

Recommandations pour la pratique clinique

Test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant.
Quand, pour qui et comment? Sélection des patients [☆]

Oral food challenge in children: who, when, and how? Patient's selection

F. Villard-Truc^{a,*}, S.-A. Gomez^{a,*}, A. Deschildre^b, F. Rancé^c

^a Service de pneumologie et d'allergologie pédiatriques, hôpital Debrousse, CHU de Lyon, 29, rue Sœur-Bouvier, 69322 Lyon cedex 05, France

^b Service de pneumologie et d'allergologie pédiatriques, clinique de pédiatrie, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU de Lille, Lille, France

^c Service d'allergologie et de pneumologie pédiatriques, hôpital des Enfants, CHRU de Toulouse, Toulouse, France

Disponible sur internet le 28 septembre 2006

Résumé. – Le test de provocation par voie orale (TPO) aux aliments représente le test de référence pour le diagnostic d'une allergie alimentaire. Il permet aussi d'évaluer la tolérance à un aliment chez un enfant sensibilisé ou antérieurement allergique. Il comporte des risques pour le patient. À partir des données de la littérature et pour les principaux aliments impliqués dans l'allergie alimentaire chez l'enfant (lait de vache, œuf de poule, arachide), ce chapitre a pour objectif de préciser les indications, selon la situation clinique et les résultats du bilan allergologique (IgE spécifiques, prick-test, atopy patch tests), et les contre-indications du TPO.

© 2006 Publié par Elsevier Masson SAS.

Abstract. – Oral food challenge (OFC) is the gold standard to diagnose food allergy. The OFC defines also the tolerance to a particular food in a child previously sensitized or allergic. There are significant risks associated with OFC. According to the literature review and for the three major foods implicated in food allergy in children (cow's milk, hen's egg and peanut), this chapter analyzes the indications, taking into account the clinical situation and the results of allergy testing (specific IgE assay, skin prick tests, atopy patch tests), and the contra-indications of OFC.

© 2006 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Allergie alimentaire ; Enfant ; Test de provocation par voie orale ; Indications ; Contre-indications

Keywords: Food allergy; Child; Oral food challenge; Indications; Contre-indications

Le test de provocation par voie orale (TPO) constitue la méthode de référence pour évaluer l'allergie aux aliments. Les objectifs définissant les indications d'un TPO sont :

- poser le diagnostic d'une allergie alimentaire (AA) ;
- évaluer la dose déclenchante pour un aliment (dose réactogène) ;
- évaluer la tolérance à un aliment chez un enfant sensibilisé ou antérieurement allergique.

[☆] La deuxième partie des TPO sera publiée dans le volume 45/7 novembre 2006.

* Auteurs correspondants.

Adresses e-mail : fvillardtruc@hotmail.com (F. Villard-Truc),
s.a.gomez@wanadoo.fr (S.-A. Gomez).

Les aliments les plus fréquemment incriminés dans les AA de l'enfant sont classiquement le lait de vache, l'œuf de poule, l'arachide, les fruits à coques et la farine de blé [1,2]. En France, une étude récente [3] rapporte que les quatre aliments les plus souvent en cause chez les enfants âgés de 2 à 14 ans sont le lait, l'œuf, le kiwi et l'arachide. Les allergies au lait de vache, à l'œuf de poule et à l'arachide ont fait l'objet de nombreuses publications, par comparaison aux autres aliments. Par conséquent, ces trois aliments seront principalement discutés.

La sélection des patients doit tenir compte de l'aliment en cause, de l'âge, des manifestations de l'allergie, de son histoire naturelle, et des nécessités sociales liées notamment à la vie en collectivité.

Les performances diagnostiques de l'enquête allergologique et les indications générales des TPO seront d'abord discutées.

Les spécificités pour chaque aliment — œuf, lait de vache, arachide, autres aliments (soja, farine de blé, poisson, moutarde et sésame) — puis les contre-indications seront analysées.

1. Performance diagnostique de l'enquête allergologique

L'enquête allergologique comporte l'interrogatoire (histoire clinique, antécédents, recherche de facteurs de risque), les tests cutanés (prick-tests, atopy patch tests), et le dosage des IgE spécifiques. La classification des manifestations cliniques en fonction de leurs mécanismes immunologiques est proposée dans le chapitre lexique [4].

