



UNIVERSITÉ DE LILLE

UFR3S-MÉDECINE

Année : 2025

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Apport diagnostique des biopuces ISAC® et ALEX® dans
l'anaphylaxie inexpliquée**

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} octobre 2025 à 18 heures
au Pôle Formation

Par Solène HAYS

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Sylvain DUBUCQUOI

Assesseurs :

Madame la Professeure Stéphanie LEJEUNE

Madame la Docteure Stéphanie ROGEAU

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Guillaume POUESSEL

Avertissement

L'université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Abréviations

AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALEX	ALlergy EXplorer
ISAC	Immuno-Solid phase Allergen Chip
CCD	Cross-reactive Carbohydrate Determinant
CH	Centre Hospitalier
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
DEP	Débit Expiratoire de Pointe
DPO	Data Protection Officer
DS	Deviation Standard
HDH	Health Data Hub
IC	Intervalle de Confiance
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IgE	Immunoglobines E
IIQ	Intervalle Interquartile
IPP	Inhibiteur de la Pompe à Protons
LTP	Lipid Transfer Protein
NICAS	NIH Idiopathic Clonal Anaphylaxis Score
NORA	Network for Online Registration of Anaphylaxis
NPC2	Protéines de type C2 de Niemann-Pick
OR	Odds Ratio
PA(S)	Pression Artérielle (Systolique)
PR10	Pathogenesis-Related, classe 10

RGPD	Règlement Européen sur la Protection des Données
SAMA	Syndrome d'Activation Mastocytaire
URC	Unité de Recherche Clinique
WAO	World Allergy Organization
WDEIA	Wheat Dependent Exercise Induced Anaphylaxis (Anaphylaxie induite par l'exercice dépendante du blé)

Sommaire

AVERTISSEMENT	2
ABREVIATIONS	3
SOMMAIRE	5
INTRODUCTION	7
I. ANAPHYLAXIE	7
II. ÉPIDEMIOLOGIE	11
III. BIOPUCES MULTIALLERGENIQUES ISAC® ET ALEX®	11
1. <i>Puce ISAC®</i>	12
2. <i>Puce ALEX®</i>	15
IV. OBJECTIFS DE L'ETUDE	19
MATERIELS ET METHODES	21
I. PROTOCOLE DE L'ETUDE	21
II. CRITERES D'INCLUSION	21
III. CRITERES D'EXCLUSION	21
IV. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	22
V. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRE	22
VI. CONSTITUTION DE LA BASE DE DONNEES	22
VII. ANALYSES STATISTIQUES	24
VIII. CADRE REGLEMENTAIRE	25
RESULTATS	26
I. DIAGRAMME DE FLUX	26
II. DESCRIPTION DE LA POPULATION	27
1. <i>Biopuces</i>	27
2. <i>Âge</i>	28
3. <i>Sexe</i>	28
4. <i>Antécédents allergiques et atopiques</i>	28
5. <i>Urticaire chronique</i>	30
III. DESCRIPTION DE L'EPISODE D'ANAPHYLAXIE INEXPLIQUEE ET DE SA PRISE EN CHARGE	31
1. <i>Antériorité</i>	31
2. <i>Symptomatologie</i>	31
3. <i>Gravité</i>	32
4. <i>Traitement et prise en charge</i>	32
5. <i>Tryptase et dégranulation mastocytaire</i>	33
6. <i>Cofacteurs d'anaphylaxie</i>	33
IV. RESULTATS DES BIOPUCES	37
V. ANALYSE PRINCIPALE : FACTEURS ASSOCIES A L'IDENTIFICATION DE L'ALLERGENE	39
1. <i>Principales caractéristiques de ces 12 patients</i>	39
2. <i>Caractéristiques de l'épisode d'anaphylaxie inexpliquée</i>	41
3. <i>Sensibilisations et profils de sensibilisation moléculaire</i>	43
VI. ANALYSE SECONDAIRE : DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	44
VII. ANALYSE SUPPLEMENTAIRE : FACTEURS ASSOCIES A UN APPORT DIAGNOSTIC	45
1. <i>Analyse univariée</i>	45
2. <i>Analyse multivariée</i>	47
VIII. ANALYSE SUPPLEMENTAIRE : COMPARAISON DE L'IDENTIFICATION DE L'ALLERGENE CAUSAL PAR TRANCHES D'AGE (ENFANTS VERSUS ADULTES)	48
IX. ANALYSE SUPPLEMENTAIRE : COMPARAISON DE L'IDENTIFICATION DE L'ALLERGENE CAUSAL EN FONCTION DE L'ATOPIE (ATOPIQUE VERSUS NON ATOPIQUE)	48

X. SERIE DE CAS : COMPARAISON ENTRE ISAC® ET ALEX®	51
DISCUSSION	53
CONCLUSION	73
LISTE DES TABLES	75
LISTE DES FIGURES	76
REFERENCES	77
ANNEXES	83
ANNEXE 1	83
ANNEXE 2	84
ANNEXE 3	87

Introduction

I. Anaphylaxie

L'anaphylaxie est définie par la World Allergy Organization (WAO) comme « une réaction d'hypersensibilité systémique grave survenant rapidement et qui peut entraîner la mort » (1).

Les causes les plus fréquentes de l'anaphylaxie sont les aliments, les médicaments (notamment les antibiotiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens) et les venins d'insectes. Leur fréquence varie selon l'âge et les zones géographiques. Chez l'enfant, l'anaphylaxie est le plus souvent déclenchée par les aliments, notamment lait de vache, l'œuf, l'arachide et les fruits à coque. Chez l'adulte, les aliments les plus fréquemment incriminés sont l'arachide, les fruits à coque, le blé et les crustacés. L'anaphylaxie déclenchée par les médicaments et les venins d'hyménoptères est plus fréquente chez les adultes (2,3).

Le diagnostic d'anaphylaxie est clinique et ses critères sont les suivants (tableau 1) (1).

Tableau 1 : Critères diagnostiques d'anaphylaxie - WAO, 2019

L'anaphylaxie est très probable lorsque l'un des 2 critères suivants est présent :

1. Apparition aiguë, de quelques minutes à plusieurs heures, d'une atteinte de la peau, des muqueuses ou des deux (urticaire généralisée, prurit, bouffées vasomotrices, œdème des lèvres-langue-luette)

Et au moins l'un des éléments suivants :

- Symptômes respiratoires (dyspnée, respiration sifflante-bronchospasme, stridor, diminution du DEP, hypoxémie)
- Diminution de la PA ou symptômes associés de dysfonctionnement des organes cibles (hypotonie [collapsus], syncope, incontinence)
- Symptômes gastro-intestinaux sévères (douleurs abdominales sévères, vomissements répétés), en particulier après une exposition à des allergènes non alimentaires

2. Apparition aiguë après exposition à un allergène connu ou très probable pour ce patient (minutes à plusieurs heures), même en l'absence d'atteinte cutanée typique

Et au moins l'un des éléments suivants :

- Hypotension artérielle définie par une PAS < 30% de la valeur de référence, ou selon l'âge :
 - Enfants < 10 ans : PAS < (70 mmHg + [2 x l'âge en années])
 - Adultes : PAS < 90 mmHg
- Bronchospasme
- Atteinte laryngée (stridor, modification de la voix, odynophagie)

DEP = débit expiratoire de pointe ; PA = Pression Artérielle ; PAS = Pression Artérielle Systolique

La sévérité de l'anaphylaxie peut être évaluée au moyen de différentes classifications. Il n'existe pas de consensus sur l'utilisation d'une classification plutôt qu'une autre à ce jour. La classification de Ring et Messmer modifiée par Behrendt est une des classifications largement utilisées par le registre européen de l'anaphylaxie (Network for Online Registration of Anaphylaxis [NORA]) et le Réseau d'Allergo-Vigilance en France (tableau 2) (4).

Tableau 2 : Classification de Ring et Messmer modifiée par Behrendt

Grade I	Signes cutanéomuqueux isolés (1 signe nécessaire) : - Prurit, urticaire, érythème, œdème de la face ou des muqueuses
Grade II	Atteinte multiviscérale modérée (2 signes nécessaires) : - Signes cutanéomuqueux : urticaire, prurit, érythème, angioœdème - Signes cardiovasculaires : hypotension (PAS < 30% des valeurs habituelles) et tachycardie (FC > 30% des valeurs habituelles) - Signes respiratoires : hyperréactivité bronchique (toux, difficulté ventilatoire), dyspnée - Signes digestifs : douleur abdominale, nausée, vomissement, diarrhée
Grade III	Atteinte mono ou multiviscérale sévère (1 signe nécessaire) : - Collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme - Bronchospasme
Grade IV	Arrêt cardiaque

PAS = Pression Artérielle Systolique ; FC = Fréquence Cardiaque

Le traitement de première intention de l'anaphylaxie repose sur l'administration d'adrénaline par voie intramusculaire (en dehors du contexte périopératoire où l'adrénaline est administrée par voie intraveineuse en première intention), avec la possibilité de répéter l'injection après 5 à 10 minutes en l'absence d'amélioration clinique. L'absence d'amélioration après deux injections d'adrénaline par voie intramusculaire définit une anaphylaxie réfractaire (5). En présence de manifestations cutanéomuqueuses isolées, un traitement par antihistaminique administré par voie orale suffit au traitement de ces symptômes (2,6,7).

Dans certains cas d'anaphylaxie, aucun facteur déclenchant n'est identifié malgré une enquête allergologique approfondie. On parle alors d'anaphylaxie inexpliquée ou idiopathique. Elle a été décrite pour la première fois en 1978 à travers une série de cas portant sur 11 patients dont les épisodes anaphylactiques ne pouvaient être attribués à un facteur déclenchant identifiable (8). Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion dans un contexte évocateur d'anaphylaxie (9,10).

L'identification d'une anaphylaxie peut être difficile. La sensibilité des critères diagnostiques d'anaphylaxie proposés est estimée à au moins 95% avec une spécificité de 70.8%, une valeur prédictive positive de 63.7% et une valeur prédictive négative de 96.4% (11,12). En effet, les symptômes cutanés bien que très fréquents ne sont pas systématiques et ne sont retrouvés que dans 80% des réactions anaphylactiques (11). L'anaphylaxie peut aussi se manifester uniquement par des symptômes respiratoires ou cardiovasculaires, sans autres signes associés. En 2013, une étude menée dans huit services d'urgence en Australie sur 443 patients avec une réaction répondant aux critères de l'anaphylaxie a montré que 31% des cas présentaient uniquement des symptômes respiratoires et 14% uniquement des symptômes cardiovasculaires (13). Ce type de présentation, bien qu'atypique, est fréquemment retrouvé dans les cas d'anaphylaxie mortelle (1). Enfin, le délai d'apparition suite à l'exposition avec l'allergène complique parfois le diagnostic dans le cas de l'allergie à l'alpha-gal qui entraîne une anaphylaxie à début retardé, jusqu'à 6 heures après l'ingestion (1).

Par ailleurs, des avancées récentes ont permis une meilleure compréhension des mécanismes immunologiques complexes et de la physiopathologie de l'anaphylaxie au cours des dernières années. Les mécanismes IgE-médiés sont plus fréquemment en cause et l'allergologue recherchera à la fois un déclencheur de la réaction mais aussi à confirmer le mécanisme de l'anaphylaxie par la réalisation, par exemple, des tests cutanés (prick tests) allergiques, le dosage des IgE spécifiques ou la réalisation des puces multiallergéniques. Cependant, un certain nombre de situations cliniques évocatrices d'anaphylaxie ne rendent pas compte d'un mécanisme IgE-médié et ne seront donc pas explorées par ces tests accessibles en pratique courante. Ainsi, d'autres mécanismes non IgE-médiés sont décrits : réactions d'hypersensibilité IgG-

régulés, médiés par le complément par exemple. Ces mécanismes non-IgE médiés pour lesquels l'exploration en pratique courante n'est pas accessible rendent compte d'une partie des cas d'anaphylaxie inexpliquée, sans diagnostic d'un mécanisme IgE clairement identifiable (14–16).

II. Épidémiologie

L'incidence globale de l'anaphylaxie dans le monde, toute cause confondue, est estimée entre 50 et 112 cas pour 100 000 personnes années (2). Chez l'enfant, elle est plus élevée mais est très variable selon les études, de 1 à 761 cas pour 100 000 personnes années (2). Les données européennes indiquent que plus d'un quart des cas d'anaphylaxie surviennent chez des personnes de moins de 18 ans (17). La prévalence de l'anaphylaxie au cours de la vie varie de 0,3% à 5,1% au travers de différentes études dans le monde (18).

La mortalité par anaphylaxie est peu élevée, entre 0,35 et 1,06 décès par million de personnes par an (18).

L'anaphylaxie inexpliquée quant à elle représente environ 20% des cas d'anaphylaxie (3,19). Elle est plus fréquente chez l'adulte, responsable de 30% voire 60% des cas d'anaphylaxie dans certaines études, alors que chez les enfants environ 10% des cas sont considérés comme idiopathiques (20).

III. Biopuces multiallergéniques ISAC® et ALEX®

Les biopuces multiallergéniques permettent d'identifier sur un seul prélèvement sanguin une sensibilisation vis-à-vis d'une grande quantité d'allergènes potentiels en mesurant des IgE spécifiques. Les allergènes coatés sur les puces sont surtout alimentaires et respiratoires mais comprennent aussi des venins d'insectes et certains allergènes professionnels (21–23).

Elles permettent d'établir le profil de sensibilisation d'un patient allergique et d'identifier les familles d'allergènes structurellement similaires pouvant donner lieu à une réactivité croisée (24,25).

Au début des années 2000, plusieurs équipes ont montré la possibilité d'immobiliser de nombreux allergènes sur une micropuce permettant le développement des biopuces multiallergéniques (26). Les plus connues sont les biopuces ISAC® et ALEX®, présentées ci-dessous, mais d'autres biopuces existent également. En 2013, une puce de recherche MeDALL® est développée par une équipe européenne visant à étudier l'histoire naturelle des sensibilisations pédiatriques mais son usage est resté académique (27). Une autre biopuce, FABER®, a été développée en 2016 permettant la détection de 244 allergènes. Cette biopuce est surtout utilisée en Italie et est beaucoup moins diffusée que les biopuces ISAC® et ALEX® (28).

Pour les puces ISAC® et ALEX® analysées au laboratoire d'immunologie du CHRU de Lille, il existe un formulaire de demande d'examen afin d'orienter le choix entre les deux puces selon l'indication depuis 2021, année de l'instauration de la puce ALEX® au laboratoire. Le formulaire de demande est indispensable pour valider la réalisation de la biopuce et ensuite permettre son interprétation (annexe 1).

1. Puce ISAC®

La puce ISAC® (Immuno-Solid Phase Allergen Chip) est commercialisée par ThermoFisher Scientific (Uppsala, Suède) depuis 2008. Elle permet un dosage semi quantitatif d'IgE spécifiques vis-à-vis de 112 allergènes moléculaires issus de 51 sources allergéniques différentes. Il n'y a pas d'extrait allergénique (24,29,30).

Actuellement, la puce commercialisée est l'ISAC®112i. Auparavant, deux autres versions avaient été commercialisées. D'abord l'ISAC®103, corrigée en 2012 pour

l'ISAC®112, plus complète notamment sur la noix et l'arachide avec introduction de nJug r1, nJug r2, nJug r3, rAra h6 et rAra h9. En 2019, sa composition a de nouveau été modifiée pour ajouter des protéines de stockage de fruits à coque, des lipocalines de chien et un allergène majeur d'acariens ainsi que pour en enlever d'autres dont des venins d'hyménoptère (ajout : Der p23, Can f4, Can f6, α -gal – galactose- α -1,3-galactose, Ana o3 et Cor a14 - retrait : Pla a2, Jug r2, Api m1, Api m4, Pol d5, Ves v5) (29,31).

A noter qu'en 2015, la biopuce ISAC®112 a été suspendue du marché devant un risque de faux positif dans plusieurs lots. Elle a pu être remise sur le marché après correction l'année suivante en 2016. Une étude multicentrique en 2017 a confirmé la bonne performance du test suite à sa remise sur le marché (32).

Les composants allergéniques sont fixés sur un support solide (lame), chaque allergène étant coaté en triplicate. Chaque lame comprend 4 sites permettant l'analyse de 4 patients par lame (Figure 1A). Après dépôt de 30 μ l de sérum du patient (Figure 1B) et une incubation de 2 heures, les IgE spécifiques du sérum se fixent aux allergènes présents sur la lame. Une étape de lavage permet l'élimination des IgE non spécifiques. Une fois les IgE spécifiques fixées, le conjugué, un anticorps anti-IgE humain couplé à un fluorochrome est ajouté pour former un complexe. Une nouvelle étape de lavage permet l'élimination des anticorps anti IgE humains non liés (21,29,30).

La mesure de la fluorescence est réalisée grâce à un scanner permettant l'acquisition de l'image. Les résultats sont analysés par le logiciel MIA (Microarray Image Analysis Software) (Figures 1C et 1D). La calibration permet d'obtenir des résultats quantitatifs à partir de la mesure de la fluorescence. La concentration en IgE spécifiques dans l'échantillon est proportionnelle à l'émission de fluorescence (29,30).

La durée totale de réalisation du test est de 3 heures 45 minutes.

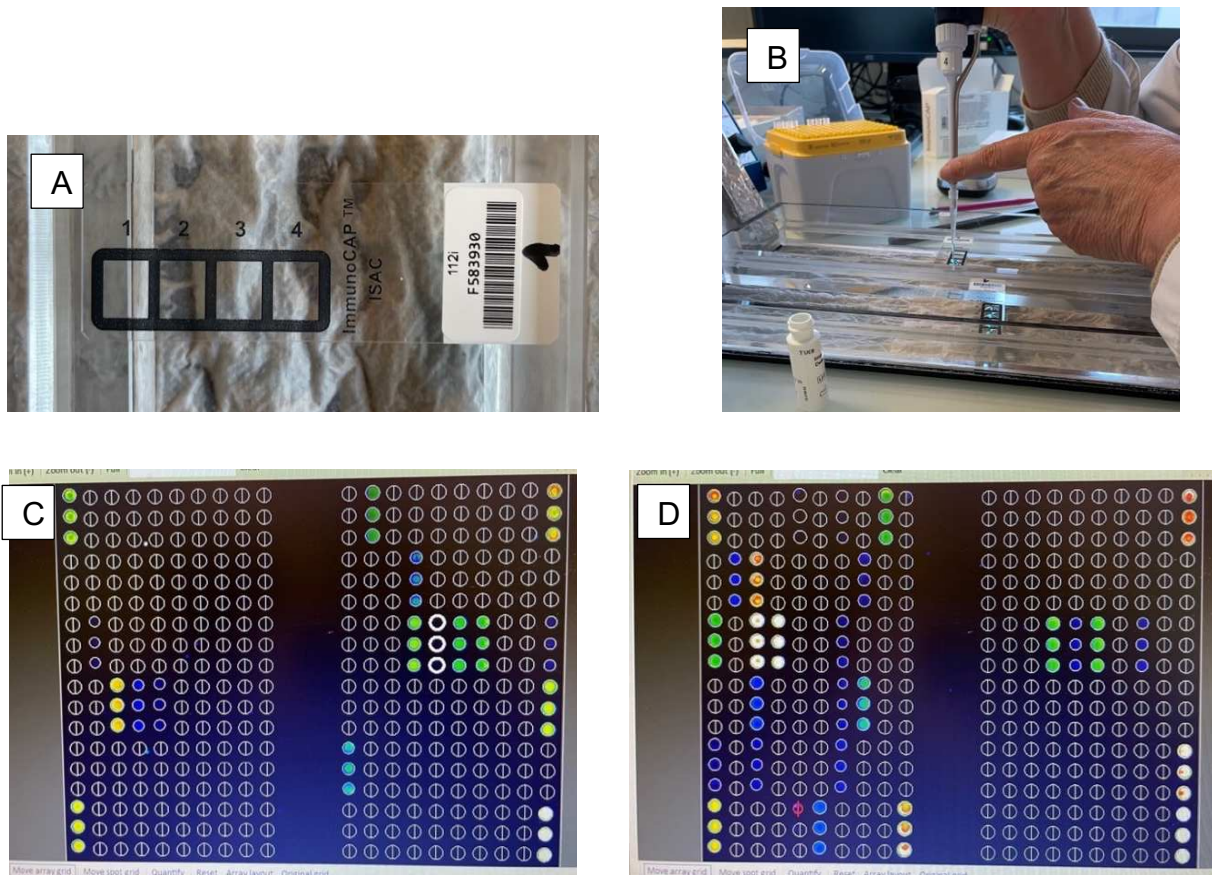


Figure 1 : Photographies réalisées au laboratoire d'immunologie du CHRU de Lille lors de la réalisation de puces ISAC®

A : puce ISAC® permettant d'analyser les sérums de 4 patients sur une lame ; B : étape de dépôt du sérum par réalisation technique manuelle ; C et D : exemples de profils de sensibilisation observés pour 2 patients différents par lecture de la fluorescence sur le logiciel.

Les résultats sont présentés de manière semi-quantitative en 4 classes, en unités ISU-E (ISAC Standardized Units for specific IgE) :

- $< 0,3$ ISU-E = non détectable
- $0,3 - 0,9$ ISU-E = faible
- $1 - 14,9$ ISU-E = modéré / élevé
- ≥ 15 ISU-E = très élevé

Un exemple de compte-rendu de résultats de puce ISAC® figure en annexe 2.

2. Puce ALEX®

La puce ALEX® (ALlergy EXplorer) est commercialisée depuis 2017 par Macro Array Diagnostics (Vienne, Autriche). Elle permet un dosage semi-quantitatif d'IgE spécifiques vis-à-vis de 300 allergènes, dont 117 extraits et 183 allergènes moléculaires. Le recours à des extraits allergéniques permet d'identifier des sensibilisations qui ne seraient pas détectées par les allergènes moléculaires seuls, lorsque ceux-ci ne reflètent pas toute l'allergénicité de l'extrait (29).

La présence de ces extraits implique l'utilisation d'un inhibiteur de CCD (Cross-reactive Carbohydrate Determinant) afin d'éviter toute interférence. En effet, certaines protéines sont porteuses de chaînes glucidiques avec des IgE dirigées contre cette fraction pouvant être responsables d'une réactivité croisée sans pertinence clinique (22,29). Cependant, l'inhibiteur de CCD n'est parfois pas suffisant pour bloquer toute la réactivité vis-à-vis des CCD. Dans ce cas, il faut donc interpréter les résultats de la puce à la lumière de cette information en ayant connaissance des allergènes glycosylés.

Actuellement, la puce commercialisée est l'ALEX®2, la deuxième version de la biopuce, disponible depuis 2019 (33). La première version d'ALEX® contenait 282 allergènes (156 extraits et 126 composants moléculaires). L'ALEX®2 a élargi le panel de composants moléculaires avec notamment davantage de protéines de stockage et a amélioré le blocage de CCD (34).

