiration à l'aide d'une pipette munie d'un embout stérile [87,88]. Il est parfois nécessaire de stimuler la sécrétion lacrymale en pressant un oignon près de l'œil. Les larmes des deux yeux sont recueillies séparément dans des microtubes. Après centrifugation 10 min. à 3000 t/min. pour éliminer les cellules

et débris, le surnageant peut être conservé quelques jours à +4 °C ou congelé à -20 °C en attendant le dosage [87].

Le dosage peut être réalisé grâce à une modification de la méthode de dosage des IgE totales à l'aide d'une gamme d'étalonnage comprenant 8 points (de 0,085 à 100 kUI/L). La limite inférieure du domaine de mesure a été fixée à 0,15 kUI/L. En l'absence de tout mécanisme inflammatoire local, les valeurs usuelles sont inférieures à ce seuil. Parallèlement, l'albumine est dosée dans le sérum et dans les larmes, ainsi que les IgE sériques totales afin de calculer les IgE lacrymales filtrées. Le rapport (R) IgE lacrymales dosées/filtrées est significatif d'une synthèse locale d'IgE s'il est > 4, non significatif si le rapport est < 2. Si le rapport (R) est compris entre 2 et 4, il doit être confronté aux signes cliniques et aux résultats des autres tests. L'interprétation nécessite une collaboration étroite entre allergologue, ophtalmologiste et biologiste [87].

Il existe une méthode rapide de dosage semi-quantitatif des IgE totales lacrymales par immuno-chromatographie sur bandelette permettant de recueillir directement les larmes en plaçant l'extrémité de la bandelette dans le cul de sac conjonctival inférieur. Cette méthode ne permet pas de différencier les IgE filtrées des IgE produites localement. Le test n'est positif que chez 25 % des patients avec conjonctivite allergique [89].

Le dosage des IgE totales lacrymales apporte une information utile à la confirmation de l'implication d'un mécanisme allergique dans les manifestations oculaires d'allure allergiques observées. Les IgE totales lacrymales sont significativement plus élevées dans les kérato-conjonctivites vernoales, les conjonctivites allergiques saisonnières et per annuelles [90].

Le dosage des IgE spécifiques dans les larmes n'est pas pratiqué en routine. Le rapport IgE lacrymales dosées/IgE filtrées ne peut pas être calculé, vu que les IgE spécifiques ne sont pas détectables dans le sérum. Les dosages d'IgE spécifiques à l'aide de biopuces pourraient être une alternative intéressante mais plus coûteuse [91].

Le dosage d'autres médiateurs inflammatoires dans les larmes a été mis au point (histamine, tryptase, ECP, IL-4, IL-5, éotaxin), mais aucun n'est disponible en routine, ni montré de réelle utilité diagnostique en routine dans l'allergie oculaire sauf pour l'exploration de cas très sévères [88,92].

4.11.2. Intérêt (bénéfices), biais, insuffisances

Intérêt : le dosage des IgE totales lacrymales peut apporter un argument en faveur d'une allergie en objectivant la synthèse locale d'IgE. Mais, l'intérêt demeure faible car il ne s'agit pas d'IgE spécifiques.

Biais : un examen négatif ou un rapport non significatif ne permet cependant pas d'exclure l'allergie conjonctivale car :

- les patients sont souvent traités depuis longtemps et il n'est pas toujours possible de faire une fenêtre thérapeutique suffisante ;
- il faut tenir compte de la demi-vie courte des IgE, si le prélèvement lacrymal est effectué après une longue période sans exposition à l'allergène ;
- les IgE dosées dans les larmes correspondent aux IgE qui ne sont pas fixées sur les mastocytes ;
- une inflammation locale importante peut masquer la synthèse locale d'IgE, par un passage important d'IgE filtrées [87].

Le prélèvement et le dosage doit être fait séparément pour chaque œil, ce qui double le coût. Le dosage des IgE lacrymales n'est plus inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale pris en charge par l'Assurance maladie.

