



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Explorer l'allergie alimentaire : quoi de neuf en 2020 ?^{☆,☆☆}

Exploring food allergies: What's new in 2020?

1. IgE, pricks et « atopy patch tests »

Des prick-tests aux IgE spécifiques d'un allergène, en passant par les « atopy patch tests », l'allergologue dispose de différents outils pour explorer les réactions allergiques IgE dépendantes ou non, telles que la dermatite atopique et les atteintes digestives (syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires ou SEIPA, œsophagite à éosinophile). La sensibilisation sans allergie clinique est fréquente chez l'enfant [1]. Les symptômes cliniques, la sévérité de la réaction, l'exposition à l'allergène et les tests diagnostiques (prick-tests, IgE spécifiques et « atopy patch tests ») permettent à l'allergologue de trancher entre allergie vraie et simple sensibilisation.

1.1. Prick-tests aux trophallergènes

En France, les prick-tests aux trophallergènes sont réalisés à partir de quelques extraits commerciaux disponibles, et surtout des aliments natifs ne sont quant à eux pas standardisés : le lait est utilisé cru ou en poudre reconstituée, l'œuf est testé en jaune, blanc ou en mélange, et les produits secs sont écrasés dans du sérum physiologique sans concentration précise. Le prick-test est dit positif lorsque la papule est supérieure ou égale à 3 mm, mais l'allergologue doit faire face à des aliments irritants comme la moutarde et les épices, et aux produits de dégranulation de certains aliments comme les crustacés et le poisson. Bien que ce standard de positivité ait été étudié dans une population adulte, la même norme de positivité est appliquée chez les enfants et notamment chez ceux atteints d'eczéma. Les seuils proposés varient en fonction de divers facteurs tels que : le type d'aliment, le type d'allergène utilisé pour effectuer le prick-test, la cuisson et le mode de cuisson de l'aliment, le tableau clinique, la population étudiée et l'âge du patient. La réalisation de prick-tests peut exceptionnellement déclencher une réaction systémique, même avec un extrait [2].

1.2. Allergie au lait, seuils

Une méta analyse récente réalisée sur 31 articles confirme que le prick-test au lait natif a une bonne spécificité (98 %) lorsqu'il est

supérieur ou égal à 8 mm. La valeur prédictive positive (VPP) d'un seuil d'IgE spécifiques du lait de vache à 5 kUA/L est de 95 % [3,4]. Cette VPP est tributaire de la clinique et de l'âge des patients, et n'est ainsi valable que si on exclut les formes digestives et les dermatites atopiques. Sampson et al. ont rapporté un seuil d'IgE spécifiques du lait > 32 kUI/L chez des enfants et adolescents avec une dermatite atopique [5]. Ce taux baisse à 15 kUI/L lorsque la dermatite atopique n'est pas le seul signe de l'allergie alimentaire [6].

1.3. Allergie à l'œuf et au lait cuits, seuils

Une étude réalisée après 6 mois de consommation d'œufs et de lait cuit dans des cakes, montre que les taux d'IgE spécifiques et la taille des prick-tests avec l'aliment natif sont significativement différents entre les patients tolérants et les patients non tolérants à l'œuf et au lait cuit, la tolérance ayant été déterminée à l'aide d'un test de provocation orale. Ainsi, une diminution du prick-test natif de 5 mm après 6 mois de consommation d'œuf dans des cakes est le meilleur paramètre pour prédire la tolérance à l'œuf peu cuit (spécificité de 96 %, VPP de 93,3 %) [7]. Pour le lait, un prick-test au lait natif de taille inférieure à 7 mm est le meilleur paramètre pour prédire la tolérance au lait cuit. Après 6 mois de consommation de lait cuit dans des cakes, la décroissance de la taille de ce prick-test à moins de 4 mm est le meilleur paramètre pour prédire la tolérance au lait « non cuit » [7].

1.4. Allergie à l'arachide, seuils

Pour l'arachide, un prick-test supérieur ou égal à 8 mm a une spécificité de 100 % et une VPP de 95 % [8,9]. La réalisation d'un test de provocation orale (TPO) est inutile pour confirmer le diagnostic si le prick-test est de taille supérieure ou égale à 16 mm. Un taux d'IgE spécifiques de l'arachide à 15 kUI/L a une VPP de 95 %. Des études plus récentes fixent pour leur part le seuil d'IgE spécifiques de l'arachide entre 10 et 24 kUI/L [10]. Le risque de réaction sévère augmente pour des taux d'IgE spécifiques de l'arachide supérieurs à 24,8 kUI/L (OR = 2) [11]. Dans une étude réalisée chez des enfants de 4 ans à Singapour avec une histoire clinique d'allergie à l'arachide, un prick-test à l'arachide supérieur à 8 mm avait une VPP de 95 % et une spécificité de 86,4 % ; des IgE spécifiques de l'arachide supérieures ou égales à 6 kUI/L avaient pour leur part une VPP de 95,8 % et une spécificité de 91,5 % [12].

Pour les allergènes moléculaires de l'arachide, la sensibilisation à Ara h2 est le plus prédictif d'une allergie à l'arachide alors qu'une sensibilisation à Ara h8 est un marqueur de bon pronostic. La sensibilisation à Ara h6 (proche de arah2) est plus rarement mesurée alors que Ara h9 est un allergène majeur en Espagne. Une polysensibilisation à ces différentes protéines de l'arachide serait associée à une allergie plus sévère [13]. Dans une population de jeunes enfants australiens (11 à 15 mois), Dang propose un seuil à 1,92 kUI/L pour les IgE spécifiques de l'arachide avec une VPP de 96 %, une spécificité

[☆] D'après les communications orales de L. Guenard-Bilbault (Strasbourg, France), D. Ebo (Ancvers, Belgique) et A. Deschildre (Lille, France).

^{☆☆} Temps forts du X^e symposium du CICBAA (Bruxelles le 31 janvier et le 1^{er} février 2020).

de 99 % et une sensibilité de 50 % [14]. Cependant, avec ce même seuil, la VPP n'était plus que de 87 % chez des enfants de 6 ans aux Pays-Bas, et de 75 % aux États-Unis chez des enfants de 7 ans ayant un taux faible d'IgE spécifiques de l'arachide. Le seuil varie donc en fonction de la population considérée.

