

## SYNTHÈSE

# Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques

## INTRODUCTION

La prévalence des maladies allergiques a doublé au cours des 15 dernières années. L'Organisation Mondiale de la Santé classe les maladies allergiques au 4<sup>ème</sup> rang des maladies chroniques. Elles ont un retentissement économique important en terme de santé publique.

L'identification de l'allergène en cause dans la maladie allergique conduit à des mesures environnementales, et peut faire proposer une immunothérapie spécifique. Actuellement ce sont les seuls traitements susceptibles de prévenir l'évolution de la maladie. Un traitement pharmacologique symptomatique peut également être proposé même si sa mise en œuvre ne nécessite pas forcément un diagnostic étiologique de la maladie allergique, cependant toujours souhaitable.

Le diagnostic allergologique étiologique est complexe en raison de la non spécificité des symptômes cliniques et de la multiplicité des mécanismes et des causes. Le diagnostic repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique, la réalisation de tests cutanés (TC) et /ou d'examen biologiques dont le dosage des immunoglobulines de type E (IgE) dites spécifiques des réactions d'hypersensibilité IgE dépendantes. Des tests de provocation ou de réexposition à l'allergène peuvent être utiles.

Compte tenu du nombre élevé de prescriptions de dosages d'IgE spécifiques en allergie, et de la variabilité des pratiques, et afin de rationaliser ces dernières, la caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés a saisi l'HAS afin qu'elle précise les indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques. Ce rapport a pour cible les médecins généralistes, les pédiatres, et les médecins spécialistes en allergologie et/ou en biologie médicale.

## GÉNÉRALITÉS

Les « dosages d'IgE spécifiques » s'adressent aux réactions à médiation IgE (ou IgE-dépendante). Ils n'explorent donc qu'une partie des maladies allergiques : l'allergie IgE-dépendante. Ils ne sont pas pertinents dans les formes d'allergie à médiation cellulaire, comme par exemple certaines formes digestives d'allergie alimentaire ou les dermites de contact.

L'allergie IgE-dépendante, ou « immédiate », a cependant une place prépondérante parmi les maladies allergiques. Cette importance explique la large expansion des « dosages d'IgE spécifiques » disponibles pour le prescripteur.

Les « dosages d'IgE spécifiques » se distinguent du dosage des IgE totales, des tests cellulaires et des immuno-empreintes.

Les tests d'IgE-réactivité sérique diffèrent par la plus ou moins grande multiplicité des allergènes présentés au sérum au cours du test, et par le mode d'expression des résultats selon que le format est chiffré ou non.

## **MÉTHODE**

Ce rapport a été élaboré au moyen d'une analyse critique de la littérature scientifique et du recueil de l'avis de membres d'un groupe de travail constitué d'experts recrutés auprès des sociétés scientifiques concernées par le thème. Pour la présente étude, le groupe de travail était constitué de 3 allergologues, de 2 pneumologues, de 1 pédiatre, de 1 interniste, de 4 biologistes et d'un médecin généraliste. Le texte a été soumis à un groupe de lecture composé de 13 membres avant d'être définitivement adopté. Ce groupe de lecture a formulé par écrit ses remarques sur le fond et la forme du produit à l'issue des réunions des experts.

### **RECHERCHE DOCUMENTAIRE**

La recherche documentaire a été faite par interrogation des bases de données bibliographiques *Medline* (*National library of medicine*, États-Unis) ; *Embase* (Elsevier, Pays-bas) et *Pascal* (CNRSINIST, France).

Des sources d'informations complémentaires ont été utilisées : *Cochrane Library* (Grande-Bretagne), *National guideline clearinghouse* (États-Unis), *HTA Database* (*International network of agencies for health technology assessment* - INAHTA), les sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié, Internet (moteurs de recherche),

BDSP (Banque de données en santé publique, France), et Bibliodent.

La recherche a été limitée aux publications en langue anglaise ou française.

### **SÉLECTION DES ARTICLES**

L'argumentaire de ce travail a été conçu selon une analyse de la littérature sélective. Après lecture des titres et des résumés d'études, les articles potentiellement pertinents ont été commandés puis examinés. Les études incluses dans ce rapport devaient satisfaire les critères suivants :

- les revues de synthèse et les recommandations pour la pratique clinique devaient traiter de la place des dosages unitaires d'IgE spécifiques dans le diagnostic allergologique et elles devaient suivre une méthodologie valide et explicite;
- les études diagnostiques devaient évaluer les performances diagnostiques des dosages unitaires d'IgE spécifiques avec pour référence un autre examen diagnostique (examen clinique, TC, test de provocation ou une association de ces derniers examens).

Les articles retenus pour l'analyse ont été présentés et exploités par pathologie dans la section « résultats ».

# RÉSULTATS

## REVUE DE LA LITTÉRATURE

### I. L'allergie alimentaire

Treize études diagnostiques ont été analysées.

#### I.1. Résultats des études diagnostiques analysées

##### I.1.1. Méthode diagnostique de référence :

Les études n'utilisant pas le TPO comme examen de référence n'ont pas été retenues. Les performances des dosages des IgE spécifiques étaient comparées aux autres techniques diagnostiques : prick-tests, voire patch-tests, en particulier en cas de dermatite atopique.

##### I.1.2. Allergènes étudiés :

Les allergènes les plus étudiés dans notre sélection d'articles étaient les suivants : protéines du lait de vache (7 études), puis blanc d'œuf (5 études), puis farine de blé (2 études), puis soja (2 études), puis arachide (2 études). Les études ont été présentées par allergène ; seuls les allergènes étudiés dans au moins 2 études ont été présentés pour que des comparaisons soient possibles. Les allergènes étudiés concernaient des aliments responsables essentiellement de manifestations cliniques chez l'enfant. Nous n'avons pas identifié d'étude concernant des allergènes responsables de manifestations essentiellement chez l'adulte, et qui répondent aux critères de sélection : au moins 2 études sur le même allergène, réalisation d'un TPO, présence des valeurs de sensibilité, spécificité, VPP et VPN.