Insuffisances : la technique de prélèvement des larmes est importante pour ne pas fausser les résultats de dosage des IgE

lacrymales, et difficile (nécessité d'un volume de prélèvement suffisant), limitant son utilisation à quelques centres en France.

Aucun test biologique lacrymal n'est actuellement recommandé en routine pour le diagnostic d'allergie conjonctivale [88].

4.11.3. Force de la recommandation

Niveau de preuve : faible

Recommandation de grade C

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

Le dosage des IgE totales lacrymales, non pris en charge par l'Assurance maladie, continue à être pratiqué en France par quelques laboratoires spécialisés en ophtalmo-biologie.

Les experts recommandent, lorsque le recours au dosage des IgE totales lacrymales est nécessaire, de compléter cet examen par une exploration de la sécheresse oculaire (empreinte conjonctivale et électrophorèse des protéines lacrymales).

Les biopuces à allergènes pourraient être une alternative intéressante, mais coûteuse, pour l'exploration des allergies oculaires sévères lorsque les prick-tests et les IgE spécifiques sériques ne sont pas contributifs, sous réserve d'une sensibilité suffisante et si le volume de prise d'essai (prélèvement de larmes) le permet.

Déclaration de liens d'intérêts

Chabane H : participation au conseil scientifique pour le site internet Allergie AI (Thermo Fisher Diagnostic), orateur et invitations aux congrès (ALK, Stallergènes-Greer, ThermoFisher Diagnostics), co-investigateur principal (Stallergènes-Greer);

Metz-Favre C : orateur (ALK, Novartis) et invitations aux congrès (ALK, Mundi-Pharma, Novartis, Stallergènes);

Klingbiel C : invitations aux congrès (Thermo Fisher Diagnostic, ALK, Stallergènes-Greer);

Mailhol C : invitations aux congrès (ALK, Stallergènes-Greer, ThermoFisher Diagnostics);

Castelain C : invitations aux congrès (ALK, Stallergènes-Greer, Menarini);

Palussière C : orateur (ThermoFisher Diagnostic), invitations aux congrès (ALK, Stallergènes-Greer);

Bouz C : invitations aux congrès (ThermoFisher Diagnostics);

Dalampira G : orateur et invitation aux congrès (ALK, Astra-Zeneca, Novartis, Stallergènes-Greer);

Sève E : orateur et invitations aux congrès (ALK, Astra-Zeneca, Novartis, Stallergènes-Greer);

Lefevre S : orateur et invitations aux congrès (ALK, Stallergènes-Greer, ThermoFisher Diagnostics);

Dzviga C : orateur et invitations aux congrès (ALK, Astra-Zeneca, MundiPharma, Stallergènes-Greer);

Nicaise-Roland : orateur et invitations aux congrès (ThermoFisher Diagnostics);

Lambert C : invitations aux congrès (ALK, Stallergènes-Greer);

Bienvu J : orateur (ALK, ThermoFisher Diagnostics);

Couderc R : invitations aux congrès ThermoFisher Diagnostics;

Demoly P : invitations aux congrès, orateur, actions de formation, conseil, participation à des groupes d'experts (ALK, Stallergènes-Greer, ThermoFisher Diagnostics) et investigateur principal, coordonnateur scientifique d'études cliniques (ALK et Stallergènes-Greer).

Just J : conseil scientifique pour le site internet Allergie AI (ThermoFisher Diagnostic), orateur et/ou conseiller scientifique (ALK, Stallergènes-Greer) et invitations aux congrès (ALK, Novartis, Stallergènes-Greer).

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Les auteurs remercient vivement les membres du groupe de lecture* 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.