Le dosage des IgE spécifiques de rAra h2 est le plus prédictif d'une allergie à l'arachide, toutefois le niveau de rAra h2 ne semble pas clairement corrélé à la gravité, le prick-test à l'arachide restant ainsi le plus performant. D'après l'étude française Mirabel, pour un même taux de rAra h2 et une taille de prick-test équivalente, les filles ont une probabilité supérieure aux garçons de réagir en TPO pour une dose donnée d'arachide [15]. Les auteurs proposent une dose réactive probable chez 1 %, 10 % et 50 % de la population en fonction de la taille du prick-test et des IgE spécifiques de rAra h2. Par exemple, chez les filles, pour un prick-test à l'arachide à 10 mm et un niveau d'IgE rAra h2 de 42 kUI/L, 1 % des filles déclenchent une réaction à une dose médiane de 0,17 mg de protéine d'arachide, 10 % à une dose médiane de 6,33 mg et 50 % des filles à une dose médiane de 67,3 mg de protéine [15].

1.5. « Atopy patch tests »

Les « atopy patch tests » sont utilisés dans l'allergie alimentaire depuis 1989. En 2006, l'EAACI propose leur utilisation chez les patients atteints de dermatite atopique sévère (SCORAD > 40) avec suspicion d'allergie alimentaire en l'absence de facteur déclenchant évident, et dans la dermatite atopique avec sensibilisations IgE multiples [16,17]. Leur intérêt est aujourd'hui débattu. Ils ont été proposés dans les formes digestives.

Syrigou et al. ont ainsi testé 54 enfants de 6 mois à 14 ans présentant une constipation chronique ; dans cette série, 59 % des patch tests étaient positifs, avec une amélioration clinique de 87 % des enfants après arrêt des aliments positifs [18]. Par ailleurs, dans une série de 84 sujets souffrant d'œsophagite à éosinophiles, 78 % avaient des « atopy patch tests » positifs ; toutefois seuls 70 % des patients voyaient leur œsophagite régresser après éviction orientée sur le résultat des « atopy patch tests ». Dans les SEIPA, les « atopy patch tests » sont généralement négatifs, comme les prick-tests et les IgE spécifiques. Cet examen pose des problèmes de standardisation, de réalisation, et de performance diagnostique. On manque d'études permettant de définir clairement leurs indications.

2. Test biologique cellulaire : le test d'activation des basophiles

Le principe du test d'activation des basophiles (TAB) est de mettre les polynucléaires basophiles en présence de l'allergène. Si les basophiles possèdent à leur surface des IgE spécifiques de l'allergène, ceux-ci pontent alors les récepteurs aux IgE et entraînent une activation cellulaire, provoquant la libération et la sécrétion de médiateurs, et l'expression de marqueurs membranaires pouvant être mesurée en cytométrie en flux.

Le TAB est utilisé dans les allergies aux médicaments, au latex, aux hyménoptères et les allergies alimentaires. Le principal frein à son utilisation en allergie alimentaire est la nécessité d'utiliser un bon extrait. Dix patients avec un diagnostic d'allergie à l'arachide bien établi (réaction sévère, prick-tests et IgE spécifiques positifs) ont bénéficié de TAB avec 5 variétés de cacahuètes crues ou cuites. Une grande hétérogénéité a été observée au niveau de la réponse des basophiles avec les 5 arachides crues ou cuites [19]. Un autre problème est la perte d'allergénicité lors de la préparation du TAB, comme par exemple pour le sésame [20]. Le meilleur extrait est ainsi difficile à déterminer (variété, cuisson et forme de l'aliment testé...).

Différents travaux se sont intéressés à la prédiction de la sévérité de l'allergie à l'aide du TAB, et à la prédiction de l'acquisition de la tolérance dans l'induction de tolérance orale (ITO), toutefois les résultats sont discordants. Le TAB semble également performant pour établir le diagnostic d'allergie à l'arachide chez des enfants sensibilisés, mais la sensibilité et la spécificité ne sont pas supérieures aux tests cutanés et IgE spécifiques, rendant l'intérêt du TAB discutable dans cette indication [21]. Des auteurs ont identifié à l'aide du TAB des phénotypes de patients plus ou moins sévères. Toutefois, le TAB ne permettait pas de prédire une réaction en TPO [22,23].

La question de la réalisation d'un TAB en allergie alimentaire est ainsi une réelle interrogation. Il faut bien poser l'indication et tenir compte de la complexité de préparation et de cuisson de l'allergène. D'autres limitations techniques doivent également être prises en compte, comme les contraintes de stockage, l'utilisation de sang frais et la nécessité d'une technicienne de laboratoire confirmée pour réaliser un TAB de qualité [24]. Par ailleurs, il existe des non-répondeurs dans la population générale, et la géographie ainsi que l'âge peuvent influencer les résultats du TAB.

L'avenir pourrait être aux tests d'activation des mastocytes, mais l'obtention des cellules et la préparation des extraits demeurent à ce jour limitants [25].

3. Le test de provocation oral

3.1. Les avancées depuis 2006

En 2006, Hugh A. Sampson a proposé la standardisation du test de provocation orale, reprise dans les recommandations européennes [26,27]. Ces recommandations soulignent que le TPO est le « gold standard » pour le diagnostic de l'allergie alimentaire et qu'il doit être réalisé dans de bonnes conditions de sécurité. Depuis, les indications en ont été élargies et il permet aussi d'affirmer la tolérance alimentaire, d'évaluer la dose tolérée et la dose réactogène dans le cadre de l'immunothérapie, et de stratifier le risque. Il peut être proposé à tout âge, y compris chez le nourrisson.