La nature des allergènes explorés par prick-tests était variable : aliment natif, extrait commercial ou protéine allergisante.

##### I.1.3. Performances diagnostiques des dosages d'IgE spécifiques

N'ont été présentés que les résultats des prick-tests (seuil  $\geq 3\text{mm}$ ) et des dosages des IgE spécifiques (seuil  $> 0,35\text{ kU/l}$  sauf pour 1 étude avec 1 seuil  $\geq 0,7\text{ kU/L}$ )

##### I.1.4. Validité interne des études diagnostiques

La validité interne des études sélectionnées était faible. Les populations incluses étaient hétérogènes. L'âge des patients était variable d'une étude à l'autre, voire imprécis: moins de 1 an, de l'enfance à l'adolescence. Les manifestations cliniques étaient variables : par exemple, la fréquence de dermatite atopique allait de 23% à 100%. Les données cliniques n'étaient pas toujours précisées : 47% de « problème cutanés ». Les études concernaient un ou plusieurs allergènes alimentaires voire des aéro-allergènes. L'utilisation du TPODA, considérée comme l'examen de référence, était variable. D'autres test ont été utilisés : TPO ouvert et histoire clinique très évocatrice. Il existait donc une grande variabilité des méthodes de sélection des sujets malades et sains. Les groupes témoins n'étaient pas dans tous les cas constitués de sujets « sains ». Les témoins pouvaient être en fait des sujets chez qui était suspectée une allergie alimentaire, mais chez qui les TPO étaient négatifs.

### **I.1.5. Applicabilité des conclusions des auteurs**

L'applicabilité de ces études en pratique courante était faible du fait des différentes variations méthodologiques (conception des études, allergènes utilisés), et de la nature des populations étudiées entre les études (prévalence de l'allergie alimentaire globalement plus élevée dans les études analysées qu'en pratique allergologique courante).

### **I.1.6. Valeur intrinsèque des IgE spécifiques dans le diagnostic de l'allergie alimentaire :**

Les performances diagnostiques des dosages d'IgE spécifiques dans l'allergie alimentaire étaient très variables, voire opposées d'une étude à l'autre pour chaque allergène aux seuils sélectionnés. La discordance des résultats des études n'a pas permis de tirer de conclusions générales sur les performances diagnostiques des dosages d'IgE spécifiques dans l'allergie alimentaire. L'analyse critique de la littérature n'a pas permis de recommander l'utilisation isolée des dosages d'IgE spécifiques dans le diagnostic de l'allergie alimentaire.

### **I.1.7. Valeur quantitative des dosages d'IgE spécifiques**

Ces variations de méthodologies et de résultats entre les études n'ont pas permis de recommander la pratique de dosages quantitatifs des IgE spécifiques dans un but de définition d'un risque allergique pour un patient donné.

## **II. Allergie respiratoire**

Seules les études où les valeurs de sensibilité, spécificité, des dosages des IgE spécifiques étaient communiquées ont été analysées. Deux recommandations et 8 études diagnostiques ont été analysées.

### **II.1. Résultats des études diagnostiques analysées**

Il n'existe aucune méthode diagnostique de référence dans l'allergie respiratoire. Dans la littérature analysée, l'évaluation des dosages des IgE spécifiques a été réalisée en prenant comme référence les résultats des TC ou de l'histoire clinique associée aux TC, et plus rarement par rapport à l'histoire clinique seule pour le chat et phléole.

Les études ont été regroupées par allergène

- les allergènes étudiés dans au-moins 2 études afin de permettre des comparaisons.
- les études dans lesquelles les Se et Sp étaient communiquées.
- les études où l'allergène était bien défini : les mélanges (arbres ou graminées par exemple) ont été exclus.

Les allergènes les plus étudiés dans la littérature analysée étaient les suivants : le chat (8 études), *D ptéronyssinus* (6 études), *alternaria* (5 études), phléole (3 études), *D farinae*, dactyle, pariétaire, et ambroisie (respectivement 2 études).

Il n'a pas été possible d'identifier au moins 2 études concernant le même pollen d'arbre.

#### **II.1.1. Validité interne**

La validité interne des études analysées dans l'allergie respiratoire était faible en raison des biais suivants :

- La nature des allergènes était hétérogène entre ces études (mélanges d'espèces botaniques très différentes par exemple). Des allergènes ont également été associés de façon artificielle : aéroallergènes saisonnier ou perannuel. Les allergènes testés

- dans les examens biologiques et les TC étaient parfois différents (espèces botaniques proches mais non identiques par exemple).
- les examens diagnostiques considérés comme examens de référence (histoire clinique et/ou TC) et les seuils de positivité des dosages des IgE spécifiques étaient variables.
  - L'existence d'un groupe témoin n'était pas systématique.
  - Les indicateurs d'efficacité diagnostique utilisés étaient variables : sensibilité, spécificité, VPP, VPN, efficacité diagnostique, courbes ROC. Ils n'étaient pas systématiquement communiqués.
  - les moyennes d'âges des patients n'étaient pas présentées dans tous les cas, les auteurs n'ont parfois communiqué que les âges extrêmes ou n'ont pas renseigné cette donnée.
  - Les pathologies des patients étaient essentiellement l'asthme et la rhinite mais leur proportion n'était pas toujours connue; 1 étude a également porté sur une « population de patient consultant une unité d'allergologie ». Une disparité des pathologies entre les groupes de malades des différentes études était donc très probable.

### **II.1.2. Applicabilité des conclusions des auteurs**

L'applicabilité des conclusions des études analysées était limitée pour les raisons suivantes :

- Les conclusions des différentes études étaient parfois contradictoires ;
- Le nombre d'allergènes disponibles dépasse la centaine. Seuls une dizaine de ces produits occasionne suffisamment de sensibilisations pour que des études statistiques soient réalisées ;
- le nombre d'allergènes explorés dans ces études était réduit.