(*) 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)
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 (pharmacien 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)

Références

- [1] Chabane H, et al. 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. *Rev Fr Allergol* 2021; <http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2021.01.008>.
- [2] Simpson AB, Glutting J, Yousef E. Food allergy and asthma morbidity in children. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:489–95.
- [3] Zeng G, Hu H, Zheng P, Wu G, Wei N, Liang X, et al. The practical benefit of Phadiatop test as the first-line in vitro allergen-specific immunoglobulin E (sIgE) screening of aeroallergens among Chinese asthmatics: a validation study. *Ann Transl Med* 2018;6:1–11.
- [4] Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention; 2011 <https://ginasthma.org/>.
- [5] Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'B Hourihane J, Lack G, Lau S, 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. *Paediatr Allergy Immunol* 2013;24:195–209.
- [6] Fiocchi A, Pecora V, Petersson CJ, Dahdah L, Borres MP, Amengual MJ, et al. Sensitization pattern to inhalant and food allergens in symptomatic children at first evaluation. *It J Pediatr* 2015;41:96. <http://dx.doi.org/10.1186/s13052-015-0204-9>.
- [7] Nilsson C, Lilja G, Nordlund M, Berthold M, Borres MP. Phadiatop infant detects IgE-mediated diseases among preschool children: a prospective study. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:159–65.
- [8] Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, Murray C, Woodcock A, Custovic A. IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:744–9.
- [9] Posa D, Perna S, Resch Y, Lupinek C, Panetta V, Hofmaier S, et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:541–9.
- [10] Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention; 2011 <https://ginasthma.org/>.
- [11] Recommandation HAS 2005 : indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques; 2005 [Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Dosage_IgE_rap.pdf].
- [12] Simpson AB, Glutting J, Yousef E. Food allergy and asthma morbidity in children. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:489–95.
- [13] Zeng G, Hu H, Zheng P, Wu G, Wei N, Liang X, et al. The practical benefit of Phadiatop test as the first-line in vitro allergen-specific immunoglobulin E (sIgE) screening of aeroallergens among Chinese asthmatics: a validation study. *Ann Transl Med* 2018;6:1–11.
- [14] Garcia-Marcos L, Sanchez-Solis M, Martinez-Torres AE, Lucas Moreno JM, Hernandez Sastre V. Phadiatop compared to skin-prick test as a tool for diagnosing atopy in epidemiological studies in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:240–4.
- [15] Klingebiel C, Charpin C, Mège JL, Vitte J. Outils biologiques dans la pollinose aux Cupressacées : supériorité de *Juniperus ashei*. *Rev Fr Allergol* 2016;56:452–61.
- [16] 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).
- [17] Zeng G, Hu H, Zheng P, Wu G, Wei N, Liang X, et al. The practical benefit of Phadiatop test as the first-line in vitro allergen-specific immunoglobulin E (sIgE) screening of aeroallergens among Chinese asthmatics: a validation study. *Ann Transl Med* 2018;6(8):151. <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2018.04.06>.
- [18] Gaussorgues R, Kerdravet H. Contribution de la biologie dans l'aide au diagnostic en allergologie. Mise au point 2010. *Rev Fr Allergol* 2010;50:S55–63.
- [19] Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention; 2011 [Disponible sur : <https://ginasthma.org/>].
- [20] Recommandation HAS 2005 : indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques; 2005 [Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Dosage_IgE_rap.pdf].
- [21] Han M, Shin S, Park HU, Park MH, Song EY. Comparison of three multiple allergen simultaneous tests: Rida allergy screen, Mast Optigen, and Polycheck allergy. *Biomed Res Int* 2013;2013:340513. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/340513>.
- [22] Di Fraia M, Arasi S, Castelli S, Draburg S, Potapova E, Villalta D, et al. A new molecular multiplex assay for the diagnosis of pollen allergy in Mediterranean countries: a validation study. *Clin Exp Allergy* 2018; <http://dx.doi.org/10.1111/cea.13264>.
- [23] Tapke DE, Scherzer R, Grayson MH. Unnecessary food allergy testing by primary care providers. Ethical implication for the specialist. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; <http://dx.doi.org/10.1016/j.anaai.2018.07.009> [pii: S1081-1206(18)30570-2].
- [24] Braun JJ, Devilliers P, Wallaert B, Rancé F, Jankowski R, Aquaviva JL, et al. Recommandations 2010 pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et physiopathologie exclues). *Rev Mal Resp* 2010;27:S79–105.
- [25] Ameille J, Didier A, Serrano E, de Blay F, Vandenplas O, Coste A, et al. Recommandations pour la prévention et la prise en charge de la rhinite allergique professionnelle. *Rev Mal Resp* 2011;28:940–9.
- [26] Recommandation HAS 2005 : indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques; 2005 [Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Dosage_IgE_rap.pdf].
- [27] Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, et al. A WAO – ARIA – GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J* 2013;3:6–17.
- [28] Posa D, Perna S, Resch Y, Lupinek C, Panetta V, Hofmaier S, et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:541–9.
- [29] Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, et al. A WAO – ARIA – GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J* 2013;3:6–17.
- [30] Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Ollert M. Molecular allergology: user's guide. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Pediatr Allergy Immunol* 2016;Suppl. 23:1–250.
- [31] Kleine-Tebbe J, Matricardi PM, Hamilton RG. Allergy work-up including component resolved diagnosis: how to make allergen-specific immunotherapy more specific. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016;36:191–203.
- [32] Morales M, López-Matas MA, Moya R, Carnés J. Cross-reactivity among non-specific lipid-transfer proteins from food and pollen allergenic sources. *Food Chem* 2014;165:397–402.
- [33] 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.
- [34] Custovic A, Sonntag HJ, Buchan IE, Belgrave D, Simpson A, Prosperi MCF. Evolution pathways of IgE responses to grass and mite allergens throughout childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1645–52.