Les allergènes couplés à des nanoparticules sont fixés sur une phase solide. Chaque puce permet l'analyse d'un patient (Figure 2A) (29,35). Après dépôt de 100 µl de sérum du patient dilué dans 400 µl de diluant contenant l'inhibiteur de CCD, les allergènes liés aux particules réagissent avec les IgE spécifiques du sérum. Après 2 heures

d'incubation (Figure 2B), les IgE non spécifiques sont éliminées par lavage. Un conjugué, anticorps anti-IgE humaine couplé à une enzyme, est ajouté permettant la formation d'un complexe avec les IgE spécifiques liés aux particules. Après une deuxième étape de lavage, on ajoute le substrat qui est converti en un précipité coloré insoluble par l'enzyme lié à l'anticorps. La réaction enzyme-substrat est arrêtée par le dépôt d'un réactif bloquant (Figure 2C) (29,35,36).

La lecture et l'analyse des puces se fait grâce au logiciel Raptor (Figure 2D). Les calibrateurs présents sur chaque puce permettent de convertir le signal colorimétrique en une concentration d'IgE spécifiques. La quantité de précipité est proportionnelle à la concentration d'IgE spécifiques dans le sérum du patient (29,35,36).

La durée totale de réalisation du test est de 3 heures 30 minutes.

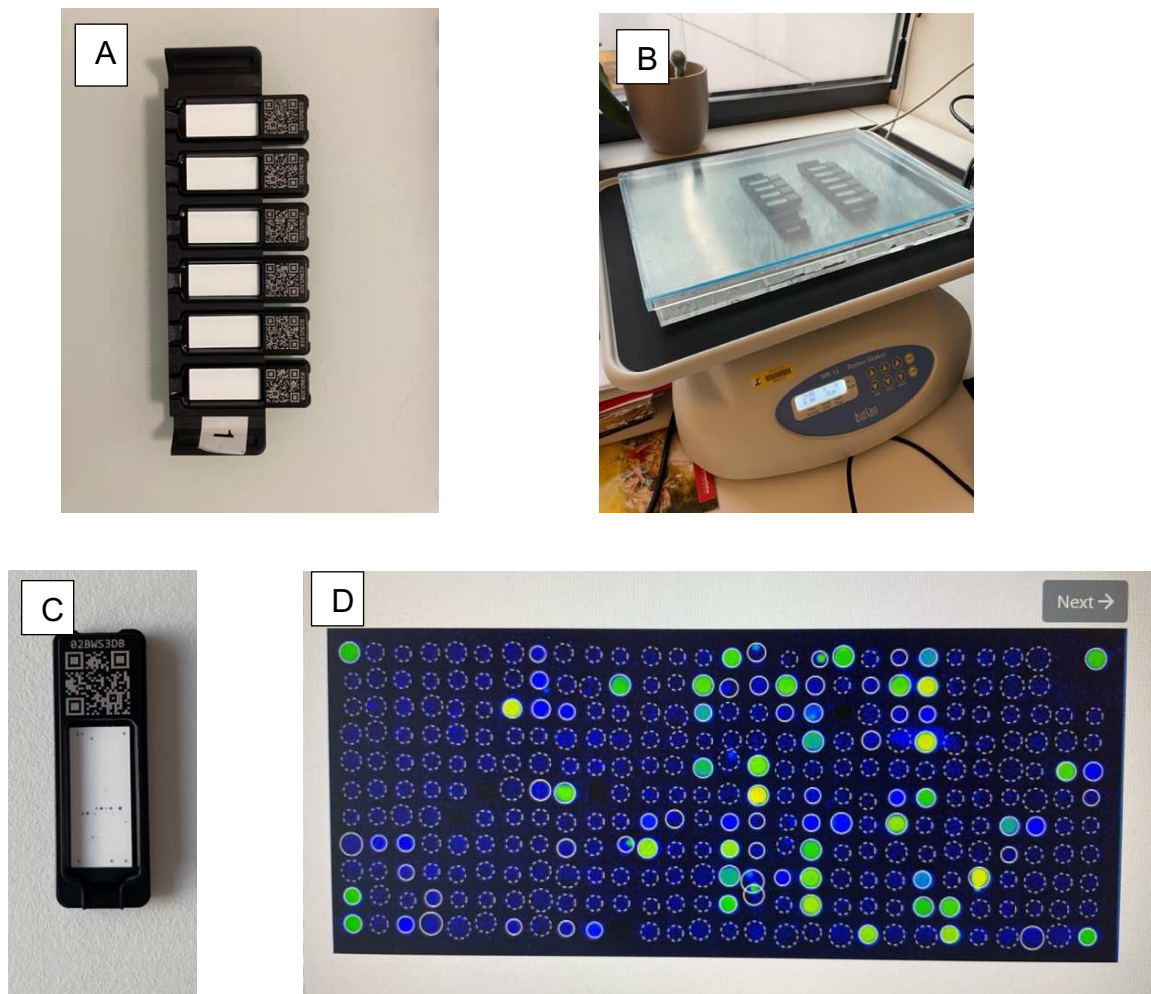


Figure 2 : Photographies réalisées au laboratoire d'immunologie du CHRU de Lille lors de la réalisation de puces ALEX®

A : Puces ALEX®, plusieurs puces peuvent être techniquées en même temps ; B : étape d'incubation des puces ALEX® en chambre humide ; C : visualisation des résultats de la puce ALEX® après révélation colorimétrique, observation à l'œil nu ; D : visualisation des résultats de la puce ALEX® à l'aide du logiciel d'analyse permettant la conversion du signal colorimétrique en une concentration d'IgE spécifiques.

Les résultats sont exprimés semi-quantitativement par classes en kUA/L (35) :

- < 0,3 kUA/L = négatif ou douteux
- 0,3 – 1 kUA/L = faible
- 1 – 5 kUA/L = modéré
- 5 – 15 kUA/L = élevé
- > 15 kUA/L = très élevé

Un exemple de compte rendu de résultats de puce ALEX® figure en annexe 3.

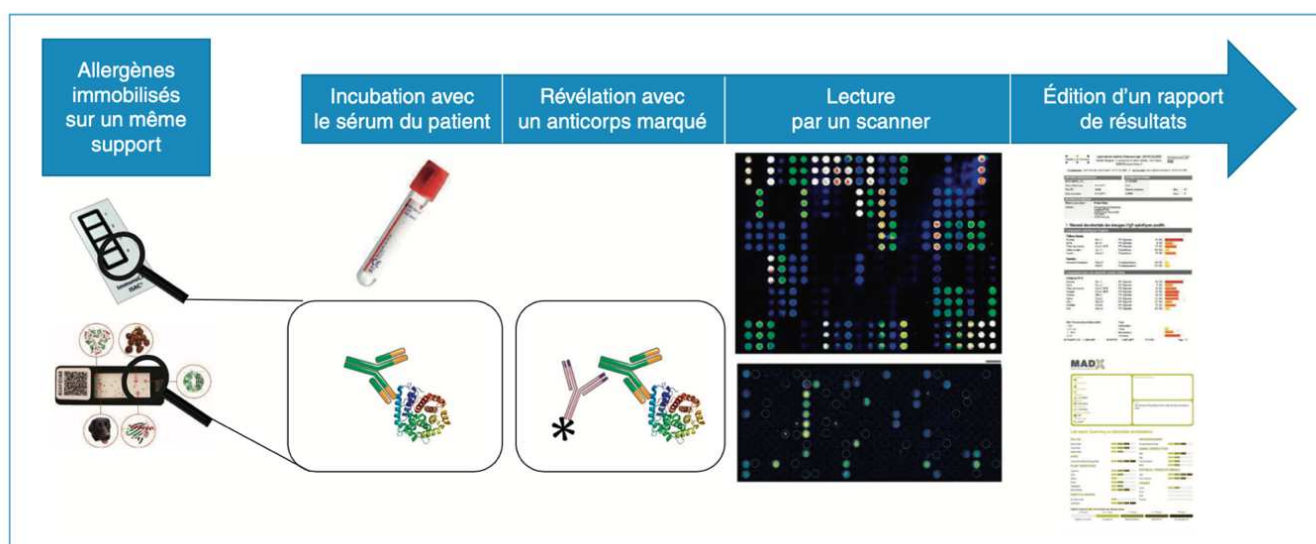
Le tableau 3 résume les caractéristiques des deux puces (29,37–41).

Tableau 3 : Résumé des caractéristiques des puces ISAC® et ALEX®

	ISAC®	ALEX®
Année de commercialisation	2008	2017
Allergènes moléculaires	112	183
Extraits allergéniques	0	117
Dosage IgE totales	Non	Oui
Blocage anti-CDD	Non	Oui
Volume de sérum patient	30 µl	100 µl
Résultats	Semi quantitatif (ISU-E)	Semi-quantitatif (kUa/L)
Gamme de mesure	0,30 - 100 ISU-E	0,10 - 50 kUA/L
Seuil de positivité	0,30 ISU-E	0,30 kUA/L
Durée du test	3h45	3h30
Coût	216 euros	216 euros

La figure 3 illustre les biopuces multiallergéniques de la technique à l'obtention des résultats (42).

Figure 3 : Schéma descriptif du principe des puces multiallergéniques, de la technique à l'obtention des résultats



IV. Objectifs de l'étude

L'anaphylaxie inexpliquée est une situation clinique complexe, générant pour les patients une angoisse importante vis-à-vis d'un éventuel risque de récurrence, en l'absence de facteur déclenchant identifié. Les recommandations actuelles précisent par ailleurs le besoin d'une trousse d'urgence avec auto-injecteurs d'adrénaline chez les patients avec un antécédent d'anaphylaxie inexpliquée.

Certains allergologues remettent en question l'entité même d'anaphylaxie inexpliquée en estimant que, si le facteur déclenchant n'a pas été identifié, l'enquête allergologique n'a pas été conduite de manière appropriée et suffisamment exhaustive. Une meilleure compréhension de certaines entités clinico-biologiques au cours des dernières années introduit aussi l'idée que certains tableaux cliniques compatibles avec une anaphylaxie et classés comme tels jusqu'à présent, pourraient finalement être les manifestations cliniques et biologiques d'autres syndromes, comme les désordres mastocytaires.

L'identification du facteur déclencheur repose d'abord sur un interrogatoire détaillé de l'épisode d'anaphylaxie. La sensibilisation aux déclencheurs suspectés d'après l'anamnèse doit être confirmée par des tests cutanés aux allergènes et/ou par la mesure unitaire des IgE spécifiques dans le sang (6). Les biopuces multiallergéniques sont utiles dans les situations complexes, où les tests cutanés et le dosage unitaire des IgE spécifiques n'ont pas permis d'établir un diagnostic dans un contexte répondant aux critères cliniques d'anaphylaxie. Elles pourraient, a priori, ainsi permettre une meilleure compréhension de ces situations afin d'améliorer leur diagnostic et leur pronostic en mettant en place les évictions adaptées (22).

L'objectif principal de notre étude était de déterminer si la réalisation d'une biopuce multiallergénique ISAC® et/ou ALEX® est utile au diagnostic positif dans une situation

d'anaphylaxie inexpliquée en identifiant un marqueur IgE non évoqué précédemment lors de l'enquête allergologique et pertinent cliniquement au regard de l'histoire du patient. L'objectif secondaire était de déterminer si la biopuce peut contribuer à une orientation vers un diagnostic différentiel lorsque le résultat de la biopuce n'identifie pas de marqueurs IgE.

Matériels et méthodes

I. Protocole de l'étude

Notre étude est observationnelle, rétrospective et multicentrique à partir des données des patients ayant présenté une anaphylaxie inexpliquée et pour laquelle une biopuce ISAC® et/ou ALEX® a été demandée entre le 1er janvier 2020 et le 31 décembre 2024 au laboratoire d'immunologie du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille.

Notre protocole de recherche a été validé par l'équipe de l'Unité de Recherche Clinique (URC) du Centre Hospitalier (CH) de Roubaix.

II. Critères d'inclusion

Nous avons inclus tous les patients, sans distinction d'âge, ayant eu une biopuce ISAC® et/ou ALEX® demandée au laboratoire d'immunologie du CHRU de Lille pour l'indication « anaphylaxie inexpliquée » entre le 1er janvier 2020 et le 31 décembre 2024.

III. Critères d'exclusion

Nous avons exclu les patients avec un nombre de données manquantes trop important (soit 4 patients) et ceux dont l'indication initiale de la demande était « anaphylaxie inexpliquée » mais qui finalement après analyse des dossiers n'avaient pas présenté de situation évocatrice d'anaphylaxie inexpliquée (soit 4 patients).

Les patients ayant exprimé une opposition à l'utilisation de leurs données dans le cadre de ce projet étaient également exclus (soit 1 patient).

IV. Critère de jugement principal

Notre critère de jugement principal reposait sur l'identification ou non d'un allergène par la biopuce ISAC® et/ou ALEX® susceptible d'expliquer l'anaphylaxie inexpliquée.

V. Critères de jugement secondaire

Nos critères de jugement secondaires étaient :

- Orientation vers un autre diagnostic que l'anaphylaxie IgE médiée lorsque les résultats de la biopuce n'avaient pas permis d'identifier l'allergène causal.
- Apport de la biopuce pour la compréhension d'une situation clinique évocatrice d'anaphylaxie inexpliquée sans diagnostic formel.
- Analyse comparative des résultats des deux biopuces lorsque les patients avaient bénéficié d'une puce ISAC® et ALEX® de façon simultanée ou différée.

VI. Constitution de la base de données

Le laboratoire d'immunologie du CHRU de Lille étant le laboratoire de référence pour l'analyse des biopuces, nous avons pu extraire, par l'analyse de la base de données, le listing des patients ayant bénéficié d'une biopuce ISAC® et/ou ALEX® dans l'indication « anaphylaxie inexpliquée ». Après identification des patients concernés et obtention de l'accord du médecin référent de chaque centre, nous avons mis en place des contrats de transfert de données avec les différents centres demandeurs de cet examen afin de pouvoir récolter les données cliniques nécessaires à la conduite de l'étude.

Conformément aux dispositions du code de santé publique, des Bonnes Pratiques Cliniques et du Règlement Européen sur la Protection des Données (RGPD), le patient recevait une information écrite claire et compréhensible de la recherche. Pour les patients mineurs, la note d'information était remise aux titulaires de l'autorité parentale.

À l'issue de l'information, le patient bénéficiait d'un délai de réflexion de 15 à 21 jours selon les procédures de chaque centre. La note d'information contenait un coupon-réponse que les patients pouvaient renvoyer afin de notifier leur opposition à participer à cette étude.

En l'absence d'opposition du patient et/ou de son représentant légal au-delà de ce délai de réflexion, les données des patients ont ensuite été recueillies de manière anonyme dans les dossiers informatisés des patients dans chaque centre. Les patients étaient identifiés via un numéro unique dans l'étude et seul l'investigateur du centre détenait la table des correspondances entre ces numéros et l'identité des participants à la recherche.

La base de données était sécurisée et conforme aux réglementations en vigueur sur la protection des données.

Au total, neuf centres hospitaliers (CH) et un cabinet libéral ont participé au recueil des données : CH d'Arras, CH de Béthune, CH de Calais, CH d'Épinal, cabinet libéral d'allergologie à La Rochelle, CHRU de Lille, CH de Nancy, CH de Roubaix, Hôpital Saint Vincent de Paul du groupement des hôpitaux de l'institut catholique de Lille (GHICL), CH de Valenciennes.

VII. Analyses statistiques

L'analyse statistique a été effectuée de manière indépendante par le Dr Rémy Diesnis, médecin de l'Unité de Recherche Clinique (URC) du Centre Hospitalier (CH) de Roubaix, statisticien, selon un protocole préalablement validé.

Dans l'analyse descriptive, les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et fréquence tandis que les variables quantitatives ont été décrites en moyenne et déviation standard en cas de distribution normale (Test de Shapiro), sinon en médiane et intervalle interquartile.

Pour les analyses comparatives, les variables qualitatives ont été comparées par test du χ^2 ou test de Fisher (si effectif suffisant) et les variables quantitatives par le test de Student en cas de distribution normale, sinon par le test de Wilcoxon.

Concernant la prise en compte des données manquantes, les variables cliniques n'étant pas tracées dans le dossier médical étaient considérées comme absentes. Pour les variables relatives à des examens non réalisés, lorsque que le taux de données manquantes était supérieur à 10%, l'analyse comparative n'était pas réalisée devant une puissance statistique trop faible.

Les facteurs associés à un apport diagnostique au seuil de 10% en analyse univariée ainsi que les variables « grade d'anaphylaxie » et « injection d'adrénaline » ont été introduits dans un modèle de régression logistique multivarié. Les rapports des côtes (odds ratio (OR)) et leurs intervalles de confiance à 95% ont été rapportés comme mesure d'association.

Le seuil de significativité des tests statistiques a été fixé à 5%.

VIII. Cadre réglementaire

L'URC du CH de Roubaix a encadré cette étude, a validé sa méthodologie et a procédé aux divers enregistrements réglementaires. La direction du CH de Roubaix, responsable du traitement, a donné son autorisation à mener l'étude en date du 16 juin 2025.

Le traitement des données a été réalisé conformément aux dispositions de la loi Informatique et Liberté du 6 janvier 1978 et du Règlement Européen sur la Protection des Données (RGPD). Notre étude était conforme à la MR-004 concernant les recherches n'impliquant pas la personne humaine, études et évaluations dans le domaine de la santé édité par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et pour laquelle le Centre Hospitalier de Roubaix s'est déclaré conforme en date du 26 avril 2019 (numéro de déclaration 2213245). L'étude a été enregistrée sur le registre des traitements du Data Protection Officer (DPO) du Centre hospitalier de Roubaix (numéro 2025-005). Conformément à la réglementation, cette étude a également été déclarée au répertoire public du Health Data Hub (HDH) (dossier n° 23809108).

Résultats

I. Diagramme de flux

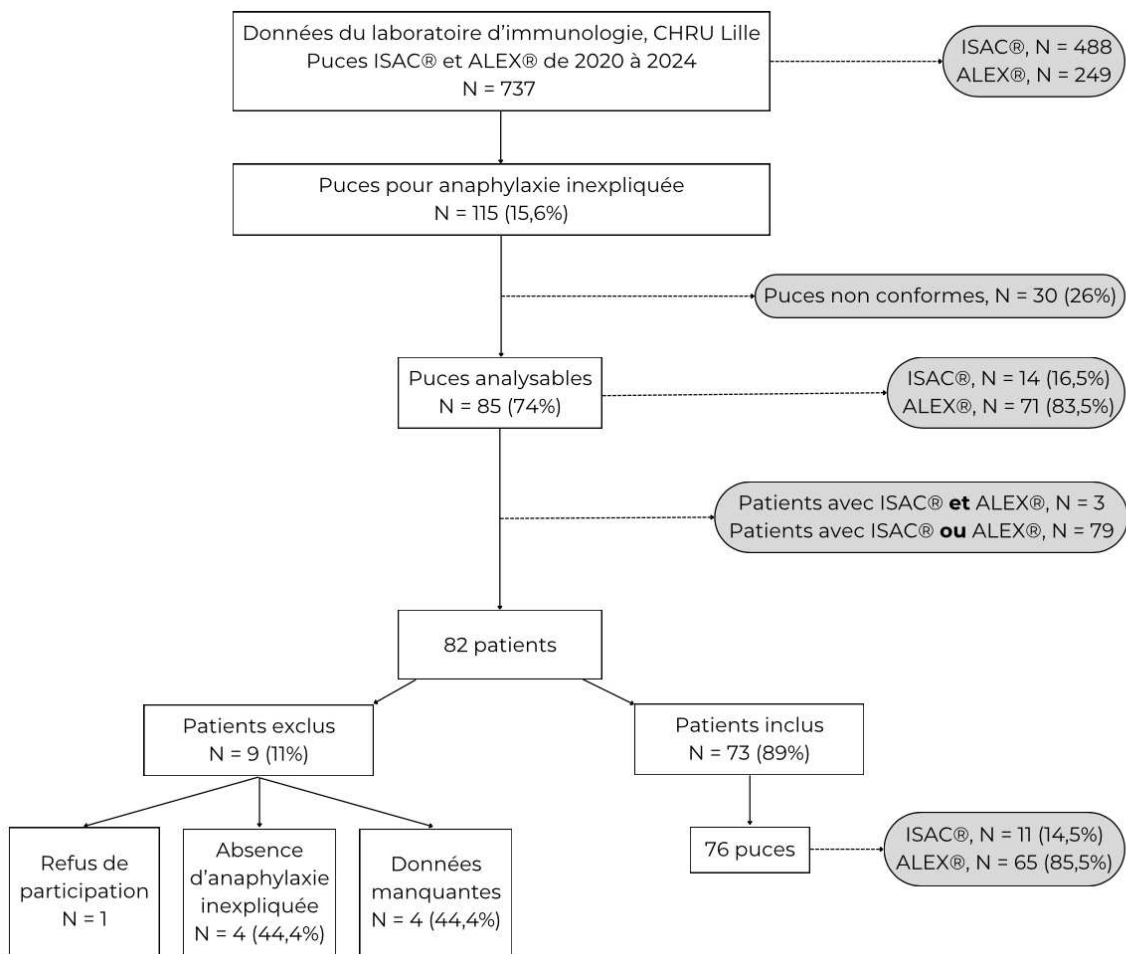
Entre le 1^{er} janvier 2020 et le 31 décembre 2024, 737 puces ISAC® et ALEX® ont été analysées au laboratoire d'immunologie du CHRU de Lille dont 115 (15,6%) pour l'indication « anaphylaxie inexpliquée ». Parmi ces 115 puces, 85 (74%) étaient exploitables et 30 (26%) non conformes. Les puces non conformes correspondent aux puces dont l'indication n'était finalement pas adaptée à la réalisation d'une biopuce et donc non réalisées par le laboratoire.

Ces 85 puces correspondaient à 82 patients, 3 patients ayant bénéficié des deux biopuces de façon différée ou simultanément.

Après exclusion de 9 patients (11%), 73 patients étaient inclus dans notre étude (89%) correspondant à la réalisation de 76 biopuces dont 65 ALEX® (85,5%) et 11 ISAC® (14,5%).

Le diagramme de flux de l'étude est présenté dans la figure 4.