### **II.1.3. Valeur intrinsèque des IgE spécifiques dans le diagnostic de l'allergie respiratoire :**

L'évaluation des performances des dosages d'IgE spécifiques a été limitée par l'absence de méthode diagnostique de référence de l'allergie respiratoire et la diversité méthodologique des études. De ce fait, il n'a pas été possible de tirer une conclusion globale de ces études concernant la valeur des dosages des IgE spécifiques dans le diagnostic des maladies allergiques respiratoires. Des variations de performances pour un test donné vis-à-vis d'un même allergène entre différentes études ont été notées sans que l'origine de ces variations ait pu être clairement identifiée. Le nombre d'études concernant la valeur diagnostique des dosages d'IgE spécifiques dans l'allergie respiratoire est faible, alors que cette pathologie est la plus fréquemment rencontrée dans le domaine de l'allergie IgE médiée. Parmi ce petit nombre d'études, la faible représentation des pollens d'arbres est à noter.

## **III. Allergie au latex**

Huit publications ont été analysées : 1 revue de synthèse et 7 études diagnostiques dont 5 concernaient essentiellement des professionnels exposés aux protéines de latex, et 2 concernaient des patients ayant un *spina bifida*.

L'analyse de ces études a révélé une variabilité:

- Des types de populations étudiées :  
Deux types de populations ont été préférentiellement étudiés : des professionnels médicaux et paramédicaux, et des patients atteints de *spina bifida*. Les voies de sensibilisation au latex pour ces 2 populations étaient donc différentes
- De l'examen considéré comme référence :  
Les tests de référence étaient variables : test de provocation au gant dans 1 étude, histoire clinique dans 3 études, tests cutanés dans 2 études, 3 éléments positifs (TC et/ou dosage des IgE spécifiques) et HC, TC (un « extrait maison ») ± confirmé par TP (dont 7 ont été refusés) pour les groupes de malades. L'allergénicité du latex utilisé lors d'un test de provocation pouvait varier d'une étude à l'autre (lots de gants différents).
- De la nature du produit allergénique :  
Les extraits utilisés pour réaliser les TC étaient variables: extrait natif, extrait « maison », extrait commercial (pas toujours disponibles en France). Les techniques de dosage des IgE spécifiques étaient variables. L'allergène utilisé comme référence pour classer les malades et non-malades pouvait être plus ou moins proche d'un des produits utilisés comme test à évaluer.

Seules les études dans lesquelles étaient communiquées les données de sensibilité, spécificité, VPP et VPN ont été présentées dans cette synthèse

Des variations de performances pour une même technique ont été décrites dans 4 études :

- sensibilité de la technique C : de 76,3 % à 92,6 %.
- spécificité de la technique C : de 70,5 % à 96,7 %.
- VPP de la technique C : de 62,3 % à 94,3 %.
- VPN de la technique C : de 84,4 % à 93,9 %.

Les méthodes diagnostiques de référence utilisées dans ces 4 études étaient différentes : TC, histoire clinique et TP au gant.

Seule 1 étude a été réalisée avec comme examen diagnostique de référence un TP au gant et une évaluation des sensibilité, spécificité, VPP et VPN des TC et dosages des IgE spécifiques. Les TC semblaient plus performants que les dosages d'IgE spécifiques, l'histoire clinique était très insuffisante pour diagnostiquer l'allergie au latex. Mais les performances des TC par rapport aux dosages des IgE spécifiques étaient difficiles à évaluer car l'« extrait maison » utilisé pour réaliser les TC n'était pas disponible de façon courante en France. L'utilisation d'un TP au gant qui permettait une évaluation des performances diagnostiques de l'HC a permis de relativiser les conclusions des études où l'HC était prise comme référence pour différencier les malades des sujets sains. Cette étude était également la seule où les performances des TC et dosages des IgE spécifiques ont été comparées au moyen des sensibilité, spécificité, VPP et VPN. Les résultats des dosages des IgE spécifiques dans les différentes études étaient donc hétérogènes, y compris quand les différents auteurs utilisaient la même technique de dosage des IgE spécifiques.

## **IV. Allergie aux piqûres d'insectes**

### **IV.1. Allergie aux venins d'hyménoptères**

La littérature analysée concernant l'allergie aux venins d'hyménoptères a comporté 1 étude diagnostique et une recommandation. Elle a montré que les dosages des IgE spécifiques permettaient, comme les TC, de confirmer de mécanismes d'IgE réactivité à un venin donné.

Les dosages d'IgE spécifiques, comme les TC, permettaient de « choisir » le ou les venins utilisés pour l'immunothérapie spécifique. Les TC par IDR étaient indispensables au bilan et étaient considérés comme la méthode diagnostique de référence.

En cas de manifestation sévère avec des TC négatifs, il semblait intéressant de renouveler les dosages d'IgE spécifiques qui, si ils étaient positifs, devaient inciter le praticien à renouveler les TC.

Au cours de l'immunothérapie spécifique, l'évolution des dosages des IgE spécifiques et des TC étaient un des éléments permettant l'arrêt de l'immunothérapie à 5 ans de traitement, les éléments de jugement principaux restant cliniques.

### **IV.2. Autres insectes**

Aucune étude portant sur les allergies aux autres insectes n'a pu être identifiée.

## **V. Allergie médicamenteuse**

Quatre publications ont été étudiées dont 1 recommandation et 3 études diagnostiques.