1.1. Performance diagnostique de l'histoire clinique

Le travail récent de Breuer et al. [5] réalisé chez 64 enfants atteints de dermatite atopique (DA), a montré qu'une histoire clinique initiale évocatrice d'un mécanisme d'hypersensibilité immédiate avait une spécificité de 97 % et une sensibilité de 34 %. Dans cette étude, la valeur prédictive positive est de 85 %. En revanche, la valeur prédictive positive d'une séméiologie témoignant d'un mécanisme allergique retardé est beaucoup moins bonne [5–7]. Roberts et Lack [8] ont utilisé le rapport de probabilité d'être allergique à l'arachide intégrant le diamètre du prick-test et l'histoire clinique. Par exemple, la probabilité qu'un TPO soit positif est évaluée à 95 % avec une histoire clinique convaincante et un diamètre du prick-test à 5 mm ; en revanche, cette probabilité n'est que de 40 % en présence d'un prick-test égal à 5 mm chez un enfant ayant des antécédents familiaux allergiques mais ne décrivant pas pour lui-même de symptôme.

1.2. Performance diagnostique des prick-tests et du dosage des IgE spécifiques (technique CAP System, Pharmacia Diagnostics)

Les seuils de positivité retenus sont de 3 mm pour le diamètre des prick-tests et de 0,35 kU/l pour le dosage des IgE spécifiques (soit le seuil de détection par la technique habituelle).

1.2.1. Manifestations immédiates

1.2.1.1. Chez les enfants porteurs de DA. Dans les études de Sampson et Ho (œuf, lait, arachide, blé, soja, poisson) [2] et Burks et al. (résultats globaux pour 7 aliments, dont l'œuf, le lait, l'arachide) [9], la sensibilité des prick-tests réalisés avec des extraits commerciaux est élevée (supérieure à 90 %) et leur spécificité faible (inférieure à 60 %). Leur valeur prédictive négative est de plus de 90 % et leur valeur prédictive positive est inférieure à 85 % dans ces deux études portant sur 196 et 165 enfants. La prévalence de l'AA varie selon l'aliment dans l'étude de Sampson et Ho [2] (lait : 49 % ; arachide : 69 % ; œuf : 74 %) qui observent tout aliment confondu un taux de TPO positif de 45 %. La prévalence de l'AA est de 38 % dans l'étude de Burks et al. [9].

Dans les études de Sampson et Ho déjà citée [2] et de Niggemann et al. (107 enfants présentant une DA, prévalence de l'AA de 81 %, aliments étudiés : œuf, lait, blé, soja) [10], un taux d'IgE spécifiques supérieur à 0,35 kU/l a une sensibilité élevée (supérieure à 90 %) et une spécificité faible (au mieux à 65 % pour le poisson pour Sampson et Ho, et 30 % pour tous les aliments confondus pour Niggemann et al.). Les valeurs prédictives négatives sont respectivement supérieures à 85 % [2] et de 73 % [10], alors que la valeur prédictive positive va de 14 % (blé) à 84 % (œuf) pour Sampson et Ho [2] et est de 59 % pour tous les aliments confondus pour Niggemann et al. [10].

La valeur prédictive négative d'un taux d'IgE spécifique positif serait donc inférieure à celle d'un prick-test positif mais la comparaison des résultats est difficile, compte tenu de la prévalence beaucoup plus élevée de l'AA dans l'étude de Niggemann et al. [10].

1.2.1.2. Dans la population générale. Dans la série de Bock et Atkins [1] (480 enfants évalués pour AA, prévalence de l'AA 39 %), la valeur prédictive négative des prick-tests est supérieure à 90 % et la valeur prédictive positive est inférieure à 75 %. Pour Sampson et Ho [2], en admettant que la prévalence de l'AA est de 10 % dans la population générale, la valeur prédictive négative des tests cutanés serait supérieure à 95 % et leur valeur prédictive positive inférieure à 20 %. La valeur prédictive négative du dosage des IgE spécifiques serait de plus de 98 % et la valeur prédictive positive de moins de 60 %, soit des valeurs proches de celles des prick-tests.

La présence d'IgE spécifiques des résidus carbohydrates des protéines serait à prendre en compte chez les sujets présentant une allergie aux pollens dans l'interprétation du dosage des IgE spécifiques dirigées contre l'arachide. En effet, la présence d'IgE anti-CCD (*cross reactif carbohydrate determinant*) peut majorer les valeurs des IgE spécifiques de l'arachide [11,12].

1.2.1.3. En fonction de l'âge des enfants. Dans la série de Bock et Atkins [1], les valeurs prédictives des prick-tests sont indépendantes de l'âge des enfants. Pour les IgE spécifiques, Breuer et al. [5] ont obtenu des performances plus faibles chez les enfants âgés de plus de deux ans présentant une DA (sensibilité de 70 % et valeur prédictive positive de 56 % si \geq deux ans, 86 et 75 % si $<$ deux ans).

1.2.2. Manifestations retardées

L'intérêt des prick-tests semble réduit pour le lait, l'œuf et la farine de blé [5,13,14]. Il en est de même pour le dosage des IgE spécifiques [5,14].