3.2. Aspects pratiques et technique de réalisation

La réalisation d'un test de provocation labial avant un TPO n'a pas montré son intérêt [28]. Les recommandations actuelles proposent de délivrer une dose toutes les 20 à 30 min. Toutefois, une étude réalisée sur 63 sujets allergiques objectivait des symptômes lors du TPO chez 45 patients au-delà d'un intervalle de 30 min entre deux doses, avec un temps médian de réaction de 55 min [29]. L'analyse des réactions en vraie vie pourrait permettre d'ajuster cet intervalle. Lors de la réalisation d'un TPO, le choix du véhicule est essentiel, car il peut modifier la biodisponibilité de l'aliment et modifier la sévérité de la réaction [30].

Parmi les propositions nouvelles, on peut citer la réalisation d'un TPO à plusieurs aliments [31] ou celle d'un TPO dose unique, déjà évalué pour l'arachide chez des patients à risque afin de sécuriser la tolérance de traces dans la vie courante. Enfin, des TPO « low dose » ou des TPO séquentiels peuvent être intéressants chez des patients à risque, permettant l'introduction régulière d'une dose définie dans l'alimentation. Ce type de protocoles pourrait permettre d'accélérer l'acquisition de la tolérance [32].

3.3. TPO : quels risques ?

Il faut toujours garder à l'esprit que pratiquer un TPO constitue toujours une prise de risque. Deux cas de réaction fatale ont été rapportés dans la littérature. La survenue d'une anaphylaxie lors des TPO existe et est même relativement fréquente, puisque

sur 1634 TPO à l'arachide réalisés sur 3 centres, 525 ont été positifs (32 %) dont 55 nécessitant un recours à l'adrénaline (10 % des TPO positifs) [33]. Lors d'un TPO, plus la dose d'allergène est importante plus le risque d'anaphylaxie augmente. Néanmoins, l'anaphylaxie peut être déclenchée par de très petites doses. Certains paramètres pourraient prédire la sévérité de la réaction au TPO. L'âge semble important, en particulier à l'adolescence qui est une période à risque, avec davantage de TPO positifs par rapport aux autres tranches d'âge [34]. Le risque d'anaphylaxie existe aussi chez les nourrissons.

3.4. Interprétation : vers une meilleure standardisation

Certains auteurs ont essayé de décrire des scores composites prenant en compte le terrain (âge, sexe et antécédent d'asthme), le phénotype de l'allergie alimentaire et la biologie (taux d'IgE spécifiques, IgE totales et TAB) afin de standardiser l'interprétation du TPO. En effet, l'interprétation est un moment clef du TPO, et doit permettre de distinguer les symptômes objectifs et subjectifs [35]. Devant des symptômes subjectifs, poursuivre l'observation du patient peut permettre de laisser apparaître des symptômes objectifs, voire d'anaphylaxie alors que pour d'autres patients une dose supplémentaire sera nécessaire, les profils de réponse étant très différents d'un patient à l'autre [36]. Grabenhenrich et al. ont proposé une standardisation de l'interprétation du TPO à l'aide d'une grille de lecture afin d'analyser les symptômes organe par organe [37]. Une dose cumulée réactogène ou une dose cumulée tolérée est définie au cours du TPO. Le poids des co-facteurs tels que l'exercice physique ou un mauvais sommeil avant le TPO est important, leur présence pouvant être responsable d'une diminution de près de moitié du seuil réactogène [38].

Enfin, réaliser un TPO chez un nourrisson nécessite de connaître les valeurs normales des constantes vitales selon l'âge, les spécificités des manifestations anaphylactiques chez le nourrisson (modification du comportement, léthargie et douleurs abdominales), et les posologies des traitements adaptées au poids. Le TPO doit être réalisé dans des conditions de sécurité optimales et il nécessite une expertise [39].

3.5. TPO : une vision globale

Le TPO est un examen important pour l'allergologue et reste plus que jamais d'actualité. Il mérite un certain temps d'explication, car il véhicule beaucoup d'anxiété chez les enfants, les parents, le personnel soignant et le médecin. Il est nécessaire d'expliquer les conditions de réalisation du TPO et d'impliquer parents et enfants dans le traitement de la réaction afin de baisser leur anxiété en situation aiguë et ainsi améliorer la qualité de vie des familles. Le TPO est un examen complexe, consommateur de temps qui demande un environnement de sécurité optimale. Il doit tenir compte des diverses attentes du patient. Actuellement, plusieurs questions restent en suspens : place de la biologie pour remplacer le TPO, validation des pratiques du TPO, formation à l'urgence des praticiens le pratiquant, par exemple.

4. Perturbateurs endocriniens et maladies allergiques (d'après la présentation de L. Guzylack)

4.1. Introduction

L'allergie est la 4^e maladie chronique dans le monde selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS). En France, 25 à 30 % de la population souffre aujourd'hui d'allergie et 12 à 15 % des enfants sont atteints de dermatite atopique. Le rôle de l'exposition aux

contaminants environnementaux interroge face à l'augmentation de la prévalence de l'asthme et des allergies alimentaires.

4.2. Les perturbateurs endocriniens

En plus de la fumée du tabac, des métaux lourds, des particules d'échappement du diesel et des pesticides, les contaminants environnementaux comprennent également des produits chimiques perturbateurs endocriniens, tels que le bisphénol et les phtalates. Les perturbateurs endocriniens agissent différemment en fonction du temps, de la localisation d'exposition et des facteurs individuels de l'hôte [40]. C'est en stimulant ou inhibant des hormones que les perturbateurs endocriniens peuvent interférer avec le système endocrinien et induire ainsi des effets néfastes sur le sujet, voire sur ses descendants. Plus de 22 000 substances chimiques ont été enregistrées selon la réglementation REACH (enregistrement, évaluation et autorisation des substances chimiques) et 197 substances appartiennent à la liste des substances extrêmement préoccupantes (SVHC). Ces listes sont établies par l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) dans le cadre de la réglementation de l'usage des produits chimiques [41]. Les sources d'expositions aux perturbateurs endocriniens chez l'homme sont multiples (cosmétiques, lingettes de toilette, médicaments, peintures, tickets de caisse, bouteilles et emballages plastiques, canettes de boissons, boîtes de conserve, film alimentaire, lentilles de contact, pots de yaourt, produits détergents, lessives...). L'exposition survient par voie inhalée, voie embryonnaire, voie cutanée ou par voie orale via la nourriture. Les effets des perturbateurs endocriniens sont non proportionnels à leurs doses, certains agissant même à de faibles doses. Ainsi, il est difficile de démontrer l'effet de ceux-ci sur notre organisme.