Deux études ont porté sur les performances des IgE spécifiques pour le diagnostic d'allergie aux pénicillines (Amoxicilline et Pénicilline G). Les méthodologies des ces 2 études étaient très différentes : 1 étude concernait les consultants pour suspicion d'allergie médicamenteuse et la deuxième a sélectionné différents groupes de malades et non malades, la prévalence de l'allergie était donc bien supérieure dans cette deuxième étude et peu en rapport avec ce qui est observé dans une consultation d'allergologie. Ces 2 études ont confirmé que les dosages des IgE spécifiques avaient un intérêt dans le diagnostic d'allergie médicamenteuse, mais les sensibilités et spécificités étaient divergentes, et médiocres pour l'étude la plus récente.

Une autre étude a confirmé l'intérêt de réaliser les investigations allergologiques précocement après l'incident ; les marqueurs d'hypersensibilité immédiate (TC et dosages des IgE spécifiques) se négativant dans le temps.

Concernant les autres médicaments, la revue de la littérature n'a pas permis de tirer de conclusion concernant la valeur des autres dosages d'IgE spécifiques disponibles.

La recommandation *Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology* de 1999 a confirmé que dans l'allergie médicamenteuse, après l'anamnèse, les tests cutanés constituaient le test diagnostique de référence. Il existe peu de tests d'identification d'IgE spécifiques à des médicaments en dehors des pénicillines, domaine où ces tests peuvent constituer un complément utile.

## **VI. Réactions per-anesthésie générale**

Aucune revue de synthèse ou étude diagnostique n'a été retenue en raison de la faible qualité méthodologique des publications

Une recommandation pour la pratique clinique a été sélectionnée. Il s'agissait de la recommandation de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation labellisée par

l'Anaes concernant la prévention du risque anesthésique. Cette dernière prévoit une recherche des IgE dans le sérum du patient uniquement pour les ions ammonium quaternaire (curares), le thiopental et le latex. La recherche de ces IgE spécifiques peut être utile pour interpréter des tests cutanés négatifs ou douteux, alors que les signes cliniques étaient évocateurs d'anaphylaxie (grade E). Il faut préférer les techniques offrant la meilleure sensibilité: SAQ-RIA et PAPPC-RIA pour les curares. Pour le latex, les techniques commerciales sont très satisfaisantes.

En conclusion, la place des dosages des IgE spécifiques pour le diagnostic d'allergie per-opéatoire est limitée aux myorelaxants et au latex. Ces dosages sont complémentaires des tests cutanés. La fiabilité des dosages d'IgE spécifiques au latex est meilleure que celle des myorelaxants. Les dosages des IgE spécifiques aux autres médicaments ont été traités dans la section concernant les médicaments.

## **VII. Allergies professionnelles**

Les allergies aux protéines du latex sont traitées dans un autre chapitre.

Une recommandation a été analysée en raison de ses qualités méthodologiques. Dans cette recommandation, le niveau de preuve attribué aux dosages des IgE spécifiques n'a pas été communiqué. Le niveau de preuve attribué aux tests de provocation (considéré comme « gold-standard ») était 3A.

Les études diagnostiques n'ont pu être retenues : les techniques de dosage des IgE spécifiques étaient non commerciales et donc non utilisables en pratique.

Aucune revue de synthèse n'a pu être retenue car la méthodologie d'élaboration des revues analysées n'a été exposée dans aucune d'entre-elles.

Cette synthèse est donc restreinte à la seule recommandation jugée « valide » :

- Dans 1 premier temps le diagnostic de la maladie allergique est recommandé (asthme, rhinite ... )
- Puis la relation entre l'exposition à l'agent et la détérioration de la pathologie doit être mise en évidence par différents tests : mesure répétée (au travail et au repos) du débit expiratoire de pointe, recherche d'hyperréactivité bronchique les jours de travail et au repos ...
- Enfin des tests immunologiques : TC et/ dosage d'IgE spécifiques (s'ils existent) peuvent être réalisés afin de confirmer la sensibilisation du patient à l'agent causal.
- Des tests de provocation bronchique (si cela est possible) seront alors réalisés pour confirmer le diagnostic.

## **VIII. conjonctivites allergiques**

Aucune étude portant sur les dosages d'IgEs dans les conjonctivites allergiques n'a pu être retenue en raison de faiblesses méthodologiques.

## **IX. Autres cas (parasitoses, liquide séminal, etc.)**

Aucune étude en rapport avec ces autres domaines n'a pu être analysée en raison des faiblesses méthodologiques de la littérature concernée.

## **AVIS DU GROUPE DE TRAVAIL**

### **I. Remarques générales**

Comme pour les TC, la présence d'IgE spécifiques indique la sensibilisation de l'organisme au produit testé et ne signifie pas pour autant une allergie à ce produit. Cette sensibilisation peut être le résultat du contact direct avec le produit allergisant ou relever d'une réaction croisée avec un produit homologue.

Lors d'une prescription d'un dosage d'IgE spécifiques, la désignation de l'allergène doit être précise : des termes imprécis (par exemple « pollens », « pollens d'arbres, moisissures ») ou ne correspondant plus aux allergènes utilisés en 2004 (par exemple « poussière de maison », « groupes botaniques ») ne doivent plus être employés. Seul le nom commun (dactyle ou lait de vache par exemple) ou latin de l'allergène doit être utilisé (*D pteronyssinus* par exemple). La référence commerciale ne doit pas être utilisée. Les prescriptions d'IgE spécifiques vis-à-vis d'allergènes recombinants doivent être formulées clairement (rBet v1 par exemple).

S'agissant des tests d'orientation comportant plusieurs allergènes, la prescription ne doit pas faire référence à une dénomination commerciale. La prescription devra préciser le format du test (test global ou test multiple) ainsi que la nature des allergènes testés (respiratoires, alimentaires, mixtes respiratoires et alimentaires), par exemple : "test d'orientation global respiratoire".

### **II. Suspicion de manifestations cliniques d'origine alimentaire**

Bien que cette section concerne les IgE spécifiques, il est nécessaire de souligner que l'allergie alimentaire ne se résume pas à l'allergie IgE-dépendante.