Figure 4 : Diagramme de flux de l'étude



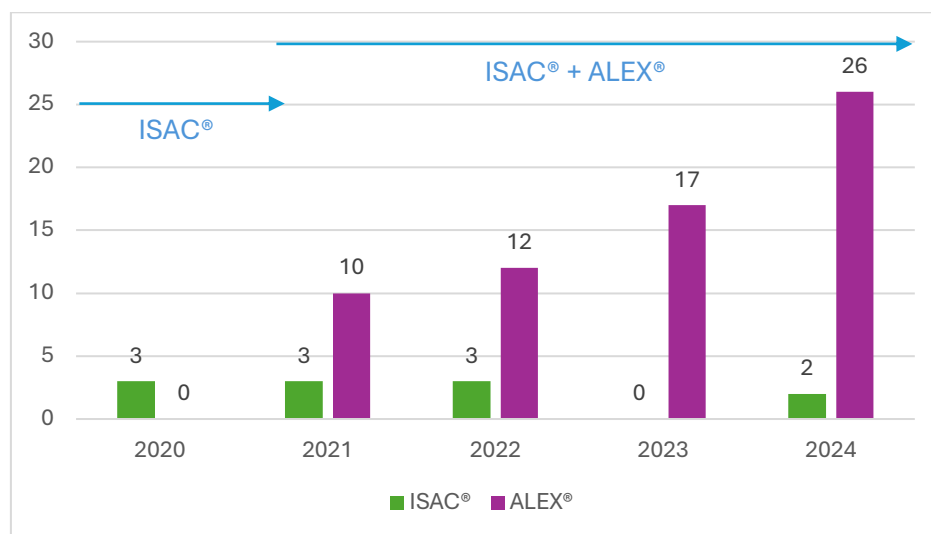
II. Description de la population

Les caractéristiques démographiques sont présentées dans le tableau 4.

1. Biopuces

Sur les 76 biopuces, 65 ALEX® (85,5%) et 11 ISAC® (14,5%) étaient analysées. La biopuce ALEX® est utilisée au laboratoire du CHRU de Lille depuis 2021. Entre 2020 et 2024, il semble exister une tendance à l'augmentation de l'utilisation des biopuces dans l'indication d'anaphylaxie inexpliquée, particulièrement pour la puce ALEX® (figure 5).

Figure 5 : Répartition de la réalisation des puces ISAC® et ALEX® entre 2020 et 2024 au laboratoire d'immunologie du CHRU de Lille



2. Âge

L'âge moyen de la population de l'étude était de 28,7 ans (déviati on standard (DS) : 22,8) avec un âge médian de 19 ans (intervalle interquartile (IIQ) : 11 ; 48).

Parmi les 73 patients, 36 (49,3%) étaient des enfants dont 10 (28%) avaient < 6 ans, 11 (30%) entre 7 et 11 ans et 15 (42%) entre 12 et 18 ans. Les adultes représentaient 37 (50,7%) des cas.

3. Sexe

Parmi les 73 patients, 39 (53,4%) étaient de sexe féminin et 34 (46,6%) de sexe masculin.

Parmi les enfants, 18 (50%) étaient des garçons et 18 (50%) des filles.

Parmi les adultes, 16 (43,2%) étaient des hommes et 21 (56,8%) des femmes.

4. Antécédents allergiques et atopiques

Un antécédent d'asthme était présent chez 19 (26%) patients et l'asthme était traité chez 10 (52,6%) de ces patients lors du recueil des données.

On retrouvait un antécédent de dermatite atopique chez 14 patients (19,2%) et de rhino conjonctivite allergique chez 22 patients (30,1%).

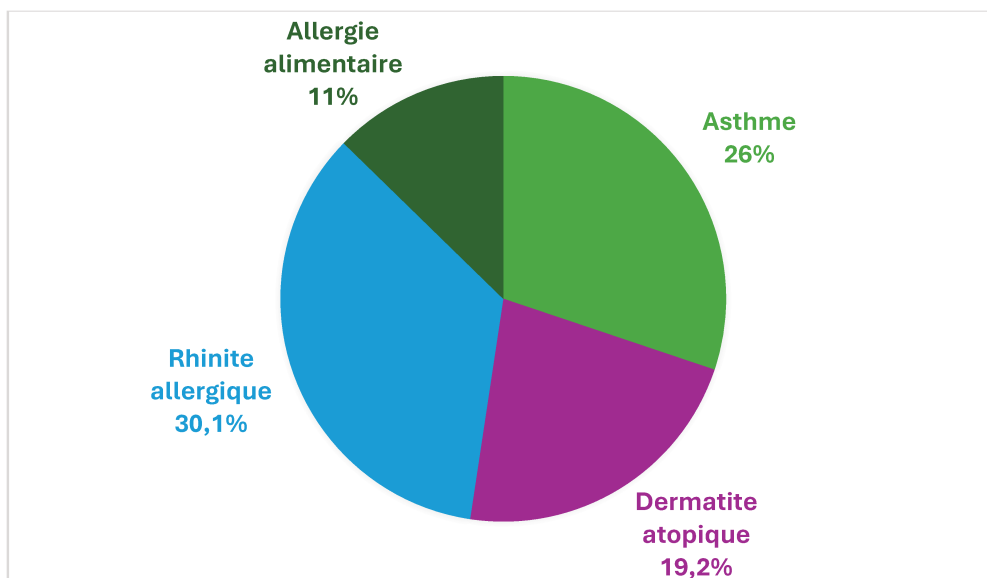
Une allergie alimentaire était connue chez 8 des patients (11%) avec un nombre moyen de 0,2 allergie alimentaire (DS : 0,9). Parmi ces 8 patients, 4 (5,5%) avaient une seule allergie alimentaire, 1 (1,4%) avait deux allergies alimentaires, 1 (1,4%) trois allergies alimentaires, 1 (1,4%) quatre allergies alimentaires et dans 1 cas (1,4%), le patient avait cinq allergies alimentaires ou plus.

Dans la population, 36 patients (49,3%) présentaient un terrain atopique correspondant à au moins un antécédent d'asthme et/ou de rhino conjonctivite allergique et/ou de dermatite atopique et/ou d'allergie alimentaire.

Enfin, une atopie familiale était présente chez 26 des patients (36,6%).

Les antécédents atopiques sont illustrés dans la figure 6.

Figure 6 : Répartition des antécédents atopiques



5. Urticaire chronique

Parmi les patients, 16 (21,9%) présentaient un antécédent d'urticaire chronique.

Tableau 4 : Description de la population de l'étude

	Total N = 73	Enfants N = 36 (49,3%)	Adultes N = 37 (50,7%)
Âge, années			
Moyenne (DS)	28,7 (22,8)	9,7 (4,5)	47,24 (17,45)
Médiane (IIQ)	19 (11 ; 48)	11 (5,75 ; 13,25)	48 (34 ; 61)
Sexe, N (%)			
Homme	34 (46,6%)	18 (50%)	16 (43%)
Femme	39 (53,4%)	18 (50%)	21 (57%)
Antécédents atopiques, N (%)			
Atopie globale	36 (49,3%)	21 (58%)	15 (41%)
Asthme	19 (26%)	8 (22%)	11 (30%)
- Asthme traité	10 (52,6%)	6 (17%)	4 (11%)
Dermatite atopique	14 (19,2%)	12 (33%)	2 (5%)
Rhino conjonctivite allergique	22 (30,1%)	12 (33%)	10 (27%)
Allergie alimentaire	8 (11%)	4 (11%)	4 (11%)
- 1 allergie	4 (5,5%)	4 (11%)	0 (0%)
- 2 allergies	1 (1,4%)	0 (0%)	1 (3%)
- 3 allergies	1 (1,4%)	0 (0%)	1 (3%)
- 4 allergies	1 (1,4%)	0 (0%)	1 (3%)
- ≥ 5 allergies	1 (1,4%)	0 (0%)	1 (3%)
- Moyenne (DS)	0,2 (0,9)	0,11 (0,32)	0,38 (1,16)
Autres antécédents, N (%)			
Atopie familiale	26 (36,6%)	19 (53%)	7 (19%)
Urticaire chronique	16 (21,9%)	9 (25%)	7 (19%)

DS = déviation standard ; IIQ = intervalle interquartile

III. Description de l'épisode d'anaphylaxie inexpliquée et de sa prise en charge

Les résultats sont présentés dans le tableau 6.

1. Antériorité

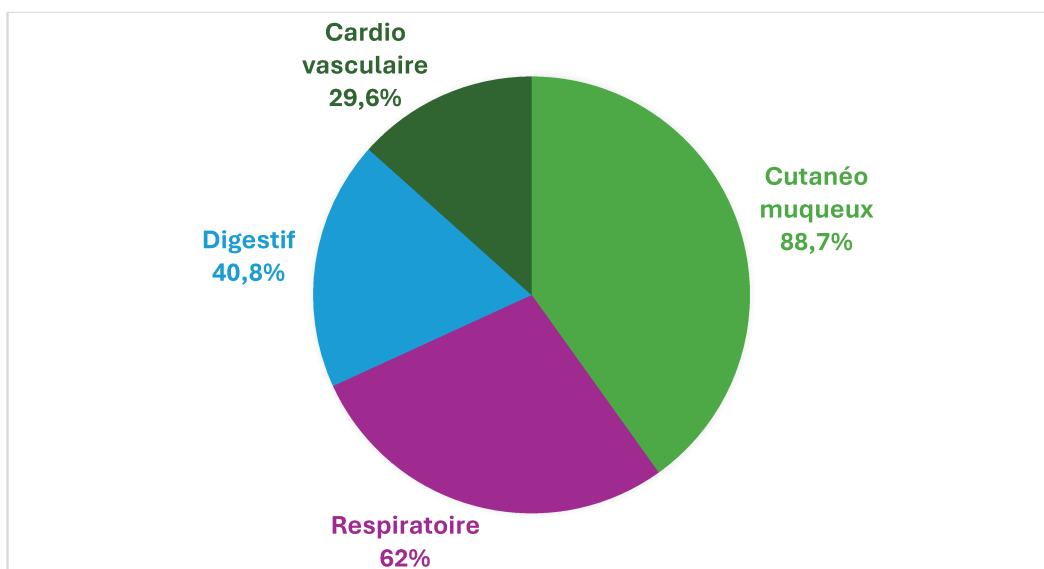
L'analyse était effectuée sur l'épisode d'anaphylaxie inexpliquée ayant mené à la réalisation de la puce ISAC® ou ALEX®.

Cependant, 38 (52,8%) des 73 patients avaient déjà présenté un épisode antérieur identique.

2. Symptomatologie

On retrouvait des signes cutanéomuqueux chez 63 des patients (88,7%), respiratoires chez 44 patients (62%), digestifs chez 29 patients (40,8%) et cardiovasculaires chez 21 patients (29,6%) (figure 7).

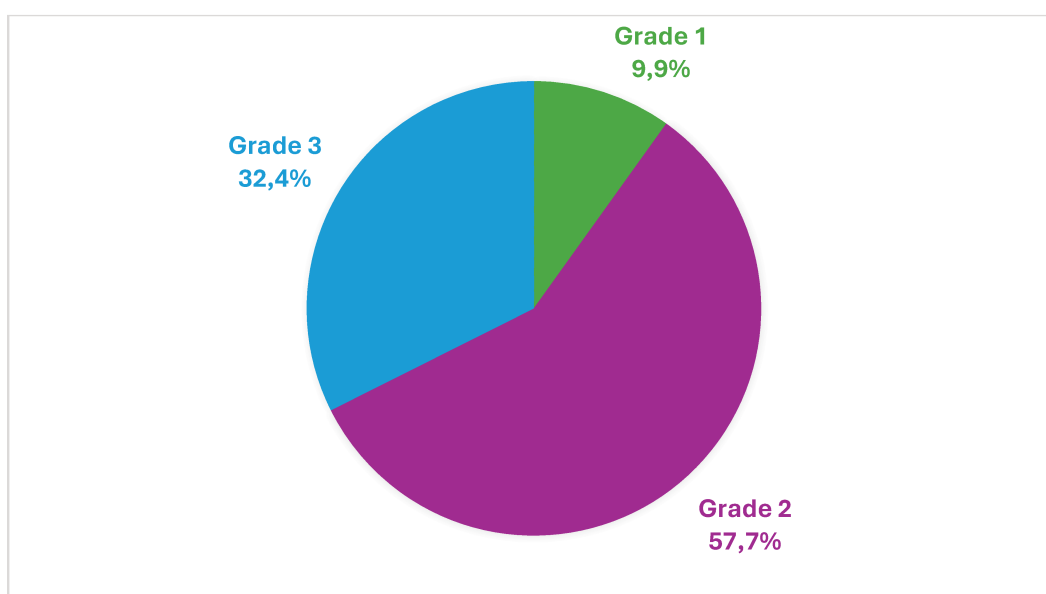
Figure 7 : Symptomatologie de l'épisode d'anaphylaxie inexpliquée



3. Gravité

La gravité des épisodes était évaluée par la classification de Ring et Messmer modifiée par Behrendt (tableau 2). On retrouvait 41 cas de grade 2 (57,7%), 23 cas de grade 3 (32,4%). Après analyse des données cliniques précises lors du recueil, 7 cas étaient classés comme de grade 1 (9,9%), correspondant a posteriori à une situation clinique hors de la définition de l'anaphylaxie (figure 8).

Figure 8 : Grades de sévérité de l'épisode d'anaphylaxie inexpliquée



4. Traitement et prise en charge

Dans 46 cas (63%), le patient recevait de l'adrénaline. Lorsqu'une injection d'adrénaline était réalisée, 41 patients (56,2%) recevaient une injection, 5 patients (6,8%) recevaient deux injections d'adrénaline.

Une hospitalisation avait lieu dans 50 cas (68,5%), et dans 15 cas en réanimation (20,5%).

Pour 7 cas (9,6%), l'indication de la puce correspondait finalement à une anaphylaxie survenue au bloc opératoire.

5. Tryptase et dégranulation mastocytaire

Pour 2 patients (2,7%), seule la tryptase aiguë était disponible avec une moyenne à 7,25 µg/L (DS : 5,44). Pour 8 patients (11%), seule la tryptase basale était disponible avec une moyenne à 4,1 µg/L (DS : 1,79). Pour 42 patients (57,5%), aucune valeur de tryptase n'était disponible. Les données de tryptase aiguë et basale, permettant de déterminer la présence d'une dégranulation mastocytaire, n'étaient disponibles que dans 21 des cas (28,8%). La moyenne de la tryptase en aiguë était de 18,4 µg/L (DS : 23,42) et de 3,43 µg/L (DS : 1,56) pour la tryptase de base (tableau 5).

Une dégranulation mastocytaire, déterminée par les données de tryptase aiguë et basale par la formule tryptasémie aiguë > ([tryptasémie basale × 1,2] + 2 µg/L), était retrouvée dans 13 de ces cas (61,9%).

Tableau 5 : Description des valeurs de tryptase dans la population

	N (%)	Moyenne (DS)	Médiane (IIQ)
Tryptase aiguë seule			
	2 (2,7%)	7,25 (5,44)	7,25 (5,32 ; 9,18)
Tryptase basale seule			
	8 (11%)	4,1 (1,79)	4,25 (2,97 ; 5,38)
Tryptase aiguë et basale			
	21 (28,8%)	Aiguë : 18,4 (23,42) Basale : 3,43 (1,56)	Aiguë : 8,6 (5 ; 16) Basale : 3 (2,2 ; 4,4)
Aucune valeur de tryptase			
	42 (57,5%)		
Tryptase aiguë totale			
	23 (31,5%)	17.4 (22.6)	8.6 (4.6 ; 14.8)
Tryptase basale totale			
	29 (39,7%)	3,6 (1,6)	3.3 (2.2 ; 4.9)
Dégranulation mastocytaire, N/21 (%)			
	13 (61,9%)		

DS = déviation standard ; IIQ = intervalle interquartile

6. Cofacteurs d'anaphylaxie

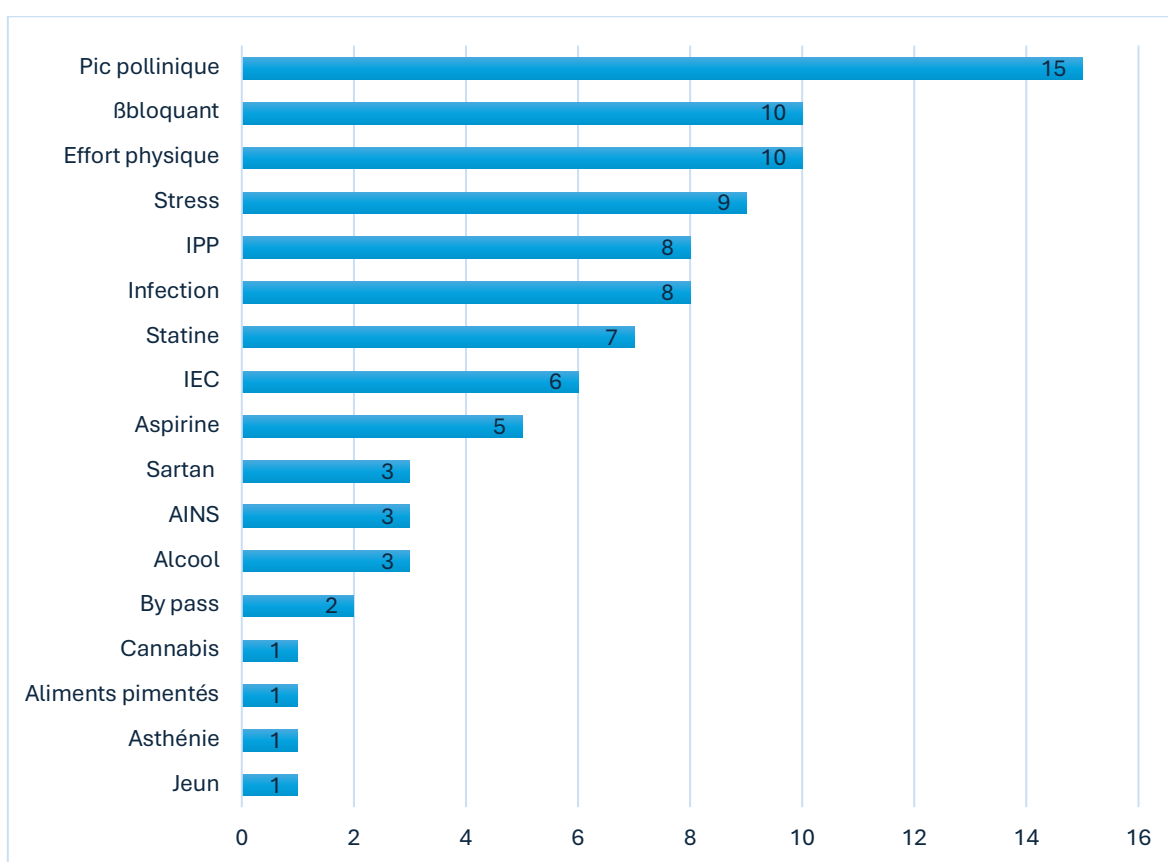
Parmi les 73 patients, 44 (60,3%) avaient au moins un cofacteur identifié : 20 (27,4%) un seul cofacteur, 12 (16,4%) deux cofacteurs, 6 (8,2%) trois cofacteurs, 3 (4,1%)

quatre cofacteurs, 3 (4,1%) patients avec au moins cinq cofacteurs. Pour 29 (39,7%) d'entre eux, on ne retrouvait aucun cofacteur identifié ou répertorié.

Le nombre moyen de cofacteurs était de 1,2 (DS : 1,4) avec une médiane de 1 (IIQ : 0 ; 2).

Le cofacteur le plus représenté était le pic pollinique (N = 15, 20,5%) suivi du traitement par β -bloquants et de l'effort physique (N = 10, 13,7%) (figure 9 et 10).

Figure 9 : Répartition des cofacteurs d'anaphylaxie



IPP = inhibiteur de la pompe à protons ; IEC = inhibiteur de l'enzyme de conversion ; AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien

Figure 10 : Diagramme de Venn des principaux cofacteurs d'anaphylaxie

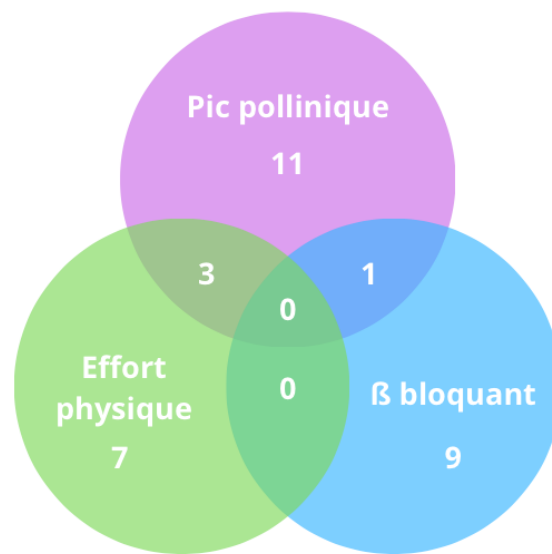


Tableau 6 : Caractéristiques et prise en charge de l'épisode d'anaphylaxie inexpliquée

Total, N = 73	
Antériorité, N (%)	
	38 (52,8%)
Symptômes, N (%)	
Cutanéo muqueux	63 (88,7%)
Respiratoire	44 (62%)
Digestif	29 (40,8%)
Cardiovasculaire	21 (29,6%)
Gravité, N (%)	
Grade 1	7 (9,9%)
Grade 2	41 (57,7%)
Grade 3	23 (32,4%)
Prise en charge, N (%)	
Injection d'adrénaline	46 (63%)
- 1 injection	41 (56,2%)
- 2 injections	5 (6,8%)
Hospitalisation	50 (68,5%)
Hospitalisation en réanimation	15 (20,5%)
Cofacteurs	
Nombre de cofacteurs, N (%)	
Moyenne (DS)	1.2 (1.4)
Médiane (IIQ)	1 (0 ; 2)
- 0 cofacteur	29 (39.7%)
- 1 cofacteur	20 (27.4%)
- 2 cofacteurs	12 (16.4%)
- 3 cofacteurs	6 (8.2%)
- 4 cofacteurs	3 (4.1%)
- ≥ 5 cofacteurs	3 (4.1%)
Nature du cofacteur, N (%)	
Pic pollinique	15 (20.5%)
β bloquant	10 (13.7%)
Effort physique	10 (13.7%)
Stress	9 (12.3%)
IPP	8 (11.0%)
Infection	8 (11%)
Statine	7 (9.6%)
IEC	6 (8.2%)
Aspirine	5 (6.8%)
Sartan	3 (4.1%)
AINS	3 (4.1%)
Alcool	3 (4.1%)
By pass	2 (2.7%)
Cannabis	1 (1.4%)
Aliments pimentés	1 (1.4%)
Asthénie	1 (1.4%)
Jeun	1 (1.4%)

DS = déviation standard ; IIQ = intervalle interquartile ; IPP = inhibiteur de la pompe à protons ;
IEC = inhibiteur de l'enzyme de conversion ; AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien

IV. Résultats des biopuces

Les données sur les sensibilisations et les profils de sensibilisation des patients ont été obtenues grâce aux résultats de la biopuce (tableau 7).