- [35] Posa 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.
- [36] Carsin A, Romain T, Ranque S, Reynaud-Gaubert M, Dubus JC, Mège JL, et al. *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis: an update on immune interactions and molecular diagnostics in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy* 2017;72:1632–42.
- [37] Miller JD. The role of dust mites allergy. *Clin Rev Allerg Immunol* 2018; <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-018-8693-0>.
- [38] Sánchez-Borges M, Fernandez-Caldas E, Thomas WR, Chapman MD, Lee BW, Caraballo L, et al. International consensus (ICON) on: clinical consequences of mite hypersensitivity, a global problem. *World Allergy Organ J* 2017;10(1):14. <http://dx.doi.org/10.1186/s40413-017-0145-4>.
- [39] Platts-Mills T, Caraballo L. Dust mite allergy. In Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Ollert M, Ed. *Molecular allergology user's guide*. EAACI. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;Suppl. 23:11–20.
- [40] Andersson K, Lidholm J. Characteristics and immunobiology of grass pollen allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;130:87–107.
- [41] Kailaivasana T, Davies JM. The molecular allergology of subtropical grass pollen. *Mol Immunol* 2018;100:126–35.
- [42] van Ree R, van Leeuwen WA, Aalberse RC. How far can we simplify in vitro diagnostics for grass pollen allergy? A study with 17 whole pollen extracts and purified natural and recombinant major allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:184–90.
- [43] Caimmi D, Barber D, Hoffmann-Sommergruber K, Amrane H, Bousquet PJ, Dhivert-Donnadieu H, et al. Understanding the molecular sensitization for cypress pollen and peach in the Languedoc-Roussillon area. *Allergy* 2013;68:249–51.
- [44] Pichler U, Hauser M, Wolf M, et al. Pectate lyase pollen allergens: sensitization profiles and cross-reactivity pattern. *Plos One* 2015;10(5):e0120038.
- [45] André C, Dumur JP, Hrabina M, Lefebvre E, Sicard H. *Juniperus ashei*: the gold standard of the Cupressaceae. *Allerg Immunol* 2000;32:104–6.
- [46] Klingebiel C, Charpin D, Mège JL, Vitte J. Outils biologiques dans la pollinose aux Cupressacées : supériorité de *Juniperus ashei*. *Rev Fr Allerg* 2016;56:452–61.
- [47] Davies JM, Li H, Green M, Towers M, Upham JW. Subtropical grass pollen allergens are important for allergic respiratory diseases in subtropical regions. *Clin Transl Allergy* 2012;2(1):4. <http://dx.doi.org/10.1186/2045-7022-2-4>.
- [48] Radauer C, Breiteneder H. Pollen allergens are restricted to few protein families and show distinct patterns of species distribution. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:141–7.
- [49] van Ree R, Albers RC. Allergens and the allergenic composition of source materials. In Matricardi PM, et al. *EAACI molecular allergology user's guide*. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;Suppl. 23:11–20.
- [50] Radauer C, Willeroider M, Fuchs H, Hoffmann-Sommergruber K, Thalhamer J, Ferreira F, et al. Cross-reactive and species-specific immunoglobulin E epitopes of plant profilins: an experimental and structure-based analysis. *Clin Exp Allergy* 2006;36:920–9.
- [51] Villalta D, Asero R. Sensitization to the pollen panallergen profilin. Is the detection of immunoglobulin E to multiple homologous proteins from different sources clinically useful? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:591–5.
- [52] Tinghino R, Twardosz A, Barletta B, Puggioni EM, Iacovacci P, Butteroni C, et al. Molecular, structural, and immunologic relationships between different families of recombinant calcium-binding pollen allergens. *Allergy Clin Immunol* 2002;109:314–20.