#### **II.1. Diagnostic**

##### **II.1.1. IgE totales :**

Le dosage d'IgE totales peut être effectué chez l'enfant de moins de 3 ans lorsqu'on suspecte une maladie atopique sans orientation étiologique précise. Le dosage d'IgE totales n'est pas nécessaire en cas de sensibilisation et/ou d'allergie alimentaire avérée. Le dosage d'IgE totales n'est pas indiqué au-delà de 3 ans.

##### **II.1.2. Tests d'orientation diagnostique:**

Ces tests *in vitro* apportent des renseignements plus précis que le dosage des IgE totales car l'IgE-réactivité révélée correspond seulement à quelques produits allergisants (ceux présents dans le réactif).

Les tests d'orientation sont une étape initiale dans le diagnostic étiologique. Ils peuvent regrouper en une seule analyse plusieurs produits allergisants. La réponse est alors soit qualitative (positive/négative), soit semi-quantitative. Elle peut être globale (un seul résultat sans discernement du ou des composants du mélange en cause) ou multiple (un résultat pour chaque composant testé). Les tests d'orientation se différencient donc des tests unitaires dont la composition est restreinte à un seul produit allergisant, voire à un seul allergène.

Chez l'enfant de moins de 3 ans, les tests d'orientation sont indiqués en cas d'urticaire et/ou de sifflements récidivants et/ou de dermatite atopique et/ou de symptômes digestifs

dont l'origine infectieuse ou autre est exclue. Concernant les trophallergènes, ces tests doivent inclure les allergènes les plus fréquemment rencontrés à cet âge : lait, œuf, blé, arachide, poisson, et noisette.

Chez l'enfant plus grand, les tests d'orientation peuvent comporter, soit uniquement des trophallergènes, soit des trophallergènes associés à des pneumallergènes. En effet, la recherche d'une sensibilisation à des pneumallergènes peut orienter la recherche vers certains types d'allergie alimentaire.

Chez l'adulte les tests d'orientation à l'aide de mélange de trophallergènes végétaux ont peu d'indication en raison de la très grande diversité des aliments d'origine végétale impliqués. La demande de plusieurs tests de composition différente, est une alternative peu utile en raison de la fréquence des sensibilisations polliniques pouvant conduire à des tests positifs par co-réactivité, d'interprétation délicate et parfois sans signification clinique.

### **II.1.3. Tests unitaires :**

Aucune publication ne valide l'intérêt d'une demande systématique d'IgE spécifiques à un aliment chez l'enfant comme chez l'adulte, en l'absence de tout symptôme ou affection allergique. En conséquence une telle demande n'est pas justifiée.

Le dosage unitaire des IgE spécifiques à un aliment peut être utile en première intention chez l'enfant comme chez l'adulte, devant des symptômes isolés éventuellement récidivants, liés de façon évidente à cet aliment.

Dans le cas d'allergie à l'un des produits suivants, des IgE spécifiques élevées pour l'œuf, l'arachide et le poisson doivent conduire à une prise en charge allergologique

Des valeurs-seuils d' IgE spécifiques élevées pour le blanc d'oeuf, le jaune d'oeuf, le lait de vache, l'arachide, le poisson et les fruits à coque ont été proposées afin d'éviter la pratique de tests de provocation orale, l'allergie alimentaire étant sûre à 95% ou plus quand le résultat des IgE spécifiques dépassait le seuil défini. L'analyse de la littérature a montré qu'il n'est pas possible de définir des valeurs-seuils applicables à un patient donné, celles-ci étant très différentes d'une cohorte publiée à une autre. Il ne faut pas se fonder sur ces valeurs-seuils pour décider d'une éviction alimentaire.

Il est recommandé de prendre un avis spécialisé chez l'enfant comme chez l'adulte, lorsqu'une allergie alimentaire est suspectée devant des symptômes chroniques, ou récidivants, mais sans lien évident avec un aliment. Cet avis spécialisé comportera une enquête allergologique précise avec réalisation de tests cutanés en première intention permettant de poser l'indication éventuelle de tests biologiques et de tests de provocation.

Le dosage des IgE spécifiques contre les composants de certains aliments doit être demandé en seconde intention lorsqu'il existe une IgE réactivité vis-à-vis de l'aliment entier et sera réservé à des cas particuliers dans le cadre d'un suivi par un praticien spécialisé. La prescription d'IgE spécifiques au « lait » ou "aux protéines de lait" doit mentionner l'origine (vache, chèvre, brebis, jument). La recherche d'IgE spécifiques à l'albumine, à la betalactoglobuline, à la caséine, ou à la séralbumine bovine ne peut être envisagée que dans le cadre de cas particulier. Cette remarque explicite

pour le lait de vache (cas le plus courant) vaut pour d'autres composants de produits allergisants tels que le blanc d'œuf (qui regroupe ovalbumine, lysozyme ...).

Les dosages d'IgE spécifiques peuvent être "positifs" par réactivité croisée (par exemple des aliments d'origine végétale et des pollens auxquels les sujets sont sensibilisés). Cette positivité peut ne pas correspondre à une expression clinique. La réactivité sérique, comme la réactivité cutanée, n'est pas en soi synonyme d'allergie clinique.

## **II.2. Suivi d'une allergie alimentaire**

### **II.2.1. Suivi d'une allergie alimentaire prouvée**

Le dosage des IgE spécifiques répété annuellement par la même technique peut être utile au spécialiste chez l'enfant comme chez l'adulte.

### **II.2.2. Suivi d'une sensibilisation alimentaire**

Chez l'enfant, il peut être utile de répéter le dosage annuellement, en attendant le moment du test de provocation, dans la mesure où la sensibilisation a été établie par des tests cutanés, et un premier dosage d'IgE spécifiques. Le moment du test de provocation dépend de l'âge et d'un avis spécialisé.