Une sensibilisation pour un pneumallergène était présente chez 53 des patients (72,6%), dont 16 (30,2%) avaient une monosensibilisation et 37 (69,8%) une polysensibilisation à plusieurs pneumallergènes.

Une sensibilisation alimentaire était retrouvée chez 39 des patients (53,4%) ; la moyenne du nombre de sensibilisations alimentaires était de 1,6 (DS : 2). Parmi ces patients, 12 (16,4%) avaient une seule sensibilisation, 7 (9,6%) avaient deux sensibilisations, 2 (2,7%) avaient trois sensibilisations, 3 (4,1%) avaient quatre sensibilisations et 15 (20,5%) avaient au moins cinq sensibilisations pour un allergène alimentaire.

Chez les patients sensibilisés, nous avons étudié les profils de sensibilisation. Tous les profils n'ont pu être étudiés car il existe de nombreuses familles d'allergènes, nous avons sélectionné les composants à réactivité croisée.

Dans notre population, 20 cas (27,4%) présentaient un profil de sensibilisation NPC2 (protéines de type C2 de Niemann-Pick), 14 cas (19,2%) un profil de sensibilisation PR10 (Pathogenesis-Related, classe 10), 10 cas (13,7%) un profil de sensibilisation utéroglobine, 8 cas (11%) un profil de sensibilisation LTP (Lipid Transfer Protein), 6 cas (8,2%) un profil de sensibilisation profiline, 6 cas (8,2%) un profil de sensibilisation protéine de stockage, 5 cas (6,8%) un profil de sensibilisation lipocaline, 4 cas (5,5%) un profil de sensibilisation arginine kinase, 4 cas (5,5%) un profil de sensibilisation tropomyosine, 4 cas (5,5%) un profil de sensibilisation famille des Ole e1, 4 cas (5,5%)

un profil de sensibilisation albumine sérique, 3 cas (4,1%) un profil de sensibilisation parvalbumine, 1 cas (1,4%) un profil de sensibilisation polcalcine (figure 11 et 12).

Figure 11 : Répartition des profils de sensibilisation

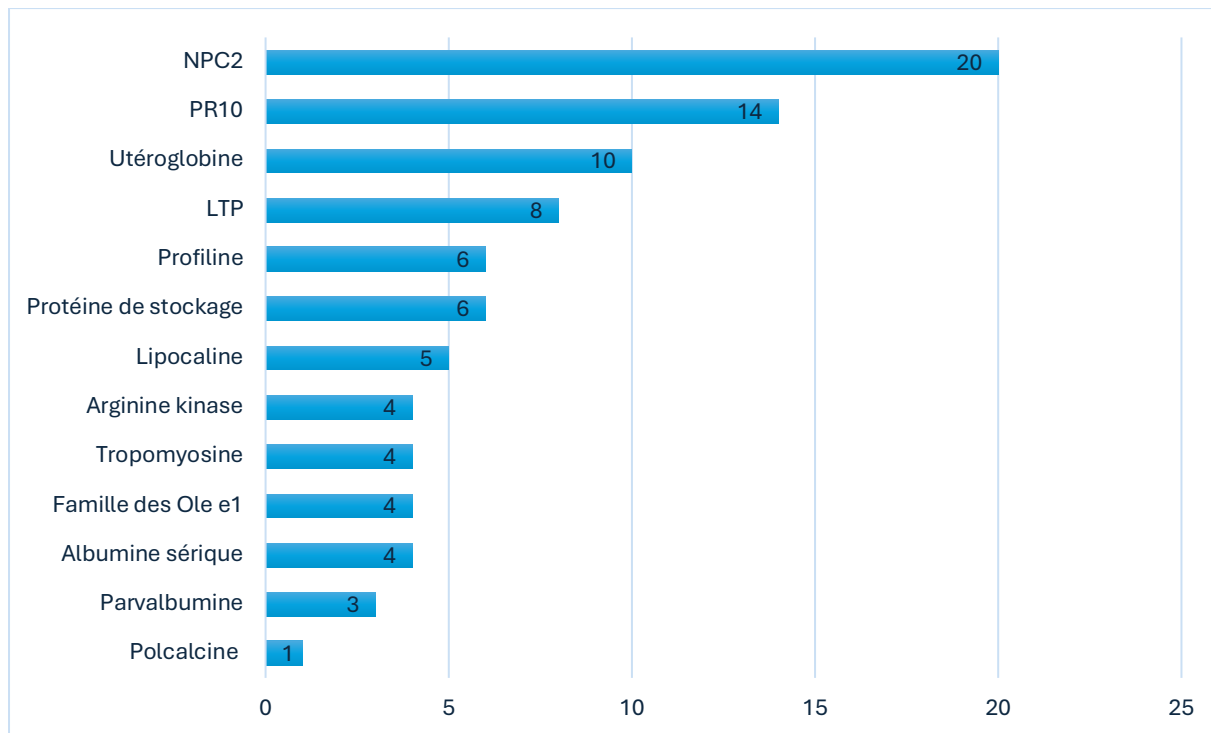


Figure 12 : Diagramme de Venn des principaux profils de sensibilisation

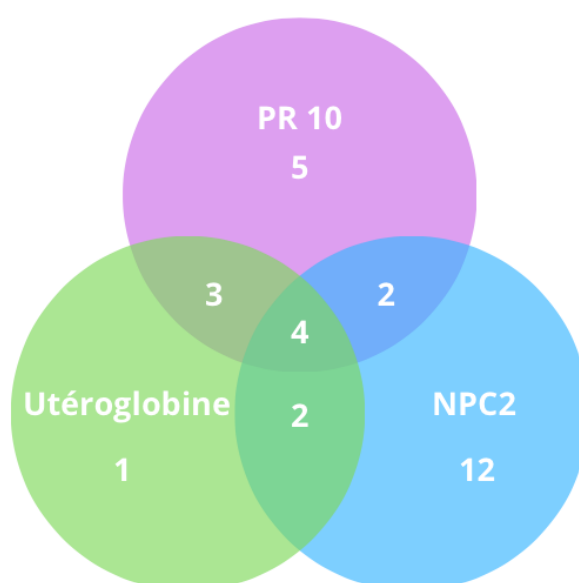


Tableau 7 : Sensibilisations et profils de sensibilisation des patients obtenus avec les résultats de la biopuce

	Total N = 73	Enfants N = 36 (49,3%)	Adultes N = 37 (50,7%)
Sensibilisation alimentaire, N (%)			
Total	39 (53,4%)	20 (56%)	19 (51%)
1 sensibilisation	12 (16,4%)	7 (19%)	5 (14%)
2 sensibilisations	7 (9,6%)	4 (11%)	3 (8%)
3 sensibilisations	2 (2,7%)	0 (0%)	2 (5%)
4 sensibilisations	3 (4,1%)	1 (3%)	2 (5%)
≥ 5 sensibilisations	15 (20,5%)	8 (22%)	7 (19%)
Moyenne (DS)	1,6 (2)	1,64 (2,02)	1,6 (2)
Sensibilisation respiratoire, N (%)			
Total	53 (72,6%)	26 (72%)	27 (73%)
Monosensibilisation	16 (30,2%)	9 (25%)	7 (19%)
Polysensibilisation	37 (69,8%)	17 (47%)	20 (54%)

DS = déviation standard

V. Analyse principale : facteurs associés à l'identification de l'allergène

Dans 12 cas (16.4%), la puce ISAC® et/ou ALEX® a permis l'identification d'un allergène imputable à la réaction décrite après analyse de l'histoire clinique du patient par le médecin prescripteur de la puce.

1. Principales caractéristiques de ces 12 patients

Les résultats sont présentés dans le tableau 8.

Les patients dont un allergène causal était identifié étaient plus jeunes (moyenne d'âge : 15,9 ans vs 31,3 ans, $p=0,02$), et avaient plus fréquemment un antécédent d'atopie familiale (81,8% vs 28,3%, $p<0,01$) en comparaison des patients dont aucun allergène causal n'a finalement été identifié.

Il n'existait pas de différence significative selon l'identification d'un allergène ou non pour les paramètres suivants : sexe ($p=0,5$), atopie personnelle (asthme et/ou

dermatite atopique et/ou rhinite allergique et/ou allergie alimentaire) (p=0,103), urticaire chronique (p=0,281), taux de tryptase basale (p=0,598).

Tableau 8 : Caractéristiques des patients et comparaison selon l'allergène identifié ou non

	Total N = 73	Allergène non identifié N = 61 (83,6 %)	Allergène identifié N = 12 (16,4 %)	p
Âge				
Moyenne (DS)	28,7 (22,8)	31.3 (23.2)	15.9 (15.4)	0,0281
Médiane (IIQ)	19 (11 ; 48)	25 (12 ; 51)	12 (4.8 ; 20.8)	0,0281
Enfant < 18 ans	36 (49.3%)	28 (45.9%)	8 (66.7%)	0,318
Adulte	37 (50.7%)	33 (54.1%)	4 (33.3%)	0,318
Sexe, N (%)				
Homme	34 (46.6%)	27 (44.3%)	7 (58.3%)	0,564
Femme	39 (53.4%)	34 (55.7%)	5 (41.7%)	0,564
Atopie, N (%)				
Atopie globale	36 (49,3%)	27 (44,3%)	9 (75%)	0,103
Asthme	19 (26%)	16 (26.2%)	3 (25%)	1
- Asthme traité	10 (52,6%)	8 (50%)	2 (66%)	1
Dermatite atopique	14 (19,2%)	10 (16.4%)	4 (33.3%)	0,227
Rhinite allergique	22 (30,1%)	16 (26.2%)	6 (50%)	0,165
Allergie alimentaire	8 (11%)	5 (8.2%)	3 (25%)	0,119
- 1 allergie	4 (5,5 %)	2 (3,3%)	2 (16,7%)	
- 2 allergies	1 (1,4 %)	1 (1,6%)	0 (0%)	
- 3 allergies	1 (1,4 %)	1 (1,6%)	0 (0%)	
- 4 allergies	1 (1,4%)	0 (0%)	1 (8,3%)	
- ≥ 5 allergies	1 (1,4 %)	1 (1,6%)	0 (0%)	
- Moyenne (DS)	0,2 (0,9)	0,2 (0,8)	0,5 (1,2)	0,178
Autres antécédents, N (%)				
Atopie familiale	26 (36,6%)	17 (28.3%)	9 (81.8%)	0,0013
Urticaire chronique	16 (21,9%)	15 (24.6%)	1 (8.3%)	0,281
Tryptase basale, µg/L				
Moyenne (DS)	3.6 (1.6)	3.7 (1.7)	3.2 (1.3)	0,598
Médiane (IIQ)	3.3 (2.2 ; 4.9)	3.3 (2. ; 5.3)	3 (2.2 ; 4.1)	0,752

DS = déviation standard ; IIQ = intervalle interquartile

2. Caractéristiques de l'épisode d'anaphylaxie inexpliquée

Les résultats sont présentés dans le tableau 9.

Les patients dont l'allergène causal était identifié avaient plus souvent une anaphylaxie à l'effort par rapport aux patients dont l'allergène causal n'était pas identifié (33.3% vs 9.8%, $p=0,05$).

Il n'existait pas de différence significative selon l'identification d'un allergène ou non pour les paramètres suivants : antériorité de l'épisode ($p=0,46$), symptômes cutanéo muqueux ($p=0,336$), symptômes respiratoires ($p=0,115$), symptômes digestifs ($p=0,531$), symptômes cardiovasculaires ($p=1$), grade d'anaphylaxie ($p=0,53$), injection d'adrénaline ($p=0,751$), hospitalisation ($p=0,176$), hospitalisation en réanimation ($p=1$), le taux de tryptase moyen ($p=0,801$) et médian ($p=0,351$), la dégranulation mastocytaire ($p=1$), le nombre de cofacteurs moyen ($p=0,664$) et médian ($p=0,662$) et les autres cofacteurs d'anaphylaxie que l'effort physique (pic pollinique, $p=0,11$; β bloquant, $p=1$; stress, $p=0,339$; IPP, $p=1$; infection, $p=0,338$; statine, $p=1$; IEC, $p=1$; aspirine, $p=0,583$; sartan, $p=1$; AINS, $p=1$; alcool, $p=1$; by pass, $p=1$; cannabis, $p=0,164$; aliments pimentés, $p=1$; asthénie, $p=1$; jeun, $p=1$).

Tableau 9 : Comparaison des caractéristiques de l'anaphylaxie inexpliquée selon l'identification ou non de l'allergène

	Total N = 73	Allergène non identifié N = 61 (83,6 %)	Allergène identifié N = 12 (16,4 %)	p
Antériorité, N (%)				
Épisode antérieur identique	38 (52,8%)	30 (50%)	8 (66,7%)	0,46
Symptômes, N (%)				
Cutanéo muqueux	63 (88,7%)	51 (86,4%)	12 (100%)	0,336
Respiratoire	44 (62%)	34 (57,6%)	10 (83,3%)	0,115
Digestif	29 (40,8%)	23 (39%)	6 (50%)	0,531
Cardiovasculaire	21 (29,6%)	18 (30,5%)	3 (25%)	1
Grade, N (%)				0,53
Grade 1	7 (9,9%)	6 (10,2%)	1 (8,3%)	
Grade 2	41 (57,7%)	33 (55,9%)	8 (66,7%)	
Grade 3	23 (32,4%)	20 (33,9%)	3 (25%)	
Prise en charge, N (%)				
Injection d'adrénaline	46 (63%)	39 (63,9%)	7 (58,3%)	0,751
- 1 injection	41 (56,2%)	35 (57,4%)	6 (50%)	
- 2 injections	5 (6,8%)	4 (6,6%)	1 (8,3%)	
Hospitalisation	50 (68,5%)	44 (72,1%)	6 (50%)	0,176
Hospitalisation en réanimation	15 (20,5%)	13 (21,3%)	2 (16,7%)	1
Biologie				
Tryptase aiguë				
Moyenne (DS)	17.4 (22.6)	16.9 (23.6)	19.9 (20)	0,801
Médiane (IIQ)	8.6 (4.6 ; 14.8)	6.7 (4.2 ; 12.6)	13.2 (8.9 ; 24.3)	0,351
Dégranulation mastocytaire, N (%)				
	13 (61,9%)	10 (58,8%)	3 (75%)	1
Cofacteurs, N (%)				
Nombre de cofacteur				
Moyenne (SD)	1.2 (1.4)	1.2 (1.4)	1.2 (1.2)	0,644
Médiane (IIQ)	1 (0 ; 2)	1 (0 ; 2)	1 (0 ; 2)	0,662
0 cofacteur	29 (39,7%)	25 (41%)	4 (33,3%)	
1 cofacteur	20 (27,4%)	16 (26,2%)	4 (33,3%)	
2 cofacteurs	12 (16,4%)	9 (14,8%)	3 (25%)	
3 cofacteurs	6 (8,2%)	6 (9,8%)	0 (0%)	
4 cofacteurs	3 (4,1%)	2 (3,3%)	1 (8,3%)	
≥ 5 cofacteurs	3 (4,1%)	3 (4,9%)	0 (0%)	
Nature du cofacteur				
Pic pollinique	15 (20,5%)	10 (16,4%)	5 (41,7%)	0,11
β bloquant	10 (13,7%)	9 (14,8%)	1 (8,3%)	1
Effort physique	10 (13,7%)	6 (9,8%)	4 (33,3%)	0,0526
Stress	9 (12,3%)	9 (14,8%)	0 (0%)	0,339
IPP	8 (11%)	7 (11,5%)	1 (8,3%)	1
Infection	8 (11%)	8 (13,1%)	0 (0%)	0,338
Statine	7 (9,6%)	6 (9,8%)	1 (8,3%)	1
IEC	6 (8,2%)	5 (8,2%)	1 (8,3%)	1
Aspirine	5 (6,8%)	5 (8,2%)	0 (0%)	0,583
Sartan	3 (4,1%)	3 (4,9%)	0 (0%)	1
AINS	3 (4,1%)	3 (4,9%)	0 (0%)	1
Alcool	3 (4,1%)	3 (4,9%)	0 (0%)	1

	Total N = 73	Allergène non identifié N = 61 (83,6 %)	Allergène identifié N = 12 (16,4 %)	p
Nature du cofacteur				
By pass	2 (2.7%)	2 (3.3%)	0 (0%)	1
Cannabis	1 (1.4%)	0 (0%)	1 (8.3%)	0,164
Aliments pimentés	1 (1.4%)	1 (1.6%)	0 (0%)	1
Asthénie	1 (1.4%)	1 (1.6%)	0 (0%)	1
Jeun	1 (1.4%)	1 (1.6%)	0 (0%)	1

DS = déviation standard ; IIQ = intervalle interquartile ; IPP = inhibiteur de la pompe à protons ; IEC = inhibiteur de l'enzyme de conversion ; AINS = anti inflammatoire non stéroïdien

3. Sensibilisations et profils de sensibilisation moléculaire

Les résultats sont résumés dans le tableau 10.

Les patients dont l'allergène causal était identifié avaient plus souvent une sensibilisation alimentaire (91.7% vs 45,9%, $p < 0,01$), un nombre moyen de sensibilisations alimentaires plus élevé (3,8 vs 1,2, $p < 0,01$), une polysensibilisation respiratoire (100% vs 61,9%, $p = 0,02$) par rapport aux patients sans identification de l'allergène causal. Concernant les profils de sensibilisation moléculaire, les patients dont l'allergène causal était identifié avaient plus souvent un profil de type PR 10 (41.7% vs 14,8%, $p = 0,04$), utéroglobine (33.3% vs 9,8%, $p = 0,05$), LTP (41.7% vs 4,9%, $p < 0,01$), profiline (25% vs 4.9%, $p = 0,05$) ou albumine sérique (25% vs 1,6%, $p = 0,01$) par rapport aux patients sans identification de l'allergène causal.

Il n'existait pas de différence significative selon l'identification d'un allergène ou non pour les paramètres suivants : sensibilisation respiratoire ($p = 0,16$) et les autres profils de sensibilisation moléculaire (NPC2, $p = 0,725$; protéine de stockage, $p = 0,254$; lipocaline, $p = 0,187$; Ole E1, $p = 0,124$; tropomyosine, $p = 0,521$; arginine kinase $p = 1$; parvalbumine, $p = 1$; polcalcine, $p = 1$).

Tableau 10 : Comparaison des sensibilisations et des profils de sensibilisation selon l'identification ou non de l'allergène causal

	Total N = 73	Allergène non identifié N = 61 (83,6 %)	Allergène identifié N = 12 (16,4 %)	p
Sensibilisation alimentaire, N (%)				
Total	39 (53,4%)	28 (45.9%)	11 (91.7%)	0,00963
1 sensibilisation	12 (16,4 %)	11 (18%)	1 (8,3%)	
2 sensibilisations	7 (9,6 %)	5 (8,2%)	2 (16,7%)	
3 sensibilisations	2 (2,7 %)	2 (3,3%)	0 (0%)	
4 sensibilisations	3 (4,1 %)	3 (4,9%)	0 (0%)	
≥ 5 sensibilisations	15 (20,5 %)	7 (11,5%)	8 (66,7%)	0,002
Moyenne (DS)	1,6 (2)	1.2 (1.7)	3.8 (1.9)	
Médiane (IIQ)	1 (0 ; 3)	0 (0 ; 2)	5 (2 ;5)	
Sensibilisation respiratoire				
Total	53 (72,6%)	42 (68.9%)	11 (91.7%)	0,16
Monosensibilisation	16 (30,2%)	16 (38.1%)	0 (0%)	0,0225
Polysensibilisation	37 (69,8%)	26 (61.9%)	11 (100%)	0,0225
Profil sensibilisation, N (%)				
NPC2	20 (27,4%)	16 (26.2%)	4 (33.3%)	0,725
PR10	14 (19,2%)	9 (14.8%)	5 (41.7%)	0,0455
Utéroglobine	10 (13,7%)	6 (9.8%)	4 (33.3%)	0,0526
LTP	8 (11%)	3 (4.9%)	5 (41.7%)	0,00225
Profiline	6 (8,2%)	3 (4.9%)	3 (25%)	0,0521
Protéine de stockage	6 (8,2%)	4 (6.6%)	2 (16.7%)	0,254
Lipocaline	5 (6,8%)	3 (4.9%)	2 (16.7%)	0,187
Ole E1	4 (5,5%)	2 (3.3%)	2 (16.7%)	0,124
Albumine sérique	4 (5,5%)	1 (1.6%)	3 (25%)	0,0128
Tropomyosine	4 (5,5%)	3 (4.9%)	1 (8.3%)	0,521
Arginine kinase	4 (5,5%)	4 (6.6%)	0 (0%)	1
Parvalbumine	3 (4,1%)	3 (4.9%)	0 (0%)	1
Polcalcine	1 (1,4%)	1 (1.6%)	0 (0%)	1

DS = déviation standard ; IIQ = intervalle interquartile

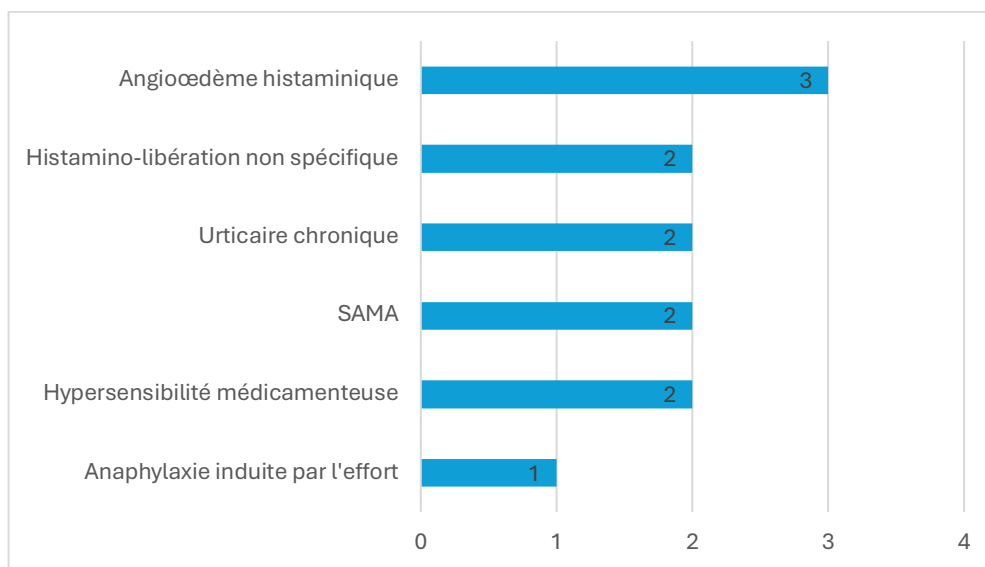
VI. Analyse secondaire : diagnostics différentiels

Quand l'allergène causal n'était pas identifié après analyse des résultats de la biopuce en lien avec l'histoire clinique du patient, un diagnostic différentiel était ensuite réalisé par le clinicien prescripteur de la biopuce dans 12 cas (16,4%).