4.3. Période de vulnérabilité

La période prénatale est une période de très grande vulnérabilité, car c'est la période du développement du système nerveux central, du système immunitaire, des différents organes et du système reproducteurs [42]. L'exposition aux contaminants environnementaux pendant cette période ou immunotoxicité développementale, prédispose aux maladies chroniques à l'âge adulte.

4.4. Exemple du bisphénol A

Le bisphénol A (BPA) est un perturbateur endocrinien composé de polycarbonate et de résine epoxy. L'Homme est significativement exposé au BPA, et son absorption et sa transmission sont également possibles par voie fœto-maternelle. La dose journalière tolérée, émise par l'ECHA en 2015, est de 4 µg/kg de poids corporel par jour [43]. En 2017, l'ECHA a qualifié le BPA de substance extrêmement préoccupante. Il est maintenant interdit dans les contenants alimentaires. Dans la littérature, plusieurs études prospectives (lorsque l'exposition est mesurée avant la survenue de l'événement étudié) ont mesuré le taux de BPA urinaire à différentes périodes de la grossesse. Le BPA urinaire est présent dans plus de 99 % des échantillons d'urine maternelle. Des équipes ont rapporté un risque augmenté d'asthme chez les enfants de 7 ans et une altération de la santé respiratoire [44,45]. D'autres équipes ont décrit une association significative avec un niveau augmenté de TNF-α (pro-inflammatoire) [46]. Des études transversales ont montré une association significative avec l'asthme allergique chez la femme et la diminution des fonctions pulmonaires [47]. En se basant sur ces résultats d'études, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a conclu que les associations rapportées ne fournissaient pas de preuve suffisante pour déduire un lien de causalité entre exposition au BPA pendant la grossesse ou l'enfance et

les effets immunitaires, dont le développement de maladies allergiques. Des études complémentaires sont nécessaires et urgentes, afin d'établir la réalité de liens de causalité et d'explorer le mécanisme des effets indésirables du BPA.

4.5. Exemple des phtalates

Les phtalates sont un groupe de produits chimiques dérivés de l'acide phtalique (sels ou esters). Ils sont utilisés pour assouplir ou plastifier des matières utilisées dans un éventail de produits industriels ou de consommation courante, notamment certains matériaux plastiques en contact avec les aliments comme le polychlorure de vinyle (PVC). L'exposition aux phtalates est estimée à 10 µg/kg de poids corporel par jour [48]. L'exposition au phtalate de di-2-éthylhexyle (DEHP) lors de la période périnatale altère les fonctions placentaires, avec des conséquences négatives pour la grossesse [49]. En décembre 2019, l'EFSA a autorisé 5 phtalates dans des matériaux plastiques en contact avec les aliments, avec une dose journalière tolérable établie à 50 µg/kg de poids corporel par jour pour les phtalates courts comme le phtalate de dibutyle (DBP), le phtalate de benzyle (BBP), le DEHP et le phtalate de diisononyle (DINP) en raison de leurs effets sur le système reproducteur, et à 150 µg/kg de poids corporel par jour pour un phtalate long, le phtalate de diisodécyle (DIDP) en raison de ses effets observés au niveau hépatique [50]. Les données épidémiologiques sur les phtalates retrouvent un lien avec le développement de l'asthme, des allergies, et de l'eczéma chez l'adulte [51-53].

Un effet cumulatif est fortement suspecté face aux expositions à de multiples perturbateurs endocriniens et aux autres contaminants environnementaux. Les enfants et les personnes âgées étant plus sensibles aux contaminants environnementaux, des études complémentaires dans ces populations sont nécessaires.

4.6. Les possibles mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens dans le développement des maladies allergiques

Des auteurs ont étudié l'exposition orale au BPA de souris ayant reçu des injections intratrachéales d'un antigène entre 5 et 11 semaines de vie. Une augmentation des anticorps dirigés contre l'antigène était observée, ainsi que des changements dans le microenvironnement de la moelle osseuse, avec augmentation de Gr1 (marqueur de l'inflammation) en lien avec la différenciation et la maturation des granulocytes [54]. D'autres auteurs ont décrit une modulation du système immunitaire intestinal par le BPA. L'exposition périnatale au BPA pourrait ainsi induire une inflammation de type Th1/Th17 au niveau intestinal et systémique, une altération de la présentation antigénique par les cellules dendritiques avec une moindre capacité à maturer, ainsi qu'une diminution de la fréquence des lymphocytes activés et des lymphocytes T régulateurs, responsable d'une altération de la tolérance immunitaire [55]. Les perturbations en début de vie lors de la période périnatale influencent le microbiote en développement et affectent le « tonus immunologique », avec de possibles conséquences sur le développement des maladies chroniques allergiques. Des études observationnelles ont rapporté une différence significative entre le microbiote de sujets sains et celui retrouvé chez des patients allergiques [56]. Enfin, de nombreuses publications ont rapporté que l'exposition aux perturbateurs endocriniens serait capable d'entraîner des modifications du microbiote intestinal et pourrait ainsi jouer un rôle dans l'exacerbation des maladies allergiques [55,57,58].

4.7. Conclusion

Nous sommes exposés à de multiples perturbateurs endocriniens dans notre environnement. Le BPA a bien été substitué,

mais par d'autres bisphénols dont la toxicité reste méconnue. De nombreuses questions restent également en suspens, comme l'importance de l'effet mélange ou de l'âge et du genre sur les effets des perturbateurs endocriniens. Les contaminants environnementaux ont probablement un rôle dans la modulation du microbiote, mais les données manquent sur la toxicité et les effets des perturbateurs endocriniens dans le développement des maladies allergiques. Des études complémentaires sont nécessaires pour mieux élucider leurs effets sur la santé et notamment sur l'immunité.