Chez l'adulte, il n'y a pas lieu de répéter un dosage d'IgE spécifiques devant une sensibilisation pour laquelle il n'a pas été jugé utile de faire un test de provocation par voie orale.

## **III. Suspicion de réactions ORL ou bronchiques d'origine allergique**

### **III.1. Remarque générale :**

En cas de suspicion d'une maladie respiratoire allergique, un avis spécialisé est souhaitable pour la réalisation d'une enquête allergologique : interrogatoire, examens para-cliniques de l'organe cible, TC et éventuellement dosages d'IgE spécifiques, test d'exposition à l'allergène, et mesures de l'exposition allergénique.

Une recherche de causes non allergiques à ces manifestations cliniques doit être entreprise.

### **III.2. Diagnostic**

#### **III.2.1. Dosage des IgE totales :**

Chez l'enfant de moins de 3 ans : ce dosage est un marqueur fiable de terrain atopique.

Après l'âge de 3 ans : le dosage des IgE totales n'est pas un marqueur spécifique fiable de terrain atopique. Il est indiqué dans d'autres situations (diagnostic en immunopathologie - initiation du traitement par anticorps anti-IgE par exemple)

#### **III.2.2. Tests d'orientation diagnostique**

Ces tests permettent de rechercher en même temps des IgE spécifiques de plusieurs produits allergisants. La réponse à ces tests n'est pas donc pas spécifique d'une protéine allergisante.

➤ Tests d'orientation respiratoire :

Les tests sont indiqués en cas de manifestations respiratoires ORL et/ou bronchiques, quel que soit l'âge du patient.

Le groupe de travail rappelle qu'il est indispensable que la composition des tests soit explicitée par le fabricant.

➤ Tests d'orientation alimentaire :

Les manifestations respiratoires ne dépendent pas prioritairement des trophallergènes.

Les tests concernant les trophallergènes les plus courants de l'enfant peuvent être utiles chez l'enfant de moins de 3 ans et ont peu d'intérêt au-delà de cet âge.

### **III.2.3. Tests unitaires :**

La conduite diagnostique et les modalités de suivi des manifestations allergiques sont indépendantes de l'âge du patient.

Les dosages unitaires d'IgE spécifiques sont indiqués en cas de discordance entre les manifestations cliniques et les résultats des TC. La prescription devra préciser nommément le produit allergisant en cause.

Les dosages des unitaires d'IgE spécifiques peuvent être effectués d'emblée en cas d'impossibilité de réalisation (traitement antihistaminique en cours et/ou dermatose évolutive) ou de tests cutanés avérés ininterprétables (dermographisme, aréactivité cutanée ...)

La réalisation d'un dosage d'IgE spécifiques en complément des TC est recommandée si une immunothérapie spécifique est envisagée.

Onze des 12 experts du groupe de travail ont exprimé l'avis suivant : si cela est nécessaire à la prise en charge du patient, il sera possible de prescrire un dosage unitaire d'IgE spécifiques en première intention lorsqu'un interrogatoire minutieux aura révélé une relation de cause à effet évidente entre l'exposition à un aéroallergène et la manifestation clinique. Cet avis n'a pas été partagé par un expert ni par 4 des 13 relecteurs qui ont estimé qu'il n'y avait pas d'indication à prescrire un dosage unitaire d'IgE spécifiques en première intention dans le diagnostic des maladie allergique respiratoire.

Le groupe de travail recommande de ne plus prescrire le dosage d'IgE spécifiques contre la poussière de maison en raison du manque de spécificité de celui-ci : en effet, l'environnement domestique est variable d'un patient à un autre et ne peut être reproduit par un extrait industriel unique. Il doit être remplacé par le dosage des IgE spécifiques contre un acarien principal (Dermatophagoides).

### **III.3. Suivi de l'allergie respiratoire**

Dans le suivi des maladies allergiques respiratoires, la répétition des tests de réactivité cutanée ou sérique est peu contributive du fait du manque d'une relation étroite entre les résultats chiffrés de ces tests et l'expression clinique. En cas d'évolution clinique défavorable, malgré la prise de mesures d'éviction ou sous immunothérapie, il faudra reprendre le bilan allergologique (lequel peut inclure des mesures d'IgE-réactivité sérique, notamment dans le cadre d'un élargissement de la démarche étiologique).

#### **IV. Suspicion de réactions allergiques au latex**

La recherche d'IgE spécifiques est utile dans les cas suivants:

- réactions allergiques per-anesthésiques et/ou per-opératoires,
- allergies respiratoires professionnelles chez les personnels soignants, para-médicaux et des industries du latex et du caoutchouc,
- réactions d'allure allergique immédiates au contact d'un matériel contenant du latex (dentisterie, gants ménagers, ballons de baudruche...),
- réactions d'allure allergique immédiate à des aliments emballés ou manipulés avec des gants de latex.
- réactions allergiques à certains aliments végétaux d'origine exotique (par exemple avocat, banane, etc..)

Le dosage des IgE spécifiques doit être associé à des tests cutanés, plus rarement à un test de provocation au gant. Si, malgré une clinique évocatrice, le bilan est négatif, il peut être nécessaire de le compléter par des tests vis à vis des additifs de vulcanisation.

#### **V. Suspicion de réactions allergiques dues aux piqûres ou aux morsures d'insectes**

##### **V.1. Remarques générales :**

Le choix des examens complémentaires (TC, dosages d'IgE spécifiques, voire tryptase ou test d'inhibition) est orienté par un interrogatoire minutieux réalisé par un praticien ayant une bonne connaissance des mécanismes en cause dans ce type de manifestation.

Il n'est pas démontré que l'existence d'un terrain atopique constitue un facteur de risque, mais il peut aggraver l'expression clinique de la réaction allergique.

Il est inutile de demander un dosage d'IgE totales.