Les diagnostics différentiels étaient les suivants : syndrome d'activation mastocytaire (SAMA) (N = 2 ; 16,67%), angioœdème histaminique (N = 3 ; 25%), histamino-libération non spécifique (N = 2 ; 16,67%), urticaire chronique (N = 2 ; 16,67%),

hypersensibilité médicamenteuse (N = 2 ; 16,67%), anaphylaxie induite par l'effort (N = 1 ; 8,3%) (figure 13).

Figure 13 : Répartition des diagnostics différentiels



SAMA = syndrome d'activation mastocytaire

VII. Analyse supplémentaire : facteurs associés à un apport diagnostic

L'apport diagnostic de la biopuce était défini par l'identification de l'allergène causal ou la mise en évidence d'un autre diagnostic après réception d'un résultat négatif de la biopuce. Dans notre étude, un apport diagnostic était finalement identifié dans 24 cas (32,9%).

1. Analyse univariée

Les résultats sont présentés dans le tableau 11.

L'apport diagnostic était plus fréquent en cas d'atopie familiale (56,5% vs 27,1%, $p=0,02$), d'association à un effort physique comme cofacteur (29,2% vs 6,1%, $p=0,01$), en cas d'absence du cofacteur stress (0% vs 18,4%, $p=0,02$) et de sensibilisation alimentaire (75% vs 42,9%, $p=0,0195$).

Tableau 11 : Facteurs associés à un apport diagnostique (analyse univariée)

	Pas d'apport diagnostique N = 49 (67.1%)	Apport diagnostique N = 24 (32.9%)	p
Âge, N (%)			
Moyenne (DS)	29.6 (22.6)	27 (23.4)	0,656
Médiane (IIQ)	22 (12 ; 43)	17.5 (7.8 ; 48)	0,541
Enfant < 18 ans	24 (49%)	12 (50%)	1
Adulte	25 (51%)	12 (50%)	1
Sexe, N (%)			
Homme	22 (44.9%)	12 (50.0%)	0,872
Femme	27 (55.1%)	12 (50.0%)	
Atopie, N (%)			
Atopie globale	22 (44.9%)	14 (58.3%)	0,326
Asthme	13 (26.5%)	6 (25.0%)	1
- Asthme traité	5 (38.5%)	5 (83.3%)	0,141
Dermatite atopique	9 (18.4%)	5 (20.8%)	1
Rhinite allergique	12 (24.5%)	10 (41.7%)	0,218
Allergie alimentaire	4 (8.2%)	4 (16.7%)	0,426
Autres antécédents, N (%)			
Atopie familiale	13 (27.1%)	13 (56.5%)	0,0201
Urticaire chronique	10 (20.4%)	6 (25.0%)	0,885
Sensibilisation alimentaire, N (%)			
	21 (42.9%)	18 (75.0%)	0,0195
Sensibilisation respiratoire, N (%)			
	34 (69.4%)	19 (79.2%)	0,548
Indication per opératoire, N (%)			
	7 (14.3%)	0 (0%)	0,0877
Antériorité, N (%)			
	22 (45.8%)	16 (66.7%)	0,156
Symptômes, N (%)			
Cutanéo muqueux	42 (89.4%)	21 (87.5%)	1
Respiratoire	27 (57.4%)	17 (70.8%)	0,401
Digestive	20 (42.6%)	9 (37.5%)	0,877
Cardiovasculaire	16 (34.0%)	5 (20.8%)	0,38
Grade, N (%)			
Grade 1	3 (6.4%)	4 (16.7%)	0,184
Grade 2	26 (55.3%)	15 (62.5%)	
Grade 3	18 (38.3%)	5 (20.8%)	
Prise en charge, N (%)			
Injection d'adrénaline	34 (69.4%)	12 (50.0%)	0,176
Hospitalisation	39 (79.6%)	11 (45.8%)	0,008
Hospitalisation en réanimation	12 (24.5%)	3 (12.5%)	0,357
Dégranulation mastocytaire, N (%)	9 (60.0%)	4 (66.7%)	1
Cofacteurs, N (%)			
Pic pollinique	9 (18.4%)	6 (25.0%)	0,726
β bloquant	8 (16.3%)	2 (8.3%)	0,481
Effort physique	3 (6.1%)	7 (29.2%)	0,0118
Stress	9 (18.4%)	0 (0%)	0,0257
IPP	6 (12.2%)	2 (8.3%)	1
Infection	6 (12.2%)	2 (8.3%)	1
Statine	6 (12.2%)	1 (4.2%)	0,414
IEC	4 (8.2%)	2 (8.3%)	1
Aspirine	3 (6.1%)	2 (8.3%)	1
Sartan	2 (4.1%)	1 (4.2%)	1
AINS	1 (2.0%)	2 (8.3%)	0,25
Alcool	2 (4.1%)	1 (4.2%)	1
By pass	2 (4.1%)	0 (0%)	1

	Pas d'apport diagnostic N = 49 (67.1%)	Apport diagnostic N = 24 (32.9%)	p
Cofacteurs, N (%)			
Cannabis	0 (0%)	1 (4.2%)	0,329
Aliments pimentés	1 (2.0%)	0 (0%)	1
Asthénie	0 (0%)	1 (4.2%)	0,329
Jeun	1 (2.0%)	0 (0%)	1

DS = déviation standard ; IIQ = intervalle interquartile

2. Analyse multivariée

Les résultats sont présentés dans le tableau 12.

Les facteurs associés à un apport diagnostic étaient : sensibilisation alimentaire (Odds Ratio (OR) : 6,85 ; Intervalle de confiance (IC) : 1,60 – 29,29) et atopie familiale (OR : 4,098 ; IC : 1,03 – 16,26).

Les facteurs suivants n'étaient pas associés à un apport diagnostic : indication per opératoire, hospitalisation, injection d'adrénaline, grades de sévérité, cofacteurs de stress et d'effort physique.

Tableau 12 : Facteurs associés à un apport diagnostic (analyse multivariée)

	OR	IC 95 %	p
Atopie familiale			
	4,10	1,03 16,26	0,045
Indication per opératoire			
	1,11	0	1
Prise en charge			
Hospitalisation	0,46	0,06 3,60	0,464
Injection d'adrénaline	0,44	0,06 3,05	0,403
Grade de sévérité			
Grade 2	0,38	0,04 3,78	0,409
Grade 3	1,39	0,08 23,04	0,817
Cofacteurs			
Stress	0	0	0,999
Effort physique	5,99	1,00 35,83	0,05
Sensibilisation alimentaire			
	6,85	1,60 29,29	0,009

OR = Odds ratio ; IC = Intervalle de confiance

VIII. Analyse supplémentaire : comparaison de l'identification de l'allergène causal par tranches d'âge (enfants versus adultes)

Les résultats sont présentés dans le tableau 13.

La taille des effectifs ne permettait pas d'analyse comparative.

IX. Analyse supplémentaire : comparaison de l'identification de l'allergène causal en fonction de l'atopie (atopique versus non atopique)

Les résultats sont présentés dans le tableau 14.

La taille des effectifs ne permettait pas d'analyse comparative.

Tableau 13 : Comparaison de l'identification de l'allergène causal par tranches d'âge (enfants versus adultes)

	Total N = 12	Enfant N = 8	Adulte N = 4
Sexe, N (%)			
Homme	7 (58.3%)	5 (62,5%)	2 (50%)
Femme	5 (41.7%)	3 (37,5%)	2 (50)
Atopie, N (%)			
Atopie globale	9 (75%)	6 (75%)	3 (75%)
Asthme	3 (25%)	2 (25%)	1 (25%)
- Asthme traité	2 (66%)	2 (100%)	0 (0%)
Dermatite atopique	4 (33.3%)	4 (50%)	0 (0%)
Rhinite allergique	6 (50%)	3 (37,5%)	3 (75%)
Allergie alimentaire	3 (25%)	2 (25%)	1 (25%)
Autres antécédents, N (%)			
Atopie familiale	9 (81.8%)	7 (87.5%)	2 (66.7%)
Urticaire chronique	1 (8.3%)	1 (12,5%)	0 (0%)
Antériorité, N (%)			
	8 (66.7%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)
Symptômes, N (%)			
Cutanéo muqueux	12 (100%)	8 (100%)	4 (100%)
Respiratoire	10 (83.3%)	6 (75%)	4 (100%)
Digestive	6 (50.0%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)
Cardiovasculaire	3 (25.0%)	1 (12.5%)	2 (50%)
Grade, N (%)			
Grade 1	1 (8.3%)	1 (12.5%)	0 (0%)
Grade 2	8 (66.7%)	6 (75%)	2 (50%)
Grade 3	3 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)
Prise en charge, N (%)			
Injection d'adrénaline	7 (58.3%)	3 (37.5%)	4 (100%)
- 1 injection	6 (50.0%)	3 (37.5%)	3 (75%)
- 2 injections	1 (8.3%)	0 (0%)	1 (25%)
Hospitalisation	6 (50.0%)	4 (50%)	2 (50%)
Hospitalisation en réanimation	2 (16.7%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)
Cofacteurs, N (%)			
Pic pollinique	5 (41.7%)	4 (50%)	1 (25%)
β bloquant	1 (8.3%)	0 (0%)	1 (25%)
Effort physique	4 (33.3%)	1 (12,5%)	3 (75%)
Stress	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
IPP	1 (8.3%)	0 (0%)	1 (25%)
Infection	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Statine	1 (8.3%)	0 (0%)	1 (25%)
IEC	1 (8.3%)	0 (0%)	1 (25%)
Aspirine	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Sartan	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
AINS	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Alcool	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
By pass	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Cannabis	1 (8.3%)	0 (0%)	1 (25%)
Aliments pimentés	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Asthénie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Jeun	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tableau 14 : Comparaison de l'identification de l'allergène causal en fonction de l'atopie

	Total N = 12	Pas atopique N = 3	Atopique N = 9
Âge			
Moyenne (DS)	15.9 (15.4)	12.7 (9.3)	17 (17.3)
Médiane (IIQ)	12 (4.8 ; 20.8)	10 (7.5 ; 16.5)	14 (4 ; 20)
Enfant < 18 ans	8 (66.7%)	2 (66.7%)	6 (66.7%)
Adulte	4 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (33.3%)
Sexe, N (%)			
Homme	7 (58.3%)	2 (66.7%)	5 (55.6%)
Femme	5 (41.7%)	1 (33.3%)	4 (44.4%)
Autres antécédents, N (%)			
Atopie familiale	9 (81.8%)	2 (66.7%)	7 (87.5%)
Urticaire chronique	1 (8.3%)	0 (0%)	1 (11.1%)
Antériorité, N (%)			
	8 (66.7%)	1 (11.1%)	7 (77.8%)
Symptômes, N (%)			
Cutanéo muqueux	12 (100%)	3 (100%)	9 (100%)
Respiratoire	10 (83.3%)	3 (100%)	7 (77.8%)
Digestive	6 (50%)	3 (100%)	3 (33.3%)
Cardiovasculaire	3 (25%)	1 (33.3%)	2 (22.2%)
Grade, N (%)			
Grade 1	1 (8.3%)	0 (0%)	1 (11.1%)
Grade 2	8 (66.7%)	2 (66.7%)	6 (66.7%)
Grade 3	3 (25.0%)	1 (33.3%)	2 (22.2%)
Prise en charge, N (%)			
Injection d'adrénaline	7 (58.3%)	2 (66.7%)	5 (55.6%)
- 1 injection	6 (50.0%)	2 (66.7%)	4 (44.4%)
- 2 injections	1 (8.3%)	0 (0%)	1 (11.1%)
Hospitalisation	6 (50.0%)	2 (66.7%)	4 (44.4%)
Hospitalisation en réanimation	2 (16.7%)	1 (33.3%)	1 (11.1%)
Cofacteurs, N (%)			
Pic pollinique	5 (41.7%)	2 (66.7%)	3 (33.3%)
β bloquant	1 (8.3%)	0 (0%)	1 (11.1%)
Effort physique	4 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (33.3%)
Stress	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
IPP	1 (8.3%)	0 (0%)	1 (11.1%)
Infection	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Statine	1 (8.3%)	0 (0%)	1 (11.1%)
IEC	1 (8.3%)	0 (0%)	1 (11.1%)
Aspirine	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Sartan	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
AINS	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Alcool	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
By pass	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Cannabis	1 (8.3%)	0 (0%)	1 (11.1%)
Aliments pimentés	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Asthénie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Jeun	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

DS = déviation standard ; IIQ = intervalle interquartile ; IPP = inhibiteur de la pompe à protons ;
IEC = inhibiteur de l'enzyme de conversion ; AINS = anti inflammatoire non stéroïdien

X. Série de cas : comparaison entre ISAC® et ALEX®

Dans notre étude, 3 patients avaient bénéficié des deux biopuces ISAC® et ALEX® de façon simultanée ou différée. Ils sont présentés ci-dessous sous forme de série de cas.

Dans le premier cas, il s'agissait d'une femme de 37 ans, ayant présenté trois épisodes d'anaphylaxie inexpliquée. Une puce ISAC® était réalisée en première intention en août 2020 ne retrouvant pas de sensibilisation ni de facteur déclenchant les épisodes d'anaphylaxie inexpliquée. Elle bénéficiait d'une puce ALEX® en mars 2023 ne retrouvant toujours aucune sensibilisation ni aucun facteur déclenchant. Aucune éviction alimentaire ni modification des habitudes n'ont été réalisées et la patiente n'a pas représenté d'épisode d'anaphylaxie.

Le deuxième cas était une patiente 12 ans. Une puce ISAC® était d'abord réalisée en mars 2021 au décours d'un premier épisode d'anaphylaxie inexpliquée, ne retrouvant pas de sensibilisation ni de facteur déclenchant. Elle bénéficiait en septembre 2022 d'une puce ALEX® devant un nouvel épisode inexpliqué qui était tout comme la puce ISAC® négative.

Dans le troisième cas, il s'agissait d'une patiente de 10 ans. Les puces ISAC® et ALEX® étaient réalisées de façon simultanée en novembre 2022 à la suite d'une anaphylaxie idiopathique. Les résultats permettaient d'aboutir au diagnostic de syndrome d'allergie pollens-aliments au céleri via une sensibilisation à l'armoïse (défensine Artv1). En comparant les résultats des deux puces, il existait davantage de sensibilisations détectées par ALEX® mais sans modification sur le diagnostic final. Le tableau 15 résume les différences de résultats entre les 2 biopuces pour ce troisième cas.

Tableau 15 : Cas n°3 - différences de résultat entre les puces ISAC® et ALEX®

Extraits et allergènes moléculaires	ISAC®	ALEX®
Armoise, Artv1	+	+
Graminée, Cyn d1	+	-
Graminée, Phl p1	+	+
Seigle, Sec c pollen		+
Ambroise, Amb a		+
Ambroise, Amb a1	-	-
Ambroise, Amb a4		+
Pariétaire, Par j		+
Mais, Zea m 14		+

Discussion

Notre étude analysait l'apport des biopuces ISAC® et ALEX® dans la démarche diagnostique des patients ayant présenté une anaphylaxie inexpliquée.

Caractéristiques démographiques et cliniques

Selon plusieurs études, l'anaphylaxie idiopathique est plus fréquente chez les femmes et chez les adultes (9,43,44). L'atopie semble également plus fréquente, jusqu'à 50 % des cas d'anaphylaxie idiopathique (10,19,43–45).

En 2006, une revue rétrospective menée aux États-Unis analysait les dossiers médicaux de 1978 à 2003 d'un cabinet d'allergologie de 601 patients avec un antécédent d'anaphylaxie idiopathique (43). L'âge moyen des patients était de 37 ans avec une majorité de femmes (62%). Dans cette étude, 37% des patients étaient atopiques (43).

En 2002, en Espagne, une autre étude descriptive portant sur 81 patients atteints d'anaphylaxie idiopathique diagnostiquée entre 1990 et 1995 s'est intéressée aux caractéristiques de cette population (44). Sur les 81 patients, 68% étaient des femmes, et l'âge moyen était de 30 ans. Les antécédents de ces patients étaient marqués par l'atopie (48%), l'allergie alimentaire (20%), l'urticaire chronique (58%) (44).

En 1996, une étude descriptive sur 335 patients avec un diagnostic d'anaphylaxie idiopathique retrouvait une atopie chez 48% d'entre eux (45). Cette étude précisait également les manifestations cliniques de l'anaphylaxie idiopathique. Il existait de façon systématique un œdème de Quincke et une urticaire. Une symptomatologie respiratoire était présente dans 63% des cas tandis que les signes digestifs et cardiovasculaires étaient présents dans 22% et 23% des cas, respectivement (45).

Dans notre étude, la population était majoritairement féminine (53%) avec cependant une répartition égale entre les adultes et les enfants.

Le taux d'atopie (au moins un antécédent d'asthme ou de dermatite atopique ou de rhino conjonctivite allergique ou d'allergie alimentaire) était de 49%, soit un taux similaire aux études précédentes. Il semblerait donc qu'un antécédent personnel d'atopie puisse être un facteur associé à une anaphylaxie inexpliquée.

Concernant la symptomatologie, nos résultats montraient des signes cutanéomuqueux également très fréquents, dans 89% des cas. On notait cependant une symptomatologie digestive plus fréquente dans notre étude (41%).

Par ailleurs, dans notre étude, 7 cas (10%) étaient classés en grade 1 de la classification de Ring et Messmer modifiée par Behrendt et, a posteriori, ces symptômes n'étaient en fait pas une anaphylaxie.

Impact des cofacteurs

De plus en plus de données mettent en évidence le rôle central des cofacteurs (exercice physique, prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou autres médicaments, infection, alcool...) dans le déclenchement ou l'aggravation des réactions anaphylactiques initialement considérées comme idiopathiques. Ces cofacteurs peuvent agir en synergie avec des allergènes alimentaires ou environnementaux souvent non détectés lors de l'enquête allergologique. Dans certaines situations où l'exposition à l'allergène sans cofacteurs ne suffit pas à déclencher une réaction, une anaphylaxie peut être classée à tort en anaphylaxie idiopathique (46,47).

Un des exemples est l'anaphylaxie induite par l'exercice dépendante du blé (Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis [WDEIA]), dont l'allergène principal est la

ω 5-gliadine. L'ingestion de blé seule, ou l'exercice seul, ne déclenche pas de réaction, mais leur combinaison dans certaines conditions (quantité d'allergène, quantité d'exercice, délai entre exposition et exercice) induit une réponse immunitaire systémique (46).

Une étude de cohorte sur 221 patients ayant bénéficié d'une consultation spécialisée dans le service d'immunologie-allergologie dans un hôpital à Hong Kong en 2020 retrouvait 29 cas (13%) d'anaphylaxie étiquetée « idiopathique » (48). Dans cette étude, 55% de ces patients ont finalement ensuite été identifiés comme étant allergiques à la ω 5-gliadine, ce qui indique une sous-estimation significative de cette allergie (48).

Dans notre étude, un cas d'anaphylaxie idiopathique était finalement diagnostiqué comme une anaphylaxie liée à l'effort. Le cofacteur le plus représenté dans notre étude était le pic pollinique (20,5%) suivi du traitement par β bloquant et de l'effort physique (13,7% pour chaque).

L'analyse des cofacteurs est donc primordiale pour ne pas méconnaître un diagnostic différentiel ou mieux comprendre une situation attribuée initialement à une anaphylaxie idiopathique. Il est probable que le cumul de cofacteurs dans certaines situations cliniques est associé à un risque augmenté de réaction anaphylactique et d'une réaction plus sévère.

Biopuces ISAC® et ALEX®

Plusieurs études se sont intéressées à la comparaison des résultats entre les deux biopuces.

En 2019, une étude analysait des échantillons de sérum de 198 patients d'un service d'allergologie en République Tchèque (35). Les deux biopuces étaient réalisées sur le

sérum des patients avec comme objectif la comparaison des résultats de la biopuce ISAC® et ALEX® sur plusieurs allergènes : Bet v1, Phl p1, Phl p5, Der p1, Der p2 et Fel d1. Les résultats montraient une bonne corrélation entre les deux biopuces multiallergéniques (35).

Une autre étude en 2021 étudiait le sérum de 140 personnes allergiques, ayant des antécédents de dermatite atopique, d'allergie alimentaire, de rhinite allergique et/ou d'asthme allergique, par les biopuces ALEX® et ISAC® (38). Les résultats rapportaient 94,3% de résultats concordants. La biopuce ALEX® détectait plus de résultats positifs grâce à son panel plus large et permettait le blocage du signal des déterminants des glucides chez 60% des 33 cas positifs sur la biopuce ISAC®. La biopuce ISAC® était plus performante pour la lecture des panallergènes (38).

En 2022, une étude avait pour objectif de comparer, chez 10 enfants atopiques avec multiples allergies alimentaires, les résultats d'IgE spécifiques obtenus par ALEX® et ISAC® en se focalisant sur 102 composants communs et l'impact clinique potentiel (49). L'âge moyen était de 11,8 ans (de 7 à 16 ans) et la majorité était des garçons. Il existait souvent un diagnostic d'eczéma (8 cas/10), d'asthme (7 cas/10) et/ou de rhinite allergique (9 cas/10). Dans cette étude, la concordance globale des deux tests était de 86,2%. La concordance sur les classes de sensibilisation (négatif, faible, modéré-élevé, très élevé) était plus faible, de 79,4%. La biopuce ALEX® détectait davantage de sensibilisations (souvent sur extraits) sans que cela ne conduise à de nouveaux diagnostics d'allergie. Cependant, elle permettait de guider des réintroductions et de suggérer des tests de provocation ciblés (49).

En 2025, une étude portant sur 40 enfants polonais hospitalisés pour une allergie alimentaire et/ou une anaphylaxie comparait les résultats des IgE obtenus par les biopuces ISAC® et ALEX®. La population étudiée était composée de 28 garçons

(70%) et de 12 filles (30%) avec un âge moyen de 8,3 ans. Le sérum de chaque patient était analysé par ISAC® et ALEX® puis les résultats étaient comparés sur 79 allergènes communs aux deux biopuces. Il existait une forte corrélation avec une concordance sur la détermination d'IgE de 92,5%. Cependant, l'étude montrait des différences significatives concernant les niveaux d'IgE (50).