5. « Omics » et allergie alimentaire (d'après la présentation de K. Adel-Patient)

5.1. Introduction sur les « Omics »

5.1.1. Définition

L'étude des omics est une analyse globale à l'aide de technologies à haut débit, visant à caractériser et quantifier des molécules, des constituants d'une cellule, d'un organe ou d'un organisme dans un état physiologique donné, afin de comprendre leurs associations et leurs interactions. De grands jeux de données sont alors générés, qui peuvent être analysés sans a priori et de façon non ciblée. L'approche omique permet ainsi d'identifier des voies biologiques et leurs interactions dans une pathologie donnée, d'identifier des biomarqueurs et des cibles thérapeutiques potentiels. L'étude des « omics » regroupe la génomique (étude de l'acide désoxyribonucléique), l'épigénomique (étude des modifications épigénétiques régulant l'expression des gènes), la transcriptomique (étude des produits de la transcription des gènes), la protéomique (étude des produits protéiques issus de la traduction), la métabolomique (étude des molécules issues du métabolisme), le microbiomique (étude de la composition et la fonction des différents microbiotes, et de leurs interactions avec l'hôte) et enfin l'exposomique (étude de l'exposition à différents facteurs environnementaux tout au long de la vie).

5.1.2. Le métabolome

Un métabolome est l'ultime réponse d'un organisme à une altération génétique, une pathologie, une exposition à un toxique ou tout autre facteur environnemental. Le métabolome d'un système biologique correspond ainsi à la signature biologique de cet organisme, permettant d'étudier la réponse adaptative de ce dernier à une situation physiologique ou pathologique ; il peut parfois être le vecteur de cette réponse. Le métabolome est impliqué dans le déterminisme des phénotypes, et intègre les interactions entre le génome de l'individu et l'environnement (alimentation, exposition aux contaminants...). Le métabolome humain comporte plus de 100 000 métabolites potentiels.

5.1.3. La métabolomique

La métabolomique en santé humaine est une analyse sans a priori, chez des sujets malades ou non, qui permet d'identifier une empreinte spécifique des malades, utile au diagnostic. Elle permet ainsi d'identifier des prédispositions à une pathologie donnée, d'élaborer des stratégies de prévention et d'identifier les mécanismes et cibles thérapeutiques potentielles. Elle permet également de suivre l'état d'un patient au cours du temps ou suite à une intervention médicale, et d'identifier des biomarqueurs prédictifs d'une rémission ou de la réponse au traitement. La métabolomique est ainsi un outil ouvrant la voie vers une médecine personnalisée.

La métabolomique nécessite l'obtention de fluides, idéalement de façon peu invasive pour développer des outils de diagnostic, et prélevés au plus près du lieu affecté pour une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques. La méthode d'extraction appliquée conditionne le type de métabolite pouvant

être analysé. L'analyse est effectuée à l'aide d'un spectromètre de masse. Les variables obtenues sont ensuite extraites, triées et analysées et des banques de données publiques et internes sont interrogées et constituent les composés de références. À l'issue de l'analyse, seuls 2 à 5 % des variables détectées sont identifiées. La métabolomique est ainsi une approche globale, puissante, multidisciplinaire dans l'ère de la « big data ».

5.2. Les apports de la métabolomique en allergie alimentaire

Il existe une empreinte métabolomique spécifique chez le sujet allergique à l'arachide [59]. Le métabolisme plasmatique et salivaire a été analysé avant et après test de provocation oral (TPO) chez des patients allergiques ($n = 12$) ou tolérants ($n = 11$) à l'arachide. L'empreinte métabolomique dans le plasma était différente dans les deux populations avant et après TPO. Une autre étude a également identifié une empreinte métabolomique dans le plasma des enfants allergiques alimentaires, différente selon qu'il existait une allergie alimentaire simple ou multiple [60].

Couplée avec une approche immunologique, la métabolomique pourrait aider au diagnostic des allergies non IgE dépendantes comme le syndrome d'entéocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) [61]. Le plasma de 9 patients avec un SEIPA a été comparé, avant TPO, à ceux de 6 patients avec une allergie IgE dépendante au lait de vache. Tous étaient sous régime d'exclusion du lait. Il n'a pas été identifié de réponse humorale spécifique permettant un diagnostic fiable du SEIPA, ni de réponse cellulaire spécifique au niveau systémique. Toutefois, il a été mis en évidence des cellules T activées et des cellules innées lymphoïdes (ILCs) dans la muqueuse intestinale, dont la spécificité et le rôle dans la pathogenèse reste à déterminer. Les patients atteints de SEIPA se distinguaient des patients souffrant d'une allergie IgE dépendante au lait par une réponse métabolomique différente, avec une signature portant sur 23 métabolites identifiés.

L'approche métabolomique constitue ainsi une piste sérieuse pour le futur du diagnostic des allergies alimentaires, via l'identification d'une signature moléculaire spécifique. Cette approche fait le lien entre dérégulation métabolique et immunitaire, et pourrait peut-être dans le futur permettre de s'affranchir du TPO grâce à l'identification d'empreintes métabolomiques spécifiques.

5.3. Conclusion

La métabolomique est un outil puissant permettant un phénotypage moléculaire fin corrélée à la clinique, et pouvant répondre à différents objectifs (prédiction, diagnostic, stratification des patients, réponse au traitement...). En amont, il importe de bien définir la question et la population étudiée, et de bien identifier les facteurs potentiellement confondants tels que l'âge, le sexe ou encore les traitements en cours et passés. De plus, il existe une grande variabilité individuelle du métabolome liée à d'autres facteurs que ceux induits par la condition étudiée. L'équipement est lourd et cher, et nécessite une importante expertise technique et analytique, afin d'intégrer et modéliser efficacement les données ainsi obtenues, et de réaliser les analyses statistiques adaptées.