L'âge, compte tenu des différences d'indication de la désensibilisation entre enfant et adulte, peut influencer la conduite diagnostique

Il n'y a pas de test de dépistage ou d'orientation disponible dans ce domaine.

Les dosages d'IgE spécifiques n'ont pas de valeur prédictive ni pronostique concernant la sévérité en cas de nouvelle piqûre.

Les dosages d'IgE spécifiques ne sont jamais indiqués en dehors d'antécédents personnels d'incident après piqûre ou morsure d'insecte.

En France métropolitaine, les hyménoptères autochtones ayant un intérêt allergologique prouvé en 2004 sont : les guêpes (*Vespula et Poliste*), l'abeille (*apis mellifera*) et le frelon (*Vespa crabro*). Pour ce dernier hyménoptère, nous ne disposons pas en France d'extrait pour les TC ni pour l'immunothérapie. Compte tenu d'une importante réactivité croisée entre guêpe vespula et frelon, la recherche d'IgE *Vespa crabro* restera exceptionnelle. Dans les DOM et TOM en cas de suspicion d'allergies à *Solenopsis*, il est possible de réaliser un dosage d'IgE spécifiques.

Dans l'état actuel des connaissances, les réactions aux autres insectes (non-hyménoptères) n'occasionnent pas de réaction sévère, sauf exception qui impose un avis spécialisé.

Des résultats positifs de dosages d'IgE spécifiques peuvent être cliniquement non pertinents en particulier chez le sujet pollinique par présence d'IgE spécifiques dirigées contre des épitopes glucidiques présents à la fois dans le venin et différents pollens.

## **V.2. Diagnostic**

### **V.2.1. Réactions systémiques :**

Les dosages d'IgE spécifiques ne sont pas suffisants à eux seuls pour affirmer le diagnostic et guider le choix thérapeutique.

Un avis spécialisé allergologique doit être pris. Le bilan comportera alors la réalisation de TC et de dosages d'IgE spécifiques.

Il est recommandé d'attendre au-moins 1 mois après la piqûre pour réaliser ce bilan afin de ne tenir compte que des IgE spécifiques durables et donc cliniquement pertinentes (l'objectif étant d'éviter d'une part une possible aréactivité transitoire observable en cas de réaction clinique sévère, et d'autre part une élévation transitoire des IgE spécifiques chez des sujets non allergiques dans le cadre d'une réponse immunitaire, en accompagnement d'IgG spécifiques).

### **V.2.2. Réactions loco-régionales :**

En cas de réactions loco-régionales, les dosages d'IgE spécifiques contribuent à la prise en charge ultérieure (en sachant que l'ITS n'est pas indiquée).

### **V.2.3. Réactions locales et/ou atypiques :**

Il n'y a pas d'indication des dosages des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des réactions locales et/ou atypiques.

## **V.3. Suivi**

En cas d'immunothérapie spécifique (ITS), ce suivi doit comprendre l'association de TC et de dosages des IgE spécifiques. Une surveillance annuelle au maximum est recommandée.

En l'absence d'ITS, un bilan systématique n'est pas recommandé sauf cas particulier (par exemple, ITS contre-indiquée). Dans ce cas, l'association des TC aux dosages des IgE spécifiques est indispensable. Il est utile de réaliser un nouveau bilan allergologique associant TC et IgE spécifiques en cas de réaction allergique lors d'une nouvelle piqûre.

## **VI. Suspicion de réactions allergiques aux médicaments**

### **VI.1. Remarques générales :**

Bien que cette section concerne les dosages d'IgE spécifiques, il est nécessaire de souligner que le domaine de l'allergie médicamenteuse ne se résume pas à l'allergie IgE-dépendante.

La majorité des réactions indésirables imputables aux médicaments n'est pas liée à un mécanisme d'hypersensibilité immunologique IgE-dépendante. Le diagnostic est fondé sur l'imputabilité intrinsèque sémiologique et chronologique et sur l'imputabilité extrinsèque bibliographique. L'imputabilité est évaluée sur la base de l'algorithme de BEGAUD utilisé par les centres de pharmacovigilance.

L'âge du patient ne modifie pas la conduite diagnostique ou les modalités de suivi.

Il n'est pas démontré que l'existence d'un terrain atopique constitue un facteur de risque, mais il peut aggraver l'expression clinique de la réaction allergique.

Il n'est pas démontré que le dosage des IgE totales soit utile au diagnostic.

Les dosages d'IgE spécifiques n'ont pas de valeur prédictive d'une réaction allergique en l'absence d'accident allergique antérieur personnel.

Les dosages d'IgE spécifiques sont indiqués en cas d'antécédents personnels d'incident per-anesthésique et seulement dans ce cas.

Le choix des examens complémentaires (TC, IgE spécifiques, voire test de réintroduction) sera orienté par un interrogatoire minutieux réalisé par un praticien ayant une bonne connaissance des mécanismes en cause dans ce type de manifestation.

Lorsque le diagnostic clinique de l'allergie est posé, en cas de risque anaphylactique :

- il est utile d'identifier précisément la substance allergisante présumée responsable de la réaction au médicament identifié
- Il peut être utile d'identifier une hypersensibilité IgE médiée

Les moyens du diagnostic d'une allergie IgE-dépendante dans le domaine de l'allergie médicamenteuse sont :

- In vivo, la mise en évidence d'une réaction provoquée par l'allergène présumé : tests cutanés, éviction, réexposition. La pertinence des tests cutanés est prouvée pour quelques molécules mais elle mérite d'être discutée au cas par cas par l'allergologue.
- In vitro, la mise en évidence d'anticorps IgE spécifiques. La spécificité des IgE est celle d'un déterminant allergisant qui doit être identifié. La pertinence des tests sanguins est actuellement rarement prouvée. La pertinence des tests sanguins est actuellement rarement prouvée.