Dans notre étude, 3 patients avaient bénéficié des deux biopuces ISAC® et ALEX® de façon simultanée ou différée. Pour 2 d'entre eux, les biopuces ISAC® et ALEX® étaient négatives. Pour le 3^e cas, la biopuce ALEX® avait détecté plus de sensibilisations mais sans impact clinique. Au regard de ces 3 cas dans notre étude, l'apport des deux biopuces ne semblent finalement pas cliniquement différent.

D'autres études ont comparé la performance des puces avec la méthode de référence des tests unitaires ImmunoCAP®.

En 2011, une étude a comparé les résultats entre la puce ISAC® et la méthode unitaire ImmunoCAP®. La population comportait 86 patients (26 hommes et 60 femmes) présentant un diagnostic d'allergie IgE médiée. Tous les échantillons ont été analysés avec la puce ISAC®. Ensuite, les 555 résultats des IgE spécifiques issus de la puce ISAC® ont été comparés aux dosages correspondants obtenus avec la méthode unitaire ImmunoCAP®. Parmi les 384 résultats positifs avec la méthode unitaire ImmunoCAP®, 82 n'ont pas été confirmés par la puce ISAC® (concordance de 78,7%). Sur 171 résultats négatifs avec la méthode unitaire ImmunoCAP®, 11 se sont révélés positifs avec la puce ISAC® (concordance de 93,6%) (51).

Une autre étude réalisée en 2019 en Italie, évaluait les performances de la puce ALEX® en comparant ses résultats avec la méthode unitaire ImmunoCAP® et les tests cutanés. La population comprenait 105 patients allergiques (56 avec au moins une

allergie respiratoire et 49 avec au moins une allergie alimentaire) et 15 témoins négatifs, provenant de deux centres différents. L'analyse qualitative montrait un accord substantiel entre la puce ALEX® et les tests cutanés ($\kappa = 0,64$). Entre la puce ALEX® et la méthode unitaire ImmunoCAP®, l'accord était substantiel sur les extraits ($\kappa = 0,64$ pour les pneumallergènes ; $\kappa = 0,51$ pour les trophallergènes) et plus élevé sur les allergènes moléculaires ($\kappa = 0,92$ pour les pneumallergènes ; $\kappa = 0,72$ pour les trophallergènes). En revanche, la comparaison quantitative mettait en évidence une faible corrélation entre la puce ALEX® et la méthode unitaire ImmunoCAP® (39).

Certaines études ont exploré l'apport de ces biopuces dans l'indication de l'allergie alimentaire complexe ou des polysensibilisations.

En 2021, une étude rétrospective britannique multicentrique sur 100 patients (50 adultes, 50 enfants) a analysé les indications de biopuce ISAC®, les autres tests utilisés en association (dosages unitaires et tests cutanés) et l'impact des résultats de la biopuce ISAC®. Chez 73,6% des enfants et 78% des adultes, la biopuce ISAC® était réalisée devant une suspicion de sensibilisations multiples. Pour 70% des adultes et 98% des enfants, il existait au moins un autre test avant la réalisation de la puce ISAC®. Dans la plupart des cas, la puce ISAC® a confirmé la suspicion clinique (52).

En 2017, une étude menée au Pays de Galles a analysé rétrospectivement les dossiers cliniques et les examens complémentaires de 118 patients adultes qui avaient présenté une situation clinique de « diagnostic difficile » dans un service d'allergologie. Le but de l'étude était de déterminer, parmi les examens complémentaires réalisés dans la démarche diagnostic, si les tests cutanés, la méthode unitaire ImmunoCAP® ou la biopuce ISAC® constituaient la meilleure option de confirmation diagnostique dans ces cas. L'allergie aux noix était mieux détectée par la méthode unitaire ImmunoCAP® (71%) que par la biopuce ISAC® (65%) ou le test cutané (56%). En cas

de syndrome oral, la biopuce ISAC® était plus performante (88%), devant la méthode unitaire ImmunoCAP® (69%) et le test cutané (33%). Concernant l'anaphylaxie au blé, la méthode unitaire ImmunoCAP® détectait l'ensemble des cas alors que la biopuce ISAC® n'en identifiait que 67% (53).

Apport des biopuces dans les situations d'anaphylaxie inexpliquée

Peu d'études sont disponibles concernant l'apport des puces multiallergéniques dans les situations d'anaphylaxie inexpliquée.

Une étude réalisée en 2014 en Angleterre sur 110 patients avec un diagnostic d'anaphylaxie inexpliquée analysait l'apport diagnostique de la puce ISAC® dans ces situations (54). Cette étude portait sur une population exclusivement adulte et uniquement sur des résultats de biopuce ISAC®. La population de l'étude était composée de 73 femmes et 37 hommes, avec un âge moyen de 42 ans. Pour 53 patients (48%), aucune nouvelle sensibilisation n'était retrouvée par la biopuce ISAC®. Dans 35 cas (32%), la biopuce permettait le diagnostic d'une nouvelle sensibilisation mais qui n'était pas en lien avec l'épisode d'anaphylaxie. Enfin, dans 22 cas (20%) la biopuce ISAC® permettait l'identification d'un ou plusieurs allergènes potentiellement déclencheurs de l'anaphylaxie. Dans ces cas, l'allergène potentiellement déclencheur était unique dans 15 cas (68%) : blé via ω -5-gliadine (6 cas), crevette (4 cas), latex (1 cas), noisette (1 cas), pêche (1 cas), arachide (1 cas), viande bovine (1 cas). Les allergènes potentiellement déclencheurs étaient multiples dans 7 cas (32%) : kiwi + latex (1 cas), pêche + noisette (1 cas), arachide + poissons (carpe/morue) (1 cas), arachide + soja + latex + poisson (1 cas), blé + crevette (1 cas), crevette + lait de vache (1 cas), crevette + œuf (1 cas) (54).

Une autre étude réalisée en France en 2012 évaluait l'information potentielle apportée par la puce ISAC® dans différentes situations d'allergie alimentaire chez l'enfant. Cette étude était monocentrique, sur une population de 52 enfants allergiques connus ou suspects d'allergie ou polyallergiques/polysensibilisés. Dans cette étude, 9 patients étaient explorés dans un contexte de suspicion d'allergie alimentaire avec des tests cutanés et des dosages IgE spécifiques unitaires négatifs. Les résultats montraient que dans le cadre de l'exploration d'une situation suspecte d'allergie à bilan allergologique négatif avec urticaire ou manifestations digestives, la biopuce ISAC® ne permettait pas d'apport diagnostique sur le plan allergologique. Ce résultat négatif permettait plutôt de renforcer la suspicion de manifestations d'origine non allergique. Concernant les 13 cas d'allergie alimentaire à type de syndrome oral, la biopuce permettait la mise en évidence d'un profil de sensibilisation PR10 ou profiline. Enfin, dans les 30 cas de polyallergie alimentaire ou polysensibilisation, notamment à l'arachide et aux fruits à coque, la biopuce apportait des informations utiles sur les profils de sensibilisations permettant l'orientation ou non vers un test de provocation orale (31).

Dans notre étude, l'allergène causal était a priori identifié dans 12 cas (16,4%). Cependant, des études prospectives seraient intéressantes afin de déterminer si l'éviction de cet allergène mis en évidence a permis ou non d'empêcher les récurrences d'anaphylaxie ou si des accidents en vie réelle ou des tests de provocation ont finalement confirmé l'hypothèse diagnostique.

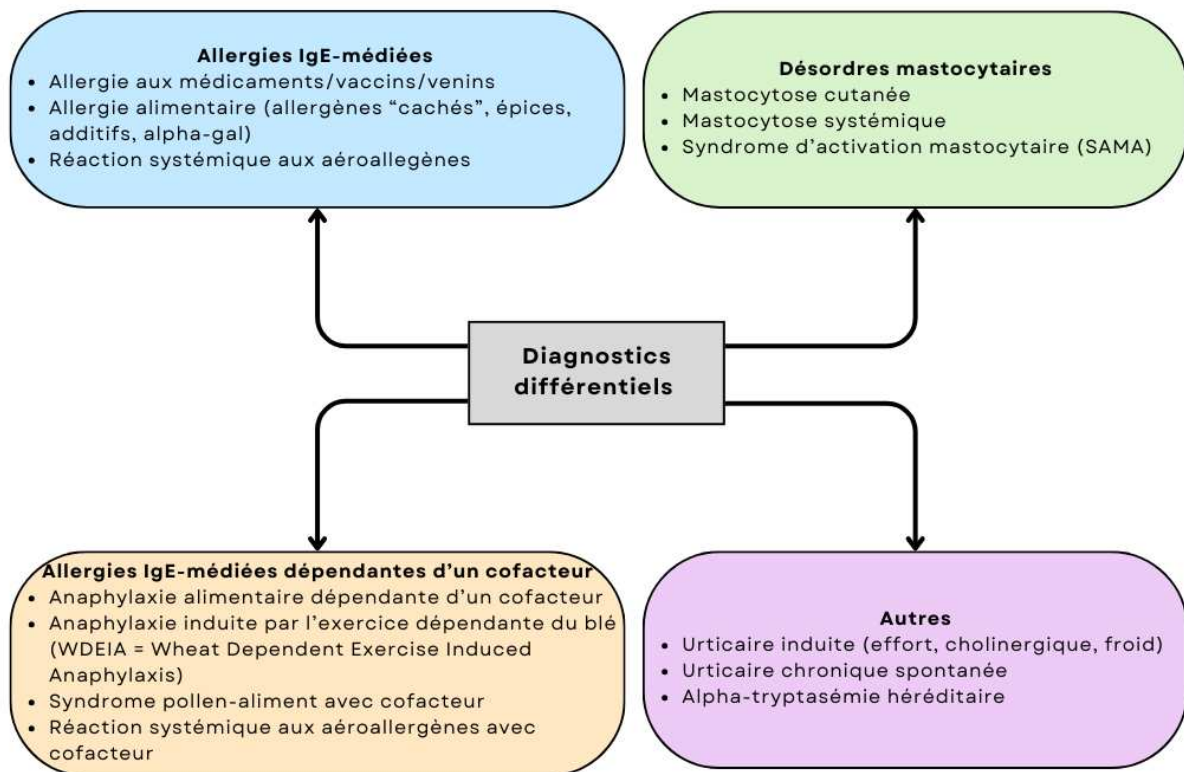
Lorsque qu'aucun allergène potentiel n'était identifié, un diagnostic différentiel était envisagé dans la suite du suivi par l'allergologue dans 12 cas (16,4%). Enfin, au total, dans 24 cas (32,9%), la biopuce ISAC® ou ALEX® permettait soit d'identifier

l'allergène a priori en cause dans la réaction soit d'avancer dans la démarche diagnostique en questionnant un diagnostic différentiel.

Diagnostics différentiels

Une anaphylaxie idiopathique doit faire rechercher plusieurs diagnostics différentiels notamment une allergie à l'alpha-gal, un désordre mastocytaire ou une alpha-tryptasémie héréditaire (figure 15) (55).

Figure 14 : Diagnostics différentiels



Les désordres mastocytaires

Les désordres mastocytaires regroupent un large spectre de manifestations systémiques dues à une libération excessive de médiateurs mastocytaires, pouvant aller jusqu'à l'anaphylaxie (56).

La mastocytose est une entité bien définie, correspondant à une accumulation clonale de mastocytes dans les organes (surtout la moelle osseuse). Elle se divise en mastocytose cutanée, mastocytose systémique et sarcome mastocytaire. La forme indolente de la mastocytose systémique représente environ 80% des mastocytoses systémiques et peut survenir avec ou sans lésions cutanées, expliquant un sous-diagnostic fréquent. Les signes cliniques comprennent des lésions cutanées caractéristiques, des bouffées vasomotrices, des troubles gastro-intestinaux et des syncopes (55). Le diagnostic de mastocytose systémique repose sur un critère majeur (amas multifocaux de mastocytes viscéraux, le plus souvent médullaires) et des critères mineurs (morphologie atypique, expression CD2/CD25, mutation KIT D816V extra cutanée, tryptase basale > 20 ng/mL) ; il est posé si présence d'un critère majeur et un critère mineur ou si trois critères mineurs sont réunis. En pratique, une maladie mastocytaire doit être évoquée devant une anaphylaxie sévère, un taux de tryptase basale élevé et/ou une ostéoporose ou fractures vertébrales inexplicables (55,56).

Le syndrome d'activation mastocytaire (SAMA) est une entité clinique différente et se manifeste par des épisodes systémiques récurrents liés à une libération de médiateurs mastocytaires (55). Il se répartit en trois types : primaire (clonalité mastocytaire), secondaire (associé à une maladie allergique sous-jacente) et idiopathique (57). Lorsqu'il est idiopathique, il peut faire évoquer une anaphylaxie idiopathique surtout si les critères de l'anaphylaxie sont présents (55).

Les similitudes cliniques entre les désordres mastocytaires et l'anaphylaxie idiopathique exposent à des erreurs diagnostiques. Des études ont mis en évidence une clonalité mastocytaire chez certains patients étiquetés « anaphylaxie idiopathique ».

En 2014, une étude portait sur 40 patients adultes avec un diagnostic d'anaphylaxie inexpliquée (après bilan allergologique négatif) sans signe de mastocytose cutanée. Pour chaque patient, l'analyse comportait un taux de tryptase sérique et d'IgE totales ainsi qu'un examen de moelle osseuse. Au total, 47% des cas avaient finalement un diagnostic de désordres mastocytaires (10 avec une mastocytose systémique et 4 avec un syndrome d'activation mastocytaire). Les patients avec un diagnostic de mastocytose systémique présentaient un taux de tryptase basale > 11,4 ng/ml et 4 d'entre eux avaient des agrégats de mastocytes dans leur moelle osseuse (58).

En 2007, une autre étude a été menée de façon prospective chez 12 patients présentant des épisodes d'anaphylaxie inexpliquée sans signes cutanés de mastocytose ni agrégats mastocytaires médullaires typiques. Chez 5 patients, les auteurs ont identifié au moins un critère mineur de mastocytose. Ces résultats démontrent l'existence d'une population de mastocytes clonales chez un sous-groupe de patients diagnostiqués « anaphylaxie idiopathique », suggérant que certaines anaphylaxies idiopathiques relèvent en réalité d'un désordre mastocytaire clonal (59).

En 2019, une étude a évalué de façon prospective des patients présentant des anaphylaxies idiopathiques récurrentes (≥ 3 épisodes/an) afin d'estimer la prévalence des troubles mastocytaires clonaux et d'identifier des critères prédictifs justifiant une biopsie médullaire. Le bilan incluait la réalisation d'un dosage de tryptase basale, la recherche d'une mutation D816V dans le gène KIT par PCR sur sang périphérique et un examen médullaire avec recherche de la mutation KIT D816V par PCR. Un désordre mastocytaire était identifié chez 14% des patients adressés pour anaphylaxie inexpliquée. Cette étude suggère donc que chez les patients présentant des anaphylaxies inexpliquées récurrentes/sévères, la recherche d'anomalies par le dosage de la tryptase basale et la recherche de la mutation spécifique D816V dans le

gène KIT aident à sélectionner les patients chez qui une exploration médullaire est la plus pertinente (60).

Certains outils existent déjà pour aiguiller la décision d'indication de la biopsie de moelle. Le score REMA combine paramètres cliniques (sexe, symptômes) et valeur de tryptase basale (seuil de 15 et 25 ng/mL). Le score NICAS (NIH Idiopathic Clonal Anaphylaxis Score) quant à lui intègre sexe, symptômes, valeur de la tryptase basale $\geq 11,4$ ng/mL et recherche sanguine de KIT D816V par PCR. Devant une anaphylaxie inexpliquée récurrente et/ou sévère, l'évaluation du risque de clonalité est essentielle pour orienter les explorations (dont la biopsie médullaire) et adapter la prise en charge (56).

Dans notre étude, 2 patients dont l'allergène causal n'était pas identifié par la biopuce avaient finalement un diagnostic de syndrome d'activation mastocytaire (SAMA).

L'alpha-tryptasémie héréditaire

L'alpha-tryptasémie héréditaire correspond à un phénotype autosomique dominant causé par une mutation génétique sur le gène TPSAB1 codant pour l' α -tryptase, provoquant un taux de tryptase basale élevé (généralement ≥ 8 ng/ml) (19).

Elle peut également mimer une anaphylaxie inexpliquée. Dans une étude britannique de 2020, chez 70 patients avec une alpha-tryptasémie héréditaire confirmée, les symptômes les plus fréquents étaient l'urticaire/angioœdème (51%), les bouffées vasomotrices cutanées (41%), les intolérances alimentaires (39%) et des troubles du transit (36%) (61).

En 2024, une étude sur plusieurs cohortes provenant d'Italie, de Slovénie et des États-Unis cherchait à déterminer l'impact de la variation génétique du gène TPSAB1 sur l'anaphylaxie. Un génotypage de TPSAB1 et TPSB2 ainsi qu'une mesure du taux de

tryptase basale étaient réalisés dans les différentes cohortes : anaphylaxie au venin d'hyménoptères, mastocytose systémique, anaphylaxie idiopathique, témoins. Les résultats montraient que l'alpha-tryptasémie héréditaire était fréquente dans la population générale (5,4% des témoins) et sur-représentée dans l'anaphylaxie au venin d'hyménoptères de grade IV (9% vs 4% pour les grades I à III), l'anaphylaxie inexpliquée (17%) et la mastocytose systémique (12,2%) (62).

Dans notre étude, aucun diagnostic d'alpha-tryptasémie héréditaire n'a été retrouvé. Cependant, la recherche d'une mutation génétique sur le gène TPSAB1 n'a a priori pas été effectuée chez les patients de notre étude et comme vu précédemment la valeur de tryptase basale n'était disponible que pour 29 patients (39,7%).

L'allergie à l'alpha gal

Contrairement aux autres formes d'allergie alimentaire IgE-médiées, où l'anaphylaxie se manifeste généralement dans les minutes à deux heures suivant l'ingestion de l'allergène, les signes d'anaphylaxie à l'alpha-gal surviennent habituellement entre 3 et 6 heures après la consommation de viande rouge (comme le bœuf, l'agneau ou le porc), en raison d'un épitope glucidique spécifique (19).

Dans une étude de cohorte en 2023 au Sri Lanka, sur 200 patients atteints d'anaphylaxie, 65 cas étaient considérés comme anaphylaxie inexpliquée. Une biopuce ISAC® a été réalisée chez ces patients et finalement, 34 (52,3%) avaient une sensibilisation à l'alpha-gal dont près de la moitié (47,1%) sans autres sensibilisations détectées. Parmi ces patients, 12 d'entre eux (35,3%) avaient consommé de la viande de mammifères avant de présenter une anaphylaxie, et par conséquent, l'allergie à l'alpha-gal était probablement responsable de l'anaphylaxie (63).

En 2020, dans une étude prospective sur 70 patients adressés pour exploration d'une anaphylaxie inexpliquée, 6 patients (9%) avaient des IgE anti alpha-gal positives avec une réaction clinique retardée (dans les 3 à 6 heures) après l'ingestion de viande de mammifères. Après éviction des viandes de bœuf/porc/agneau, aucun nouvel épisode n'a été observé durant le suivi de 18 à 36 mois (64).

Une étude rétrospective monocentrique en 2018 a comparé la répartition des causes d'anaphylaxie à celles rapportées par la même équipe dans les années 1990–2000. Parmi 281 dossiers présélectionnés, 218 répondaient aux critères d'anaphylaxie. Les cas ont été classés définitifs (39%), probables (26%) ou idiopathiques (35%). Dans le groupe à étiologie certaine, la cause la plus fréquente était finalement l'allergie à l'alpha-gal (33%, 28 cas). Par rapport aux séries antérieures du même centre, la part d'anaphylaxies idiopathiques a diminué (de 59% à 35%), vraisemblablement grâce à l'identification de l'alpha-gal comme cause émergente (65).

Dans notre étude, il n'existait pas de diagnostic d'allergie à l'alpha-gal après réalisation des biopuces.

La tryptase

Concernant la tryptase, dans notre étude, 42 patients (57,5%) n'avaient aucune valeur de tryptase (aigue ou basale) disponible. Cette constatation est surprenante au regard des recommandations actuelles qui précisent la nécessité de réaliser un dosage de tryptase en pic (dans les 30 minutes à 2 heures après la réaction) puis à distance (taux basal mesuré au moins 24 à 48 heures après la réaction) dans les contextes évocateurs d'anaphylaxie. Son dosage est fondamental pour confirmer le diagnostic de dégranulation mastocytaire et pour également rechercher des diagnostics différentiels comme les désordres mastocytaires et l'alpha-tryptasémie héréditaire.

En 2024, une étude australienne a analysé de façon rétrospective la gestion de l'anaphylaxie dans deux services d'urgences chez 369 patients (107 pédiatriques et 262 adultes) admis pour une anaphylaxie (66). Le dosage de tryptase était réalisé chez seulement 113 (43%) des patients adultes et 19 (18%) pédiatriques (66).

Il semble donc nécessaire de clarifier la prise en charge de ces situations cliniques afin d'uniformiser la réalisation des examens complémentaires indispensables dans la démarche diagnostic. Il serait utile d'envisager des filières de soins, clinico-biologiques, dans chaque centre hospitalier ou centre spécialisé en allergologie, tenant compte des ressources locales afin d'optimiser les prises en soins de ces patients : réunions multidisciplinaires pour les situations complexes, mise à jour régulière des outils que le biologiste peut mettre en œuvre ou développer utiles à la pratique clinique courante et en recherche, kits de prélèvements en cas d'anaphylaxie et rappel des conditions pré-analytiques auprès des cliniciens, notamment aux urgences. Le réseau français AllerBioNet est un réseau de biologistes hospitaliers spécialisés dans les analyses contribuant au diagnostic et au suivi des maladies allergiques. Il compte 79 membres répartis dans 29 CHRU et 15 CH en France, plus un biologiste en Belgique. Dix laboratoires du réseau sont labellisés LBMR (Laboratoires de Biologie Médicale de Référence) pour leur expertise. Leurs missions sont d'assurer des résultats fiables et accrédités, couvrir le parcours qualité (pré-analytique, analytique, post-analytique), évaluer les nouveaux tests, assurer la formation continue et mener des projets de recherche. Une coopération étroite entre allergologue et biologiste semble indispensable pour répondre aux questions pratiques (conditions pré-analytiques, conservation des échantillons) mais aussi pour la compréhension des performances et limites des méthodes, l'orientation vers des analyses très spécialisées et la co-interprétation des résultats (67).

Allergènes émergents et allergènes cachés

La connaissance des allergènes émergents et des allergènes cachés a également modifié la prise en charge de l'anaphylaxie inexpliquée. Les causes principales d'allergènes alimentaires cachés sont un mauvais étiquetage et la contamination croisée au cours des étapes de production, de cuisson ou de service (56).

Une étude rétrospective en 2007 a étudié 530 réactions allergiques alimentaires sur une population adulte. Dans cette étude, 22,4% des réactions étaient dues à des allergènes cachés dont 32% étaient associées à une anaphylaxie (68).