6. Les pollens et les aliments, l'exemple du cyprès (D'après la présentation de P. Poncet)

6.1. Introduction

Quarante à 60 % des allergies alimentaires chez l'adolescent et l'adulte sont associées à une allergie aux pollens, à l'image des syndromes bouleau-pomme, bouleau-céleri, armoise-céleri-épices, ambrosie-melon-banane, platanes-fruits et plus spécifiquement

cyprès-pêche-agrumes. La famille d'allergènes impliquée dans ce dernier est la famille des « gibberellin-regulated proteins » (GRP), identifiée après avoir observé dès 2006 une inhibition de la réactivité des IgE spécifiques du cyprès par la pêche, au niveau d'une protéine de 43 kDa. Trois cas de patients souffrant d'un syndrome orange-cyprès ont par la suite été publiés en 2015 dans la revue française d'allergologie, tous 3 non sensibilisés à Pru p1 (PR 10), Pru p3 (protéines de transfert lipidique ou LTP) et Pru p4 (profiline) [62].

6.2. Allergènes du pollen de cyprès

Les scientifiques ont analysé les propriétés physico-chimiques, immunologiques et structurales de BP14, une protéine présente dans le pollen de cyprès. Le pollen de cyprès (*Cupressus sempervirens*) comprend quatre groupes d'allergènes : la pectate lyase (Cup s1), la polygalacturonase (Cup s2), une « thaumatin-like protein » (Cup s3), une protéine liant le calcium (Cup s4) ; toutefois un cinquième allergène, Cup s7, a été décrit plus récemment, correspondant à la BP14, appartenant à la famille des GRP.

La gibbérelline est une hormone végétale tétracyclique diterpénique. Elle a pour rôle la maturation de la plante, de la graine, du fruit et du pollen. Elle joue un rôle de défense contre le stress abiotique (sécheresse, température et salinité) et biotique (bactéries, virus, parasites et champignons). Les protéines régulées par la gibbérelline ont des caractéristiques communes : ce sont de petites protéines cationiques aux propriétés antimicrobiennes résistantes à la trypsine et à la chaleur.

6.3. Quatre allergènes GRP présents dans les fruits

De nombreuses similitudes ont été mises en évidence entre la GRP du cyprès et 4 autres allergènes de la famille des GRP présents dans les fruits, responsables du syndrome cyprès-pêche décrit en 2006 et cyprès-agrumes décrit en 2015 [62,63]. Ces allergènes présentent une réactivité croisée et ont été caractérisés comme appartenant à la famille des GRP (BP14 dans le pollen de cyprès, Pru p 7 dans la pêche, Cit s7 dans l'orange, Pru m7 dans l'abricot japonais et Pun g7 dans la grenade). La pertinence clinique est établie pour Pru p7, Pru m7 et Cit s7 [65].

6.4. Réactivités croisées

Les GRP sont une famille d'allergènes impliquée dans les allergies croisées entre pollens et végétaux. Jusqu'à présent, quatre protéines ont été décrites dans les fruits et une dans le pollen de cupressacées. Cup s7 est la GRP présente dans le pollen de cyprès et est bien caractérisée au niveau biologique et immuno-chimique. Elle est pertinente cliniquement et la prévalence de la sensibilisation dans le sud-est de la France est de 40 % chez les allergiques au pollen de cyprès. Elle présente une identité de séquence avec les GRP de fruits responsables de réactivités croisées et 92 % d'identité de séquence avec une GRP du cèdre du Japon (Cry j7). Les GRP sont ubiquitaires chez les plantes, mais en dehors des 5 connues à ce jour, les autres membres de cette famille n'ont pas encore été décrits comme allergènes, qu'il s'agisse des GRP des pollens, des fruits, légumes ou épices. La GRP des fruits possède une forte identité de séquence (80 à 90 %) et donc une forte probabilité de réaction croisée, modulée par un repliement rigide. Une mutation ponctuelle peut entraîner un changement conformationnel et une modification des épitopes. Leurs très probables interactions avec des ligands, pour l'heure non identifiés, pourraient augmenter leur complexité allergénique [64].

6.5. Pourquoi ne parle-t-on des GRP qu'aujourd'hui ?

Les caractéristiques physico-chimiques des GRP sont semblables à celles des LTP présentes en plus grande quantité, pouvant expliquer que ces dernières aient pu masquer les GRP, présentes en plus faible quantité. Par ailleurs, la production de glibbérelline endogène est dépendante du stress de la plante : plus la plante stresse, plus il y a production de glibbérelline et donc de GRP. Une augmentation de température de 2 °C suffirait à augmenter la quantité de glibbérelline produite. Enfin, le traitement à l'hormone glibbérelline exogène, peu chère et d'obtention facile, est actuellement en pleine expansion en agroalimentaire. Dans ce contexte, les GRP, de plus en plus abondantes, pourraient également être de plus en plus sensibilisantes.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics* 2011;128(1):e9–17.
- [2] Pitsios C, Dimitriou A, Stefanaki EC, Kontou-Fili K. Anaphylaxis during skin testing with food allergens in children. *Eur J Pediatr* 2010;169(5):613–5.
- [3] Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31(3):423–9.
- [4] García-Ara C, Boyano-Martínez T, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz F, Reche-Frutos M, Martín-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(1):185–90.
- [5] Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(4):444–51.
- [6] Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(5):891–6.
- [7] Sirin Kose S, Asilsoy S, Uzunur N, Karaman O, Anal O. Outcomes of baked milk and egg challenge in cow's milk and hen's egg allergy: can tolerance be predicted with allergen-specific IgE and prick-to-prick test? *Int Arch Allergy Immunol* 2019;180(4):264–73.
- [8] Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000;30(11):1540–6.
- [9] Roberts G, Lack G. Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1291–6.
- [10] Stiefel G, Anagnostou K, Boyle RJ, Brathwaite N, Ewan P, Fox AT, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of peanut and tree nut allergy. *Clin Exp Allergy* 2017;47(6):719–39.
- [11] Neuman-Sunshine DL, Eckman JA, Keet CA, Matsui EC, Peng RD, Lenehan PJ, et al. The natural history of persistent peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108(5):326–331.e3.
- [12] Chong KW, Saffari SE, Chan N, Seah R, Tan CH, Goh SH, et al. Predictive value of peanut skin prick test, specific IgE in peanut-sensitized children in Singapore. *Asia Pac Allergy* 2019;9(3):e21.
- [13] Peeters KBM, Koppelman SJ, van Hoven E, van der Tas CWH, den Hartog Jager CF, Penninks AH, et al. Does skin prick test reactivity to purified allergens correlate with clinical severity of peanut allergy? *Clin Exp Allergy* 2007;37(1):108–15.
- [14] Dang TD, Tang M, Choo S, Licciardi PV, Koplin JJ, Martin PE, et al. Increasing the accuracy of peanut allergy diagnosis by using Ara h 2. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(4):1056–63.
- [15] Elegbede CF, Papadopoulos A, Just J, Moneret-Vautrin DA, Deschildre A, Crépét A. Gender, prick test size and rAra h 2 sIgE level may predict the eliciting dose in patients with peanut allergy: evidence from the Mirabel survey. *Clin Exp Allergy* 2019;49(5):677–89.
- [16] Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rancé F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006;61(12):1377–84.
- [17] Heine RG, Verstege A, Mehl A, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Niggemann B. Proposal for a standardized interpretation of the atopy patch test in children with atopic dermatitis and suspected food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17(3):213–7.
- [18] Syrigou EI, Pitsios C, Panagiotou I, Chouliaras G, Kitsiou S, Kanariou M, et al. Food allergy-related paediatric constipation: the usefulness of atopy patch test. *Eur J Pediatr* 2011;170(9):1173–8.
- [19] Sabato V, van Hengel AJ, De Knop KJ, Verweij MM, Hagendorens MM, Bridts CH, et al. Basophil activation reveals divergent patient-specific responses to thermally processed peanuts. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011;21(7):527–31.