- [53] Asero R, Mistrello G, Amato S. IgE reactivity to polyclins varies according to pollen source. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016;26:362–5.
- [54] Pastorello EA, Robino AM. Clinical role of lipid transfer proteins in food allergy. *Mol Nutr Food Res* 2004;48:356–62.
- [55] Diaz-Perales A, Lombardero R, Sanchez-Monge R, Garcia-Selles FJ, Pernas M, Fernandez-Rivas, et al. Lipid-transfer proteins as potential plant panallergens: cross-reactivity among proteins of *Artemisia* pollen, *Castanea* nut and *Rosaceae* fruits, with different IgE-binding capacities. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1403–10.
- [56] Hilger C. Les allergènes des mammifères. *Rev Fr Allergol* 2015;55:168–70.
- [57] Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018;73:765–98.
- [58] Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablets in adults with allergic asthma: a randomised clinical trial. *JAMA* 2016;315:1715–25.
- [59] Ciprandi G, Silvestri M. Serum specific IgE: a biomarker of response to allergen immunotherapy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2014;24:35–43.
- [60] Cordico AG, De Amici M, Giunta V, Menniti MC, Viscardi A, Marseglia GL, et al. Allergen-specific immunoglobulin E and allergic rhinitis severity. *Allergy Rhinol* 2017;8:1–4.
- [61] Davies JM, Matricardi PM, Schmid J. Grass pollen allergy. In Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Ollert M, Ed. *Molecular allergology: user's guide*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;Suppl. 23:85–94.
- [62] San Nicoló M, Braun T, Eder K, Berghaus A, Gröger M. Clinical relevance of IgE to profilin and/or polyclin in pollen-sensitized patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;169:101–7.
- [63] Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, Jensen-Jarolim E, Knol EF, Kleine-Tebbe J, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2017;72:1156–73.
- [64] Gadermaier G, Davies JM, Hawrek T, Weber R. Weed pollen allergy. In Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Ollert M, Ed. *Molecular allergology: user's guide*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;Suppl. 23:95–105.
- [65] Scala E, Asero R, Niederberger V. Tree pollen allergy. In Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Ollert M, Ed. *Molecular allergology: user's guide*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;Suppl. 23:71–83.
- [66] Platts-Mills T, Caraballo L. Dust mite allergy. In Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Ollert M, Ed. *Molecular allergology: user's guide*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;Suppl. 23:105–14.
- [67] Batard T, Baron-odo V, Martelet A, Le Mignon M, Lemoine P, Jain K, et al. Patterns of IgE sensitization in house dust mite-allergic patients: implications for allergen immunotherapy. *Allergy* 2016;71:220–9.
- [68] van Hage H, Hilger C. Allergy to cat, dog and horse. In Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Ollert M, Ed. *Molecular allergology: user's guide*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;Suppl. 23:124–30.
- [69] Gabriel MF, Postigo I, Tomaz CT, Martínez J. *Alternaria alternata* allergens: markers of exposure, phylogeny and risk of fungi-induced respiratory allergy. *Environ Int* 2016;89–90:71–80.
- [70] Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, et al. A WAO – ARIA – GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J* 2013;6(1):17. <http://dx.doi.org/10.1186/1939-4551-6-17>.