Une étude de cohorte rétrospective en 2024 sur 134 patients avec suspicion d'anaphylaxie inexpliquée ou d'hypersensibilité aux médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens avait pour objectif de repérer les allergènes cachés en utilisant un panel de tests cutanés et d'IgE spécifiques. Le panel des tests cutanés comprenait la farine de blé, la noisette, la farine de lupin, le céleri, les protéines de blé hydrolysées, le soja, l'arachide, la pêche, le latex, la gelofusine (soluté de perfusion colloïde), la chlorhexidine, l'acide folique et le galacto-oligosaccharide ; avec un seuil de positivité ≥ 3 mm. Le panel d'IgE analysait les IgE spécifiques de la noisette, Cor a8 et Cor a9, α -gal, ω 5-gliadine, arachide, Ara h2, soja, Gly m4, Gly m5, Gly m6, pêche Pru p3 et rFel d2 ; avec un seuil de positivité $> 0,35$ kU/L. Les tests cutanés étaient positifs chez 47% et les IgE spécifiques positives chez 60%. Les examens étaient le plus souvent positifs pour le gluten et la ω 5-gliadine, bien corrélé avec l'anamnèse. Des tests de provocation ont ensuite permis un diagnostic définitif chez 46% des patients (69).

Une revue de la littérature menée en 2024 a dressé l'inventaire des causes rares d'anaphylaxie pédiatrique liées à des allergènes "obscur", souvent étiquetées à tort idiopathiques. Cette étude souligne le rôle possible d'épices (moutarde, poivre noir,

fenugrec avec réactivité croisée arachide, sumac), d'additifs (sulfites, colorants, alcools de sucre, épaississants/émulsifiants comme la pectine), de produits d'origine animale (gélatine bovine/porcine ou poisson, albumine sérique humaine en perfusion), d'excipients (lactose dans certains inhalateurs), et de syndromes inhabituels (bird-egg, pork-cat, alpha-gal). Un interrogatoire minutieux, des carnets alimentaires et des tests ciblés (IgE spécifiques et tests cutanés) voire des tests de provocation en milieu hospitalier peuvent identifier ces déclencheurs et permettre finalement de résoudre une partie de ces diagnostics d'anaphylaxie idiopathique chez l'enfant (20).

En 2024, une étude descriptive sur le lupin, allergène émergent, retrouvait sur 2708 cas d'anaphylaxie induite par les aliments documentés par l'Allergy-Vigilance Network entre 2002 et 2020, 62 cas (2,3%) induits par le lupin. Ce déclencheur est souvent méconnu car le lupin est présent dans des produits préparés/"sans gluten"/boulangerie où il peut être mal identifié avec également de possibles réactivités croisées avec d'autres légumineuses (notamment l'arachide). Cette étude suggère qu'intégrer le lupin dans l'algorithme d'évaluation des cas d'anaphylaxie inexpliquée permettrait de reclasser une fraction de cas inexpliqués et d'améliorer la prévention des récurrences par des conseils d'éviction adaptés (70).

Par ailleurs, l'augmentation ces dernières années de produits ciblant de nouveaux régimes (type végétaliens) a augmenté la probabilité d'allergènes non renseignés, mal étiquetés ou négligés (56). Une revue en 2023 alertait sur les risques de nouvelles sources d'allergène dues au régime végétalien. Le développement des produits vegans (boissons végétales, substituts de viande et de fromage) expose davantage aux allergènes végétaux, en particulier légumineuses (soja, pois, lentille) et fruits à coque. Les concentrations protéiques (protéines de pois, soja) utilisées dans ces produits peuvent augmenter la charge allergénique et favoriser des réactions sévères

chez les sujets sensibilisés. Devant une anaphylaxie inexpliquée potentiellement liée à un aliment transformé ou « sans produits animaux », il faut systématiquement envisager ces nouvelles sources d'allergènes, vérifier la composition et l'étiquetage pour orienter le bilan (tests cutanés et IgE spécifiques) vers les légumineuses et les fruits à coques. Le passage au végétal ne diminue pas le risque allergique mais le déplace vers des sources parfois concentrées et méconnues, ce qui justifie une vigilance accrue (71).

Nous suggérons donc d'intégrer les biopuces multiallergéniques dans un algorithme de prise en charge des situations d'anaphylaxie inexpliquée (55). Notre proposition est exposée en figure 16.

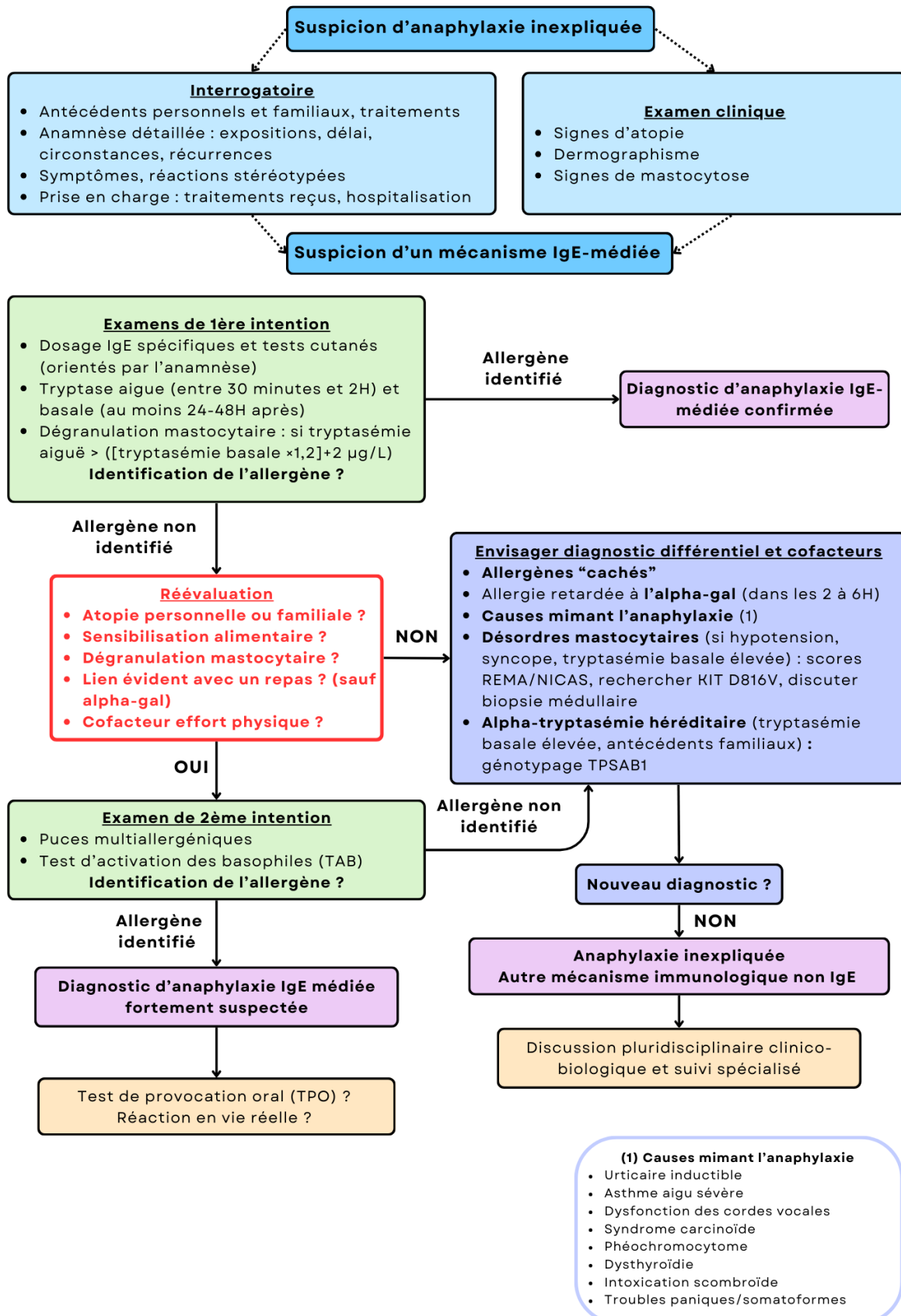
Limites et forces de notre étude

La force de notre étude est son caractère original puisque très peu d'études abordent les biopuces multiallergéniques dans les situations d'anaphylaxie inexpliquée. De plus, notre étude était multicentrique permettant d'éviter un « effet centre ».

Les limites de notre étude sont néanmoins la nature rétrospective des données générant un certain nombre de données manquantes dont les valeurs de tryptase sérique. Cette proportion importante de non-réalisation de tryptase en pic est un biais potentiel sur l'interprétation de nos données. Par ailleurs, l'effectif de notre population était faible rendant plusieurs analyses statistiques comparatives non réalisables. D'autres études sont nécessaires, notamment de plus grande ampleur et prospective, afin de déterminer si l'éviction de l'allergène mis en cause permet au long cours d'éviter les récurrences des épisodes d'anaphylaxie inexpliquée. Par ailleurs, nous n'avons pas pu savoir si les hypothèses de nouveaux diagnostics positifs suggérés par les

résultats des biopuces ont pu ensuite être confirmés en vie réelle ou par des tests de provocation.

Figure 15 : Proposition d'algorithme de prise en charge face une situation évocatrice d'anaphylaxie inexpliquée



Conclusion

L'anaphylaxie inexpliquée est une entité récente et sa prise en charge est complexe. Il s'agit d'un réel défi diagnostique pour le clinicien, et pour le patient d'un enjeu majeur au regard du risque de récurrence et d'altération potentielle de la qualité de vie, des difficultés psychologiques que ce type de situations peut générer. Malgré de nouvelles techniques moléculaires développées au cours des dernières années, l'allergène causal n'est que rarement identifié. Les difficultés pour approcher le diagnostic sont en lien avec les mécanismes immunologiques et la physiopathologie complexes de l'anaphylaxie qui sont en cours d'exploration. Les avancées dans la compréhension de ces mécanismes souvent intriqués permettront probablement, dans le futur, d'avoir d'autres outils biologiques à disposition dans certaines situations cliniques complexes pour lesquelles des mécanismes non-IgE médiés semblent impliqués.

Au regard des résultats de notre étude, il nous semble que les deux biopuces étudiées peuvent apporter un éclairage nouveau au clinicien sur une situation clinique complexe dans certains cas. Il est probablement possible d'envisager de restreindre le recours à des biopuces dans l'exploration d'une anaphylaxie inexpliquée à certaines situations ou à certains patients en particulier (contexte de sensibilisation et/ou allergie alimentaire connue, survenue en lien avec un repas fortement suspectée, dégranulation mastocytaire confirmée par les valeurs de tryptase par exemple). Il nous semble nécessaire de confronter nos résultats à celui d'autres centres réalisant ce type d'analyses et valider nos résultats et notre proposition d'algorithme au travers d'une étude multicentrique.

Néanmoins, leur mise en œuvre à grande échelle soulève plusieurs problématiques, tel que le coût élevé de leur réalisation, une disponibilité encore restreinte selon les

centres, ainsi que la nécessité d'une expertise spécialisée du clinicien pour l'interprétation des résultats. Il est probablement nécessaire également de pouvoir mettre en œuvre des réseaux de soins multidisciplinaires, alliant l'expertise de biologistes et de cliniciens, dans l'exploration de ces cas complexes. Par ailleurs, ces outils génèrent beaucoup de données, dont une proportion importante de résultats positifs témoins de simples sensibilisations qu'il est nécessaire de mettre en perspective au regard de l'anamnèse. Le suivi prospectif de patients avec un diagnostic initial d'anaphylaxie inexpliquée est nécessaire au sein de centres spécialisés pour optimiser la prise en charge, à la fois sur le plan diagnostic et thérapeutique. Certains de ces patients pourront bénéficier de traitements personnalisés comme les biothérapies et l'omalizumab en particulier (10).

Liste des tables

Tableau 1 : Critères diagnostiques d'anaphylaxie - WAO, 2019	8
Tableau 2 : Classification de Ring et Messmer modifiée par Behrendt	9
Tableau 3 : Résumé des caractéristiques des puces ISAC® et ALEX®.....	18
Tableau 4 : Description de la population de l'étude.....	30
Tableau 5 : Description des valeurs de tryptase dans la population	33
Tableau 6 : Caractéristiques et prise en charge de l'épisode d'anaphylaxie inexpliquée	36
Tableau 7 : Sensibilisations et profils de sensibilisation des patients obtenus avec les résultats de la biopuce	39
Tableau 8 : Caractéristiques des patients et comparaison selon l'allergène identifié ou non	40
Tableau 9 : Comparaison des caractéristiques de l'anaphylaxie inexpliquée selon l'identification ou non de l'allergène	42
Tableau 10 : Comparaison des sensibilisations et des profils de sensibilisation selon l'identification ou non de l'allergène causal	44
Tableau 11 : Facteurs associés à un apport diagnostique (analyse univariée).....	46
Tableau 12 : Facteurs associés à un apport diagnostique (analyse multivariée) ..	47
Tableau 13 : Comparaison de l'identification de l'allergène causal par tranches d'âge (enfants versus adultes)	49
Tableau 14 : Comparaison de l'identification de l'allergène causal en fonction de l'atopie.....	50
Tableau 15 : Cas n°3 - différences de résultat entre les puces ISAC® et ALEX®	52

Liste des figures

Figure 1 : Photographies réalisées au laboratoire d'immunologie du CHRU de Lille lors de la réalisation de puces ISAC®	14
Figure 2 : Photographies réalisées au laboratoire d'immunologie du CHRU de Lille lors de la réalisation de puces ALEX®.....	17
Figure 3 : Schéma descriptif du principe des puces multiallergéniques, de la technique à l'obtention des résultats.....	18
Figure 4 : Diagramme de flux de l'étude	27
Figure 5 : Répartition de la réalisation des puces ISAC® et ALEX® entre 2020 et 2024 au laboratoire d'immunologie du CHRU de Lille.....	28
Figure 6 : Répartition des antécédents atopiques	29
Figure 7 : Symptomatologie de l'épisode d'anaphylaxie inexpliquée	31
Figure 8 : Grades de sévérité de l'épisode d'anaphylaxie inexpliquée	32
Figure 9 : Répartition des cofacteurs d'anaphylaxie.....	34
Figure 10 : Diagramme de Venn des principaux cofacteurs d'anaphylaxie	35
Figure 11 : Répartition des profils de sensibilisation.....	38
Figure 12 : Diagramme de Venn des principaux profils de sensibilisation	38
Figure 13 : Répartition des diagnostics différentiels	45
Figure 14 : Diagnostics différentiels	61
Figure 15 : Proposition d'algorithme de prise en charge face une situation évocatrice d'anaphylaxie inexpliquée.....	72

Références

1. Turner PJ, Worm M, Ansotegui IJ, El-Gamal Y, Rivas MF, Fineman S, et al. Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis? *World Allergy Organ J.* oct 2019;12(10):100066.
2. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* oct 2020;13(10):100472.
3. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014;69(8):1026-45.
4. Ring J, Behrendt H. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. Classification and pathophysiology. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1999;17(4):387-99.
5. Pouessel G, Deschildre A, Dribin TE, Ansotegui IJ, Cardona V, Chinthrajah RS, et al. Refractory Anaphylaxis: A New Entity for Severe Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* juill 2023;11(7):2043-8.
6. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* févr 2011;4(2):13-37.
7. Abrams EM, Alqurashi W, Fischer DA, Vander Leek TK, Ellis AK. Anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol.* 9 déc 2024;20(Suppl 3):62.
8. Bacal E, Patterson R, Zeiss CR. Evaluation of severe (anaphylactic) reactions. *Clin Allergy.* mai 1978;8(3):295-304.
9. Gulen T, Akin C. Idiopathic Anaphylaxis: a Perplexing Diagnostic Challenge for Allergists. *Curr Allergy Asthma Rep.* 9 févr 2021;21(2):11.
10. Nwaru BI, Dhami S, Sheikh A. Idiopathic Anaphylaxis. *Curr Treat Options Allergy.* 2017;4(3):312-9.
11. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2006;117(2):391-7.
12. Loprinzi Brauer CE, Motosue MS, Li JT, Hagan JB, Bellolio MF, Lee S, et al. Prospective Validation of the NIAID/FAAN Criteria for Emergency Department Diagnosis of Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(6):1220-6.

13. Brown SGA, Stone SF, Fatovich DM, Burrows SA, Holdgate A, Celenza A, et al. Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity. *J Allergy Clin Immunol.* nov 2013;132(5):1141-1149.e5.
14. Worm M, Dölle-Bierke S, Faust L, Höfer V. Recent findings from the anaphylaxis registry: Where are we, where do we want to go? *Allergol Sel.* 2025;9:21-7.
15. Nuñez-Borque E, Dribin TE, Rodriguez Del Rio P, Camargo CA, Esteban V, du Toit G, et al. Anaphylaxis: Spotlight on Inflammation. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* janv 2025;55(1):8-10.
16. Poulsen LK, Jensen BM, Esteban V, Garvey LH. Beyond IgE-When Do IgE-Crosslinking and Effector Cell Activation Lead to Clinical Anaphylaxis? *Front Immunol.* 2017;8:871.
17. Motosue MS, Li JT, Campbell RL. Anaphylaxis: Epidemiology and Differential Diagnosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* févr 2022;42(1):13-25.
18. Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Múgica García MV. Epidemiology of anaphylaxis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* juin 2015;45(6):1027-39.
19. Burrows AG, Ellis AK. Idiopathic anaphylaxis: Diagnosis and management. *Allergy Asthma Proc.* 1 nov 2021;42(6):481-8.
20. Melethil S, Yousef E. Rare causes of pediatric anaphylaxis due to obscure allergens. *Front Allergy.* 26 août 2024;5:1456100.
21. Hamilton RG. Microarray Technology Applied to Human Allergic Disease. *Microarrays Basel Switz.* 28 janv 2017;6(1):3.
22. Steering Committee Authors, Review Panel Members. A WAO - ARIA - GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Organ J.* févr 2020;13(2):100091.
23. Garnier L. Les biopuces multi-allergéniques. *Rev Francoph Lab.* 1 avr 2020;2020(521):46-51.
24. van Hage M, Schmid-Grendelmeier P, Skevaki C, Plebani M, Canonica W, Kleine-Tebbe J, et al. Performance evaluation of ImmunoCAP® ISAC 112: a multi-site study. *Clin Chem Lab Med.* 1 mars 2017;55(4):571-7.
25. Westwood M, Ramaekers B, Lang S, Armstrong N, Noake C, de Kock S, et al. ImmunoCAP® ISAC and Microtest for multiplex allergen testing in people with difficult to manage allergic disease: a systematic review and cost analysis. *Health Technol Assess Winch Engl.* sept 2016;20(67):1-178.
26. Huang HJ, Campana R, Akinfenwa O, Curin M, Sarzsinszky E, Karsonova A, et al. Microarray-Based Allergy Diagnosis: Quo Vadis? *Front Immunol.* 12 févr 2021;11:594978.

27. Lupinek C, Wollmann E, Baar A, Banerjee S, Breiteneder H, Broecker BM, et al. Advances in allergen-microarray technology for diagnosis and monitoring of allergy: the MeDALL allergen-chip. *Methods San Diego Calif.* 1 mars 2014;66(1):106-19.
28. CAAM - Centri Associati di Allergologia Molecolare [Internet]. Disponible sur: <https://www.caam-allergy.com/en/faber>
29. Lecolant S, Khelifi D, Neukirch C, Taillé C, Chabane H, Giboury Lafarge S, et al. Comparaison des performances diagnostiques de deux biopuces IgE : ISAC® et ALEX2®. *Rev Fr Allergol.* 1 mars 2023;63(2):103289.
30. ISAC - Instructions d'utilisation [Internet]. Disponible sur: <https://dfu.phadia.com/Data/Pdf/6634c5d2c983d270151bae6a.pdf>
31. Chevallier M, Chabbert A, Juchet A, Didier A. Expérience de la biopuce ISAC® dans l'exploration de l'allergie alimentaire en pédiatrie. *Rev Fr Allergol.* juin 2013;53(4):405-10.
32. van Hage M, Schmid-Grendelmeier P, Skevaki C, Plebani M, Canonica W, Kleine-Tebbe J, et al. Performance evaluation of ImmunoCAP® ISAC 112: a multi-site study. *Clin Chem Lab Med.* 1 mars 2017;55(4):571-7.
33. Platteel ACM, van der Pol P, Murk JL, Verbrugge-Bakker I, Hack-Steemers M, Roovers THWM, et al. A comprehensive comparison between ISAC and ALEX2 multiplex test systems. *Clin Chem Lab Med.* 27 juin 2022;60(7):1046-52.
34. ALEX2 - Informations [Internet]. Disponible sur: https://a.storyblok.com/f/69176/x/f3830b27fa/alex2_info_brochure_en.pdf
35. Bojcukova J, Vlas T, Forstenlechner P, Panzner P. Comparison of two multiplex arrays in the diagnostics of allergy. *Clin Transl Allergy.* 8 juill 2019;9(1):31.
36. Disponible sur: <https://a.storyblok.com/f/69176/x/b64b9fcf71/01-ifu-01-fr-01.pdf>
37. Nösslinger H, Mair E, Oostingh GJ, Ahlgrimm-Siess V, Ringauf A, Lang R. Multiplex Assays in Allergy Diagnosis: Allergy Explorer 2 versus ImmunoCAP ISAC E112i. *Diagn Basel Switz.* 8 mai 2024;14(10):976.
38. Scala E, Caprini E, Abeni D, Meneguzzi G, Buzzulini F, Cecchi L, et al. A qualitative and quantitative comparison of IgE antibody profiles with two multiplex platforms for component-resolved diagnostics in allergic patients. *Clin Exp Allergy.* 2021;51(12):1603-12.
39. Buzzulini F, Da Re M, Scala E, Martelli P, Conte M, Brusca I, et al. Evaluation of a new multiplex assay for allergy diagnosis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* juin 2019;493:73-8.
40. Quan PL, Sabaté-Brescó M, D'Amelio CM, Pascal M, García BE, Gastaminza G, et al. Validation of a commercial allergen microarray platform for specific immunoglobulin E detection of respiratory and plant food allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* mars 2022;128(3):283-290.e4.