- [20] Appel MY, Nachshon L, Elizur A, Levy MB, Katz Y, Goldberg MR. Evaluation of the basophil activation test and skin prick testing for the diagnosis of sesame food allergy. *Clin Exp Allergy* 2018;48(8):1025–34.
- [21] Santos AF, Douiri A, Bécares N, Wu S-Y, Stephens A, Radulovic S, et al. Basophil activation test discriminates between allergy and tolerance in peanut-sensitized children. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(3):645–52.
- [22] Santos AF, Du Toit G, Douiri A, Radulovic S, Stephens A, Turcanu V, et al. Distinct parameters of the basophil activation test reflect the severity and threshold of allergic reactions to peanut. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(1):179–86.
- [23] Deng S, Yin J. Clinical utility of basophil activation test in diagnosis and predicting severity of mugwort pollen-related peach allergy. *World Allergy Organ J* 2019;12(6):100043.
- [24] Santos AF, Lack G. Basophil activation test: food challenge in a test tube or specialist research tool? *Clin Transl Allergy* 2016;6:10.
- [25] Bahri R, Custovic A, Korosec P, Tsoumani M, Barron M, Wu J, et al. Mast cell activation test in the diagnosis of allergic disease and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142(2):485–496.e16.
- [26] Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(6):1260–74.
- [27] Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AEJ, Du Toit G, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014;69(5):590–601.
- [28] Vazquez-Ortiz M, Ludman S, Aston A, Noimark L, Turner PJ. Lip dose challenges in food allergy: current practice and diagnostic utility in the United Kingdom. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(8):2770–2774.e3.
- [29] Blumchen K, Beder A, Beschoner J, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, et al. Modified oral food challenge used with sensitization biomarkers provides more real-life clinical thresholds for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(2):390–8.
- [30] Pettersson ME, Koppelman GH, Schins AMM, van Ginkel CD, Flokstra-de Blok BMJ, Kollen BJ, et al. Greater severity of peanut challenge reactions using a high-fat vs. low-fat matrix vehicle. *Clin Exp Allergy* 2018;48(10):1364–7.
- [31] Ball H, Luyt D, Bravin K, Kirk K. Single nut or total nut avoidance in nut allergic children: outcome of nut challenges to guide exclusion diets. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(8):808–12.
- [32] Yanagida N, Okada Y, Sato S, Ebisawa M. New approach for food allergy management using low-dose oral food challenges and low-dose oral immunotherapies. *Allergol Int* 2016;65(2):135–40.
- [33] Arkwright PD, MacMahon J, Koplin J, Rajput S, Cross S, Fitzsimons R, et al. Severity and threshold of peanut reactivity during hospital-based open oral food challenges: an international multicenter survey. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29(7):754–61.
- [34] Yanagida N, Sato S, Asaumi T, Ogura K, Borres MP, Ebisawa M. Safety and feasibility of heated egg yolk challenge for children with egg allergies. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28(4):348–54.
- [35] Westerhout J, Baumert JL, Blom WM, Allen KJ, Ballmer-Weber B, Crevel RWR, et al. Deriving individual threshold doses from clinical food challenge data for population risk assessment of food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144(5):1290–309.
- [36] Turner PJ, Wainstein BK. Crossing the threshold: can outcome data from food challenges be used to predict risk of anaphylaxis in the community? *Allergy* 2017;72(1):9–12.
- [37] Grabenhenrich LB, Reich A, Bellach J, Trendelenburg V, Sprickelmann AB, Roberts G, et al. A new framework for the documentation and interpretation of oral food challenges in population-based and clinical research. *Allergy* 2017;72:453–61.
- [38] Dua S, Ruiz-García M, Bond S, Durham SR, Kimber I, Mills C, et al. Effect of sleep deprivation and exercise on reaction threshold in adults with peanut allergy: a randomized controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:1584–94.
- [39] Greenhawt M. Pearls and pitfalls of food challenges in infants. *Allergy Asthma Proc* 2019;40:62–9.
- [40] Morrison LB, Brandt EB, Myers JB, Hershey GKK. Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development. *J Clin Invest* 2019;129(4):1504–15.
- [41] Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of regulations (EU) N° 528/2012 and (EC) N° 1107/2009. European Food Safety Authority; 2018 [Consulté le 4 février 2020. Disponible sur : <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/5311>].
- [42] Perturbateurs endocriniens. Ce qu'il faut retenir — Risques — INRS. [Mis en ligne le 12/07/2018. Consulté le 4 février 2020. Disponible sur : <http://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/ce-qu-il-faut-retenir.html>].
- [43] Opinion on BPA. European Food Safety Authority; 2015 [Consulté le 4 février 2020. Disponible sur : <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/3978>].
- [44] Ferguson KK, McElrath TF, Chen Y-H, Mukherjee B, Meeker JD. Urinary phthalate metabolites and biomarkers of oxidative stress in pregnant women: a repeated measures analysis. *Environ Health Perspect* 2015;123(3):210–6.
- [45] Vernet C, Pin I, Giorgis-Allemand L, Philippat C, Benmerad M, Quentin J, et al. In utero exposure to select phenols and phthalates and respiratory health in five-year-old boys: a prospective study. *Environ Health Perspect* 2017;125(9) [Consulté le 9 février 2020. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5915196/>].
- [46] Liao S-L, Tsai M-H, Lai S-H, Yao T-C, Hua M-C, Yeh K-W, et al. Prenatal exposure to bisphenol-A is associated with Toll-like receptor-induced cytokine suppression in neonates. *Pediatr Res* 2016;79(3):438–44.