## **VI.2. Diagnostic**

### **VI.2.1. Réactions peranesthésiques**

Les dosages d'IgE spécifiques n'ont pas de valeur prédictive d'une réaction allergique en l'absence d'accident allergique antérieur personnel.

Les dosages d'IgE spécifiques aux ammoniums quaternaires, associés à des tests cutanés sont indiqués en cas d'antécédents personnels d'incident per-anesthésique et seulement dans ce cas.

Ces dosages ne peuvent être réalisés que dans le contexte d'une consultation et d'investigations spécialisées (associés aux TC voire à d'autres tests biologiques spécialisés).

Les tests de provocation en simple aveugle sont réservés aux classes de médicaments indispensables pour traiter certaines affections et ne sont pratiqués habituellement que si les TC et les IgE spécifiques (si applicable) sont négatifs.

Concernant les myorelaxants, Il n'existe pas en 2004 de dosages commerciaux d'IgE spécifiques assurant une bonne sensibilité (recommandations de la SFAR de 2001). En conséquence, les recherches d'IgE spécifiques aux ammoniums quaternaires rendant compte d'une spécificité des IgE pour les curares, mises au point par des laboratoires de biologie spécialisés ne sont pas d'indication courante. Ces recherches peuvent être demandées en première intention par les anesthésistes au moment d'une réaction per-anesthésique dont la nature allergique est soupçonnée. Ultérieurement, elles s'intègrent dans un bilan allergologique comprenant des test cutanés, base irremplaçable du diagnostic. (recommandations de de la SFAR de 2001).

### **VI.2.2. Réactions dues aux bêta-lactamines :**

Le dosage d'IgE spécifiques n'est pas indiqué en première intention en raison d'un manque de sensibilité. Elle peut avoir sa place dans un bilan spécialisé allergologique si les TC ne sont pas réalisables, ou en cas de discordance entre des TC négatifs et une clinique fortement évocatrice.

### **VI.2.3. Réactions dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens :**

La plupart des réactions à ces médicaments sont liées soit à un mécanisme non immunologique, soit à un mécanisme immunologique non IgE dépendant.

Les données actuelles de la science ne permettent pas de recommander les dosages des IgE spécifiques dans les réactions aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

### **VI.2.4. Réactions vis-à-vis d'autres médicaments**

La recherche d'IgE spécifiques est peu contributive au diagnostic d'allergie aux autres médicaments. Les données actuelles de la science ne permettent pas de recommander les dosages des IgE spécifiques. L'indication des dosages d'IgE spécifiques est exceptionnelle et demeure du domaine de la recherche. Elle sera posée après avis spécialisé et devra être fondée sur l'imputabilité clinique et bibliographique, selon la nature du médicament, et éventuellement des résultats des TC.

### **VI.3. *Suivi***

L'intérêt des dosages d'IgE spécifiques dans le suivi de ces réactions n'a pas été démontré.

## **VII. Suspicion de réactions allergiques professionnelles**

La majorité des réactions indésirables imputables aux réactogènes chimiques n'est pas liée à un mécanisme d'hypersensibilité IgE dépendant. En ce qui concerne les aéroallergènes, les trophallergènes, les réactogènes chimiques, les insectes, et le latex pour lesquels l'allergie IgE dépendante peut être démontrée, les recommandations sont les mêmes que dans les chapitres ci-dessus. Le diagnostic est fondé sur l'imputabilité intrinsèque sémiologique et chronologique et sur l'imputabilité extrinsèque bibliographique.

La recherche d'un allergène par les tests cutanés est pertinente. La réactivation des lésions en cas de réexposition, et /ou la mise en évidence de l'allergène dans le milieu professionnel sont des éléments importants du bilan.

Les tests sériques ne prouvent pas la maladie allergique, comme les TC.

Il n'y a pas d'indication de test biologique pour le dépistage (en particulier en cas d'embauche) ou l'orientation professionnelle. Dans certains cas de réorientation professionnelles un bilan peut être nécessaire, mais il inclura un avis spécialisé couplé éventuellement à des tests cutanés et / ou un dosage d'IgE spécifiques

Le dosage des IgE spécifiques est complémentaire.

Concernant les dosages d'IgE spécifiques, comme pour les TC, un test positif ne signifie pas allergie. Peu de tests sont disponibles pour les molécules de faible poids moléculaire.

La recherche systématique d'IgE spécifiques vis à vis de l'oxyde d'éthylène n'a pas démontré son utilité, y compris chez les dialysés.

Dans les eczémas de contact professionnels, il n'y a pas d'indication à prescrire des dosages d'IgE spécifiques.

Dans les manifestations cutanées immédiates (urticaire de contact), des dosages d'IgE spécifiques peuvent être utiles pour évaluer un risque anaphylactique.

## **VIII. Conjonctivites chroniques isolées**

Les prick tests et les IgE spécifiques sont souvent pris en défaut pour confirmer la nature allergique de la conjonctivite.

Dans une conjonctivite chronique isolée, la présence d'IgE totales lacrymales peut être le seul argument en faveur d'une origine allergique.

La recherche d'IgE spécifiques dans les larmes est un examen difficilement réalisable en raison de la quantité de prélèvement nécessaire.

Le test de provocation conjonctival confirme la responsabilité d'un allergène. Il n'est pas couramment réalisable.

## **PROPOSITIONS**

A l'issue de cette formulation des indications de prescription de dosages des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques, et afin que ces recommandations puissent se traduire par des bénéfices en termes de qualité des soins et de rationalisation des coûts, le groupe de travail exprime la nécessité :

- De formation des médecins aux aspects fondamentaux et pratiques de l'allergologie, dans le cursus des études médicales comme dans les programmes de formation continue,
- De réécriture du chapitre allergie de la NABM afin de rendre ce dernier plus précis, exhaustif, et applicable,
- D'information complète des professionnels (Prescripteurs et Biologistes) sur les règles de prescription et de remboursement des examens d'allergie.