41. Disponible sur: <https://sfa.lesallergies.fr/wp-content/uploads/Les-puces-Multiallergeniques.pdf>
42. Rogeau S, Lejeune S. La place des examens biologiques dans l'allergie alimentaire, de la prévention au traitement. *Rev Fr Allergol*. 1 déc 2022;62(6, Supplément):6S20-8.
43. Webb LM, Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. juill 2006;97(1):39-43.
44. Tejedor Alonso MA, Sastre DJ, Sanchez-Hernandez JJ, Perez FC, de la Hoz Caballer B. Idiopathic anaphylaxis: a descriptive study of 81 patients in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. mars 2002;88(3):313-8.
45. Ditto AM, Harris KE, Krasnick J, Miller MA, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis: a series of 335 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. oct 1996;77(4):285-91.
46. Elkhailifa S, Elbashir H, Abuzakouk M. When allergies have no name: is idiopathic anaphylaxis driven by co-factors? *Front Allergy*. 18 oct 2024;5:1468945.
47. Wölbing F, Fischer J, Köberle M, Kaesler S, Biedermann T. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy*. sept 2013;68(9):1085-92.
48. Li PH, Thomas I, Wong JCY, Rutkowski K, Lau CS. Differences in omega-5-gliadin allergy: East versus West. *Asia Pac Allergy*. 26 janv 2020;10(1):e5.
49. Sonneveld LJH, Emons JAM, Arends NJT, Landzaat LJ, Veenbergen S, Schreurs MWJ. ALEX versus ISAC multiplex array in analyzing food allergy in atopic children. *Clin Mol Allergy CMA*. 27 août 2022;20(1):10.
50. Majsiak E, Choina M, Miśkiewicz K, Pukalyak S, Smolińska S, Kurzawa R. A Comparison of asIgE Levels Measured with ALEX and ImmunoCAP ISAC in Polish Children with Food Allergies. *Int J Mol Sci*. 20 févr 2025;26(5):1810.
51. Gadisseur R, Chapelle JP, Cavalier E. A new tool in the field of in-vitro diagnosis of allergy: preliminary results in the comparison of ImmunoCAP® 250 with the ImmunoCAP® ISAC. *Clin Chem Lab Med*. févr 2011;49(2):277-80.
52. Erskine J, Brooker E, Leech S, Chalkidou A, Keevil S, North J. A Retrospective Clinical Audit of the ImmunoCAP ISAC 112 for Multiplex Allergen Testing. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(1):14-20.
53. Griffiths RLM, El-Shanawany T, Jolles SRA, Selwood C, Heaps AG, Carne EM, et al. Comparison of the Performance of Skin Prick, ImmunoCAP, and ISAC Tests in the Diagnosis of Patients with Allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;172(4):215-23.
54. Heaps A, Carter S, Selwood C, Moody M, Unsworth J, Deacock S, et al. The utility of the ISAC allergen array in the investigation of idiopathic anaphylaxis. *Clin Exp Immunol*. août 2014;177(2):483-90.

55. Ben-Shoshan M, Akin C, Cook VE, Khalaf R, Freigeh G. Idiopathic Anaphylaxis Grand Rounds. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 27 août 2025;S2213-2198(25)00820-7.
56. Bilò MB, Martini M, Tontini C, Mohamed OE, Krishna MT. Idiopathic anaphylaxis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* juill 2019;49(7):942-52.
57. Antoine M, Durupt S, Weber E, Reynaud Q, Durieu I. Syndrome d'activation mastocytaire clonal : 10 observations. *Rev Médecine Interne.* 1 déc 2018;39:A222-3.
58. Gülen T, Hägglund H, Sander B, Dahlén B, Nilsson G. The presence of mast cell clonality in patients with unexplained anaphylaxis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* sept 2014;44(9):1179-87.
59. Akin C, Scott LM, Kocabas CN, Kushnir-Sukhov N, Brittain E, Noel P, et al. Demonstration of an aberrant mast-cell population with clonal markers in a subset of patients with « idiopathic » anaphylaxis. *Blood.* 1 oct 2007;110(7):2331-3.
60. Carter MC, Desai A, Komarow HD, Bai Y, Clayton ST, Clark AS, et al. A distinct biomolecular profile identifies monoclonal mast cell disorders in patients with idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 16 juin 2017;141(1):180.
61. Robey RC, Wilcock A, Bonin H, Beaman G, Myers B, Grattan C, et al. Hereditary Alpha-Tryptasemia: UK Prevalence and Variability in Disease Expression. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(10):3549-56.
62. Lyons JJ, Chovanec J, O'Connell MP, Liu Y, Šelb J, Zanotti R, et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased α -tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2021;147(2):622-32.
63. Ranasinghe T, Aberathna IS, Jayamali J, Nimasha T, Chathurangika H, Peranantharajah D, et al. Sensitization to alpha-gal as a cause of idiopathic anaphylaxis. *Clin Transl Allergy.* 6 déc 2023;13(12):e12309.
64. Carter MC, Ruiz-Esteves KN, Workman L, Lieberman P, Platts-Mills T a. E, Metcalfe DD. Identification of alpha-gal sensitivity in patients with a diagnosis of idiopathic anaphylaxis. *Allergy.* 27 déc 2017;73(5):1131.
65. Pattanaik D, Lieberman P, Lieberman J, Pongdee T, Keene AT. The changing face of anaphylaxis in adults and adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1 nov 2018;121(5):594-7.
66. Thomas A, Delic J, Hudson P, Batchelor M, Johannsen H, Grzeskowiak LE. A retrospective audit of adult and paediatric anaphylaxis management from two Australian metropolitan mixed emergency departments. *BMC Emerg Med.* 17 avr 2024;24(1):67.
67. Mariotte D, Beauvillain C, Garnier L, Goret J, Nicaise-Roland P, Rogeau S, et al. La coopération entre allergologues et biologistes membres du réseau AllergoBioNet : le succès d'un modèle français. *Rev Fr Allergol.* 1 oct 2023;63(6):103683.

68. Añíbarro B, Seoane FJ, Múgica MV. Involvement of hidden allergens in food allergic reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(3):168-72.
69. Oztop N, Vitus MV, Faihs V, Kugler C, Biedermann T, Brockow K. Test Panel of Hidden Allergens for “Idiopathic Anaphylaxis” Reveals Wheat Allergy Dependent on Augmentation Factors as Common Final Diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. sept 2024;12(9):2337-46.
70. Pouessel G, Sabouraud-Leclerc D, Beaumont P, Divaret-Chauveau A, Bradatan E, Dumond P, et al. Lupin, a potential “hidden” food anaphylaxis allergen: An alert from the Allergy-Vigilance Network®. *Allergy*. août 2024;79(8):2267-70.
71. Präger L, Simon JC, Treudler R. Food allergy - New risks through vegan diet? Overview of new allergen sources and current data on the potential risk of anaphylaxis. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. nov 2023;21(11):1308-13.

Annexes

Annexe 1

Formulaire de demande de puce multiallergénique ISAC® / ALEX® du laboratoire d'immunologie du CHRU de Lille



PRA-FE-IHU-004 VERSION 1
APPLICABLE LE 08 JUILLET 2021

DEMANDE D'ANALYSE PUCES MULTI-ALLERGENIQUES

INSTITUT D'IMMUNOLOGIE
POLE DE BIOLOGIE – PATHOLOGIE – GENETIQUE – MEDICALE
CHU DE LILLE
Boulevard du Professeur Leclercq
59037 LILLE Cedex
☎ 03.20.44.55.72 / 74 - Fax 03.20.44.69.54

IDENTITE DU PATIENT

Nom :
Nom de jeune fille :
Prénom :
Date de naissance : / /
Sexe : ☐ F ☐ M

ORGANISME DEMANDEUR

☐ Laboratoire ☐ Service clinique demandeur
Service demandeur :
Adresse :
Téléphone :

MEDECIN PRESCRIPTEUR

Nom et Prénom :
Tel : Fax : E-mail :

DATE DE PRELEVEMENT : / /

INDICATIONS

☐ ImmunoCAP® ISAC	☐ Asthme sévère mal contrôlé
	☐ Suivi (ATCD de puce ISAC)
	☐ Autre :
☐ ALEX	☐ Choc anaphylactique inexpliqué
	☐ Bilan allergique alimentaire complexe

PATIENT

Terrain atopique ☐ oui ☐ DA ☐ Asthme ☐ Rhinite ☐ ATCD familiaux
☐ non
Allergies connues ☐ oui ☐ Alimentaire :
☐ Respiratoire :
☐ Médicamenteuse :
☐ non
Traitement en cours ou éviction :

HISTOIRE CLINIQUE

Réaction ☐ immédiate ☐ retardée
Grade :

Allergène(s) suspecté(s) :

HYPOTHESES DIAGNOSTIQUES :

RESULTATS DES TESTS CUTANES :

RESULTAT DES DOSAGE DES IgE SPECIFIQUES :

Pour tout renseignement : Dr Stéphanie Rogeau (TSI : 29041)

Annexe 2

Exemple d'un extrait de compte rendu de résultats de puce ISAC®



INFORMATIONS RELATIVES À L'ÉCHANTILLON		INFORMATIONS RELATIVES AU PATIENT	
N° d'identification de l'échantillon :		N° d'identification du patient :	
Date de prélèvement de l'échantillon :		Nom :	
Statut d'approbation :	Validé	Date de naissance :	Âge :
Date d'impression :		N° ID/MR :	Sexe :
Courbe de calibration :			

INFORMATIONS RELATIVES AU MÉDECIN PRESCRIPTEUR	
Médecin prescripteur :	
Adresse :	

1. Résumé des résultats IgE positifs

Composants d'aéroallergènes principalement spécifiques d'une espèce

Acarien

D. farinae (acarien)	Der f 1	Cystéine-protéase	99 ISU-E	
	Der f 2	Famille NPC2	>100 ISU-E	
D. pteronyssinus (acarien)	Der p 1	Cystéine-protéase	>100 ISU-E	
	Der p 2	Famille NPC2	>100 ISU-E	
	Der p 23	Peritrophin-like protein domain (PF01607)	95 ISU-E	

Unités standardisées ISAC (ISU-E)

< 0.3
0.3 - 0.9
1 - 14.9
☐

Niveau

Non détectable
Faible
Modéré / Élevé
Très élevé



Composants d'aéroallergènes principalement spécifiques d'une espèce

Animal

Chien	Can f 5	Arginine estérase	<0.3 ISU-E
	Can f 6	Lipocaline	<0.3 ISU-E
Cheval	Equ c 1	Lipocaline	<0.3 ISU-E
Chat	Fel d 1	Utéroglobine	<0.3 ISU-E
	Fel d 4	Lipocaline	<0.3 ISU-E
Souris	Mus m 1	Lipocaline	<0.3 ISU-E

Moisissure

Alternaria	Alt a 1	Glycoprotéine acide	<0.3 ISU-E
	Alt a 6	Énolase	<0.3 ISU-E
Aspergillus	Asp f 1	Famille des mitogillines	<0.3 ISU-E
	Asp f 3	Protéine peroxysomale	<0.3 ISU-E
	Asp f 6	Superoxyde dismutase à manganèse	<0.3 ISU-E
Cladosporium	Cla h 8	Mannitol déshydrogénase	<0.3 ISU-E

Acarien

B. tropicalis (acarien)	Blo t 5	Groupe 5 des acarions	<0.3 ISU-E
D. farinae (acarien)	Der f 1	Cystéine-protéase	99 ISU-E
	Der f 2	Famille NPC2	>100 ISU-E
D. pteronyssinus (acarien)	Der p 1	Cystéine-protéase	>100 ISU-E
	Der p 2	Famille NPC2	>100 ISU-E
	Der p 23	Peritrophin-like protein domain (PF01607)	95 ISU-E
L. destructor (acarien de stockage)	Lep d 2	Famille NPC2	<0.3 ISU-E

Blatte

Blatte	Bla g 1	Groupe 1 de la blatte	<0.3 ISU-E
	Bla g 2	Protéase aspartique	<0.3 ISU-E
	Bla g 5	Glutathion S-transférase	<0.3 ISU-E

Autres composants principalement spécifiques d'une espèce

Venin

Lorsqu'ImmunoCAP ISAC révèle la présence d'IgE dirigées contre les venins, il est recommandé de procéder à des tests complémentaires d'allergie aux venins. Les composants de venins sur ImmunoCAP ISAC sont exempts de CCD.

Parasite

Anisakis	Ani s 1	Inhibiteur de la sérine protéase	<0.3 ISU-E
----------	---------	----------------------------------	------------

Latex

Latex	Hev b 1	Facteur d'élongation du latex	<0.3 ISU-E
	Hev b 3	Protéine des petites particules du latex	<0.3 ISU-E
	Hev b 5	Protéine acide	<0.3 ISU-E
	Hev b 6	Hévéine	<0.3 ISU-E

Composants à réactivité croisée

Albumine sérique

Lait/viande de vache	Bos d 6	Albumine sérique	<0.3 ISU-E
Chien	Can f 3	Albumine sérique	<0.3 ISU-E
Cheval	Equ c 3	Albumine sérique	<0.3 ISU-E
Chat	Fel d 2	Albumine sérique	<0.3 ISU-E

Composants à réactivité croisée

Profiline

Bouleau	Bet v 2	Profiline	<0.3 ISU-E
Latex	Hev b 8	Profiline	<0.3 ISU-E
Mercuriale	Mer a 1	Profiline	<0.3 ISU-E
Phléole des prés	Phl p 12	Profiline	<0.3 ISU-E

Les profilines présentent une grande homologie et une forte réactivité croisée, même entre des espèces de plantes éloignées. Rarement associées à des symptômes cliniques, mais susceptibles de provoquer des réactions significatives voire graves, chez une minorité de patients allergiques aux agrumes, au melon, à la banane, au litchi et à la tomate.

CCD

CCD	MUXF3	CCD	<0.3 ISU-E
-----	-------	-----	------------

Les Cross-reactive Carbohydrate Determinants (CCD) sont rarement associés à des réactions allergiques, mais peuvent produire des résultats de test in vitro positifs pour les allergènes de pollens, d'aliments d'origine végétale, d'insectes et de venins contenant des CCD.

Polcalcine (protéine liant le calcium)

Bouleau	Bet v 4	Polcalcine	<0.3 ISU-E
Phléole des prés	Phl p 7	Polcalcine	<0.3 ISU-E

Marqueurs de réactivité croisée entre pollens.

Unités standardisées ISAC (ISU-E)

< 0.3
0.3 - 0.9
1 - 14.9
□

Niveau

Non détectable
Faible
Modéré / Élevé
Très élevé



Annexe 3

Exemple d'un extrait de compte rendu de résultats de puce ALEX®

PATIENT ID: ⊕ [REDACTED]	MÉDECIN PRESCRIPTEUR: [REDACTED]
NOM DU PATIENT: [REDACTED]	INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES:
DATE DE NAISSANCE: [REDACTED]	Remarque : Le contrôle interne est dans l'intervalle de validité.
NUMERO D'ECHANTILLON: [REDACTED]	
CODE À BARRES: [REDACTED]	
TESTÉ LE: [REDACTED]	
VALIDATION: [REDACTED]	
IMPRIMÉ LE: [REDACTED]	

Profil de sensibilisation

POLLENS

Pollens de graminées



Pollens d'arbres



Pollens d'herbacées



ACARIENS

Acariens domestiques & Acariens de stockage



ALIMENTS VÉGÉTAUX

Légumineuses



Céréales



Aromates - Épices



Fruits



Légumes



Noix & Graines



INSECTES & VENINS

Fourmi, Abeille, guêpe



Blatte



MICROORGANISMES

Spores de moisissures & Levures

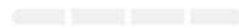


DENRÉES ALIMENTAIRES ANIMALES

Lait



Oeuf



Poissons & Fruits de mer



Viande

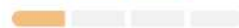


SQUAMES D'ANIMAUX

Animaux domestiques



Animaux d'élevage



AUTRES

Latex



Ficus



CCD



Parasite



Interprétation des résultats



Nom	E/M	Allergène	Fonction	kU _A /L
-----	-----	-----------	----------	--------------------

POLLENS

Pollens de graminées

Chiendent pied-de-poule		Cyn d		6.80	
		Cyn d 1	Beta-Expansine	10.43	
Ivraie		Lol p 1	Beta-Expansine	10.09	
Herbe de bahia		Pas n		1.00	
Phléole		Phl p 1	Beta-Expansine	6.14	
		Phl p 2	Expansine	5.98	
		Phl p 5.0101	Graminées groupe 5/6	22.09	
		Phl p 6	Graminées groupe 5/6	6.70	
		Phl p 7	Polcalcine	≤ 0.10	
		Phl p 12	Profiline	≤ 0.10	
Roseau		Phr c		0.13	
Seigle, pollen		Sec c_pollen		5.92	

Pollens d'arbres

Acacia		Aca m		≤ 0.10	
Ailante glanduleux		Ail a		≤ 0.10	
Aulne		Aln g 1	PR-10	5.73	
		Aln g 4	Polcalcine	≤ 0.10	
Bouleau		Bet v 1	PR-10	8.99	
		Bet v 2	Profiline	≤ 0.10	
		Bet v 6	Isoflavone réductase	≤ 0.10	
Mûrier de Chine		Bro pa		≤ 0.10	
Noisetier		Cor a_pollen		1.28	
		Cor a 1.0103	PR-10	5.24	
Cèdre du Japon		Cry j 1	Pectate lyase	≤ 0.10	
Cyprés		Cup a 1	Pectate lyase	≤ 0.10	
		Cup s		≤ 0.10	
Hêtre		Fag s 1	PR-10	4.82	
Frêne		Fra e		4.12	
		Fra e 1	Famille Ole e 1	6.29	
Noyer		Jug r_pollen		≤ 0.10	
Cèdre		Jun a		≤ 0.10	
Mûrier rouge		Mor r		≤ 0.10	
Olivier		Ole e 1	Famille Ole e 1	7.96	

 Extrait allergène

 Allergènes moléculaires

 IgE<0.3 Négatif ou douteux

Nom	E/M	Allergène	Fonction	kUA/L
	●	Cla h 8	Déshydrogénase à chaîne courte	≤ 0.10
Penicillium chrysogenum	■	Pen ch		≤ 0.10

ALIMENTS D'ORIGINE VÉGÉTALE

Légumineuses

Arachide	●	Ara h 1	Globuline 7/8S	≤ 0.10
	●	Ara h 2	Albumine 2S	≤ 0.10
	●	Ara h 3	Globuline 11S	≤ 0.10
	●	Ara h 6	Albumine 2S	≤ 0.10
	●	Ara h 8	PR-10	1.52
	●	Ara h 9	nsLTP	≤ 0.10
	●	Ara h 15	Oleosine	≤ 0.10
Pois chiche	■	Cic a		≤ 0.10
Soja	●	Gly m 4	PR-10	1.31
	●	Gly m 5	Globuline 7/8S	≤ 0.10
	●	Gly m 6	Globuline 11S	≤ 0.10
	●	Gly m 8	Albumine 2S	≤ 0.10
Lentilles	■	Len c		≤ 0.10
Haricot vert	■	Pha v		≤ 0.10
Pois	■	Pis s		≤ 0.10

Céréales

Avoine	■	Ave s		≤ 0.10
Quinoa	■	Che q		≤ 0.10
Sarrasin	■	Fag e		≤ 0.10
	●	Fag e 2	Albumine 2S	≤ 0.10
Orge	■	Hor v		≤ 0.10
Graine de lupin	■	Lup a		≤ 0.10
Riz	■	Ory s		≤ 0.10
Millet	■	Pan m		≤ 0.10
Seigle, céréale	■	Sec c_flour		≤ 0.10
Blé	●	Tri a aA_TI	Alpha-Amylase Trypsine-Inhibiteur	≤ 0.10
	●	Tri a 14	nsLTP	≤ 0.10
	●	Tri a 19	Omega-5-gliadine	≤ 0.10

■ Extrait allergène

● Allergènes moléculaires

IgE<0.3 Négatif ou douteux

AUTEURE : Nom : HAYS

Prénom : Solène

Date de soutenance : 1^{er} octobre 2025

Titre de la thèse : Apport diagnostique des biopuces ISAC® et ALEX® dans l'anaphylaxie inexpliquée

Thèse - Médecine - Lille 2025

Cadre de classement : Médecine

DES + FST/option : Pédiatrie – FST maladies allergiques

Mots-clés : anaphylaxie, inexpliquée, biopuces multiallergéniques, ISAC®, ALEX®

Contexte : L'anaphylaxie inexpliquée est définie par la survenue d'un syndrome d'anaphylaxie sans facteur déclenchant identifié. Préciser l'apport éventuel des biopuces multiallergéniques dans la démarche diagnostique de ces situations permettrait une meilleure prise en charge des patients.

Méthode : Étude rétrospective à partir des données du laboratoire d'immunologie du CHRU de Lille (2020-2024), incluant les puces ISAC® et ALEX® réalisées dans l'indication « anaphylaxie inexpliquée ». Analyse comparative en fonction de l'identification de l'allergène causal grâce à biopuce ou d'un diagnostic différentiel.

Résultats : 73 cas d'anaphylaxie inexpliquée étaient étudiés. Dans 44 cas (60,3%) au moins un cofacteur d'anaphylaxie était associé, principalement pic pollinique (20,5%), traitement par β bloquant (13,7%) et effort physique (13,7%). Les résultats de biopuce mettaient en évidence des sensibilisations alimentaires et respiratoires ainsi que les profils de sensibilisation, le plus souvent un profil NPC2 (27,4%), PR10 (19,2%) et utéroglobine (13,7%). Finalement, dans 12 cas (16,4%), la biopuce a permis l'identification d'un allergène imputable. Les patients pour lesquels la puce a permis l'identification d'un allergène étaient plus jeunes (âge moyen : 15,9ans vs 31,3ans, $p=0,02$), avec atopie familiale ($p<0,01$), sensibilisation alimentaire ($p<0,01$), polysensibilisation respiratoire ($p=0,02$) et anaphylaxie survenue avec un cofacteur effort physique ($p=0,05$). En l'absence d'identification d'un allergène, un diagnostic différentiel était réalisé a posteriori dans 12 cas (16,4%). Au total, dans 24 cas (32,9%), il existait un apport diagnostique de la biopuce (identification d'un allergène probable ou mise en évidence d'un autre diagnostic), plus fréquemment en cas d'atopie familiale ($p=0,02$) et d'effort physique ($p=0,01$). Dans l'analyse multivariée, les facteurs associés à un apport diagnostique étaient une sensibilisation alimentaire (OR 6,85 ; IC 1,60–29,29) et l'atopie familiale (OR 4,10 ; IC 1,03–16,26).

Conclusion : Les puces multiallergéniques sont potentiellement utiles dans la démarche diagnostique des situations d'anaphylaxie inexpliquée. Néanmoins, dans un axe scientifique et médico-économique, le recours à l'utilisation de ces biopuces pourrait être limité dans cette indication prenant en compte nos résultats. Il serait utile de confronter nos résultats à d'autres centres et de valider cet algorithme dans une étude prospective multicentrique.

Composition du Jury :

Président : Professeur Sylvain DUBUCQUOI

Assesseurs : Professeure Stéphanie LEJEUNE, Docteur Stéphanie ROGEAU

Directeur de thèse : Docteur Guillaume POUESSEL