- [71] Davies JM, Matricardi PM, Schmid J. Grass pollen allergy. In Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Ollert M, Ed. *Molecular allergology: user's guide*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;Suppl. 23:85–94.
- [72] Gadermaier G, Davies JM, Hawrek T, Weber R. Weed pollen allergy. In Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Ollert M, Ed. *Molecular allergology: user's guide*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;Suppl. 23:95–105.
- [73] Scala E, Asero R, Niederberger V. Tree pollen allergy. In Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Ollert M, Ed. *Molecular allergology: user's guide*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;Suppl. 23:71–83.
- [74] Neukirch C, Henry C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Is sensitization to *Alternaria alternata* a risk factor for severe asthma? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:709–11.
- [75] Gabriel MF, Postigo I, Tomaz CT, Martínez J. *Alternaria alternata* allergens: markers of exposure, phylogeny and risk of fungi-induced respiratory allergy. *Environ Int* 2016;89–90:71–80.
- [76] Hilger C. Les allergènes des mammifères. *Rev Fr Allergol* 2015;55:168–70.
- [77] Diaz-Perales M, Lombardero R, Sanchez-Monge FJ, Garcia-Selles M, Pernas M, Fernandez-Rivas, et al. Lipid-transfer proteins as potential plant panallergens: cross-reactivity among proteins of *Artemisia* pollen, *Castanea* nut and *Rosaceae* fruits, with different IgE-binding capacities. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1403–10.
- [78] Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Enrique E, Knulst AC, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunologic cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy* 2015;70:1079–90.
- [79] Hemmer W, Altmann F, Holzweber F, Gruber C, Wantke F, Wöhrl 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.
- [80] Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1485–98.
- [81] van de Veen W, Wirz OF, Globinska A, Akdis M. Novel mechanisms in immune tolerance to allergens during natural allergen exposure and allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2017;48:74–81.
- [82] Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J* 2014;7:6. <http://dx.doi.org/10.1186/1939-4551-7-6>.
- [83] Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2016;136:556–68.
- [84] Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, Jensen-Jarolim E, Knol EF, Kleine-Tebbe J, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2017;72:1156–73.
- [85] Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL, Kowalski ML, Groblewska A, Jedrzejczak-Czechowicz M, et al. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy* 2012;67:1327–37.
- [86] Fauquert JL, Jedrzejczak-Czechowicz M, Rondon C, Calder V, Silva D, Kvenshagen BK, et al. Conjunctival allergen provocation test: guidelines for daily practice. *Allergy* 2017;72:43–54.

- [87] Batellier L, Moens C, Poilane C, Mavie 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-Anal Bio Spe* 2008;23:89–94.
- [88] Leonardi A, Doan S, Fauquert JL, Bozkurt B, Allegri P, Marmouz F, et al. Diagnostic tools in ocular allergy. *Allergy* 2017;72:1485–98.
- [89] Monzón S, Arrondo E, Bartra J, Torres F, Basagaña M, San Miguel M, et al. Conjunctivitis and total IgE in lacrimal fluid: Lacrytest screening. *J Allergy (Cairo)* 2009;2009:518903.
- [90] Nomura K, Takamura E. Tear IgE concentrations in allergic conjunctivitis. *Eye (London)* 1998;12(Pt 2):296–8.
- [91] Armentia A, Sanchís E, Montero JA. Component-resolved diagnostics in vernal conjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;16:498–504.
- [92] Leonardi A. Allergy and allergic mediators in tears. *Exp Eye Res* 2013;117:106–17.