- [47] Vaidya SV, Kulkarni H. Association of urinary bisphenol A concentration with allergic asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *J Asthma* 2012;49(8):800–6.
- [48] Benjamin S, Masai E, Kamimura N, Takahashi K, Anderson RC, Faisal PA. Phthalates impact human health: epidemiological evidences and plausible mechanism of action. *J Hazard Mater* 2017;340:360–83.
- [49] FAQ sur les phtalates dans les matériaux plastiques en contact avec des aliments. European Food Safety Authority; 2019 [Consulté le 9 février 2020. Disponible sur : <https://www.efsa.europa.eu/fr/news/faq-phthalates-plastic-food-contact-materials>].
- [50] Jaakkola JJK, Knight TL. The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in the development of asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2008;116(7):845–53.
- [51] Kolarik B, Naydenov K, Larsson M, Bornehag C-G, Sundell J. The association between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. *Environ Health Perspect* 2008;116(1):98–103.
- [52] Hoppin JA, Jaramillo R, London SJ, Bertelsen RJ, Salo PM, Sandler DP, et al. Phthalate exposure and allergy in the U.S. population: results from NHANES 2005–2006. *Environ Health Perspect* 2013;121(10):1129–34.
- [53] Yanagisawa R, Koike E, Win-Shwe T-T, Takano H. Oral exposure to low dose bisphenol A aggravates allergic airway inflammation in mice. *Toxicol Rep* 2019;6:1253–62.
- [54] Malaisé Y, Menard S, Cartier C, Gaultier E, Lasserre F, Lencina C, et al. Gut dysbiosis and impairment of immune system homeostasis in perinatally-exposed mice to Bisphenol A precede obese phenotype development. *Sci Rep* 2017;7(1):14472.
- [55] Bunyavanich S, Berin MC. Food allergy and the microbiome: current understandings and future directions. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144(6):1468–77.
- [56] DeLuca JA, Allred KF, Menon R, Riordan R, Weeks BR, Jayaraman A, et al. Bisphenol-A alters microbiota metabolites derived from aromatic amino acids and worsens disease activity during colitis. *Exp Biol Med* (Maywood) 2018;243(10):864–75.
- [57] Zhou Y, Cheng G, Chen K, Lu J, Lei J, Pu S. Adsorptive removal of bisphenol A, chloroxylenol, and carbamazepine from water using a novel β -cyclodextrin polymer. *Ecotoxicol Environ Saf* 2019;170:278–85.
- [58] Peeters KABM, Lamers R-JAN, Penninks AH, Knol EF, Bruijnzeel-Koomen CAFM, van Nesselrooij JHJ, et al. A search for biomarkers as diagnostic tools for food allergy: a pilot study in peanut-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155(1):23–30.
- [59] Crestani E, Harb H, Charbonnier L-M, Leirer J, Motsinger-Reif A, Rachid R, et al. Untargeted metabolomic profiling identifies disease-specific signatures in food allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:782–4.
- [60] Adel-Patient K, Lezmi G, Castelli FA, Blanc S, Bernard H, Soulaïnes P, et al. Deep analysis of immune response and metabolic signature in children with food protein induced enterocolitis to cow's milk. *Clin Transl Allergy* 2018;8:38.
- [61] Hugues B, Didierlaurent A, Charpin D. Cross-reactivity between cypress pollen and peach: a report of seven cases. *Allergy* 2006;61:1241–3.
- [62] Cas cliniques d'allergie au pollen de cyprès : le syndrome cyprès/agrume – EM. [Consulté le 8 février 2020. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/en/article/967198>].
- [63] Sénéchal H, Keykhosravi S, Couderc R, Selva MA, Shahali Y, Aizawa T, et al. Pollen/fruit syndrome: clinical relevance of the cypress pollen allergenic gibberellin-regulated protein. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019;11:143–51.
- [64] Klingebiel C, Chantran Y, Arif-Lusson R, Ehrenberg AE, Östling J, Poisson A, et al. Pru p 7 sensitization is a predominant cause of severe, cypress pollen-associated peach allergy. *Clin Exp Allergy* 2019;49:526–36.

A. Valeille ^{a,*}

J. Corriger ^{b,c}

L. Pellicer-Garcia ^d

T. Adam ^e

^a Service d'immunologie et d'allergologie, CHU de Lyon, hôpital Lyon Sud, 69310 Lyon, France

^b Service de médecine interne et rhumatologie, CHR de Metz-Thionville, hôpital d'instruction des Armées Legouest, 57070 Metz, France

^c 3CECITA team, IMoPA UMR7365, CNRS, university of Lorraine, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^d Unité transversale d'allergologie, service de dermatologie, CHU de Besançon, Besançon, France

^e Département de dermato-allergologie, CHRU de Nancy, Nancy, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : anais.vaille@chu-lyon.fr (A. Valeille)

Disponible sur Internet le xxx