1.3. Performance diagnostique des atopy patch tests

L'intérêt des atopy patch tests est encore peu documenté. Les études concernent surtout le lait, l'œuf et la farine de blé. Les résultats sont discordants. En cas de réactions immédiates et/ou retardées, les atopy patch tests auraient une spécificité supérieure à 90 % et une sensibilité plus faible (moins de 60 % pour le lait et l'œuf). La sensibilité est plus élevée pour

la farine de blé (proche de 90 %) [14,15] et en cas de réactions retardées [13,14,16]. Leur valeur prédictive positive est supérieure à 90 % mais leur valeur prédictive négative de moins de 60 % pour le lait et l'œuf et de 89 % pour la farine de blé dans deux séries de 98 [14] et 141 enfants [15] porteurs de DA (*prévalence de l'AA : 55 % et non précisée*).

La réalisation des atopy patch tests serait donc intéressante en complément des pricks-tests qui ont une sensibilité élevée et une spécificité faible [13,14]. Ces résultats n'ont pas été confirmés par Breuer et al. (*64 enfants porteurs de DA, prévalence de l'AA de 76 %*) [5]. Toutefois, la durée d'occlusion des *atopy patch tests* n'était que de 24 heures alors qu'une occlusion de 48 heures est recommandée [13–15,17]. Les atopy patch tests au lait pourraient avoir un intérêt dans le diagnostic des formes digestives exclusives d'hypersensibilité aux protéines du lait de vache [16,18]. Enfin, il est nécessaire de standardiser les critères de lecture [19] et les extraits utilisés [20,16] pour la réalisation des *atopy patch tests*.

1.4. Performance diagnostique du test de provocation labiale

L'intérêt du test de provocation labiale serait de réduire les indications des TPO en confirmant l'AA sans en comporter les risques. La sensibilité a été évaluée à 77,2 % par Rancé et Dutau [21], le test étant considéré positif à partir du stade III. L'étude a été réalisée chez 141 enfants et a comporté 266 tests de provocation labiale (œuf, arachide, moutarde, lait de vache, et divers autres aliments). Une réaction systémique à type d'urticaire généralisée a été relevée chez 4,5 % des enfants. Les inconvénients de ce test sont de ne préciser ni la dose qui déclenche la réaction, ni la nature des signes cliniques qui pourraient survenir à l'ingestion de cet aliment.

1.5. Conclusion

Le diagnostic d'AA repose sur l'interrogatoire, la réalisation de tests cutanés (pricks-tests, atopy patch tests), et le dosage des IgE spécifiques. Ces éléments sont interprétés pour conduire éventuellement à la réalisation d'un TPO. La valeur prédictive positive d'une histoire clinique suggérant une réaction IgE dépendante est bonne. En revanche, une séméiologie retardée n'est ni sensible ni spécifique. Si la valeur prédictive négative des pricks-tests et du dosage des IgE spécifiques concernant les manifestations immédiates est satisfaisante, l'intérêt de ces tests est moindre concernant les manifestations de type retardé. L'intérêt des atopy patch tests aux aliments est encore peu documenté. Ils sembleraient utiles pour les manifestations retardées. Il est toutefois nécessaire de standardiser la méthode de réalisation, et d'en préciser les indications.

2. Indications des TPO : données générales

2.1. Poser le diagnostic d'une AA

Le diagnostic d'AA repose sur l'interrogatoire, la réalisation de tests cutanés (pricks-tests, *atopy patch tests*) et le dosage des IgE spécifiques. Ces éléments sont interprétés pour conduire

éventuellement à la réalisation d'un TPO. Un TPO est proposé pour poser le diagnostic d'AA si l'histoire clinique et/ou les résultats des tests cutanés et des examens biologiques sont insuffisants.

Les situations cliniques pour lesquelles les données de la littérature ont été analysées sont celles retenues par l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI) [22] et la Section pédiatrique de l'EAACI [23]. Elles comprennent les manifestations immédiates IgE dépendantes, les formes sévères de DA, et les manifestations digestives isolées aiguës (entéocolite induite par les protéines alimentaires) ou chroniques sans autre étiologie reconnue.

L'indication d'un TPO doit toujours tenir compte de l'âge de l'enfant, des manifestations et de l'histoire naturelle de l'allergie en cause, du régime d'éviction mis en œuvre et des nécessités sociales liées à la fréquentation d'une collectivité comme l'entrée en petite section de maternelle (deux-trois ans), à l'école primaire (six ans) et au collège (11 ans).

2.2. Évaluer la dose d'aliment qui déclenche une réaction ou dose réactogène

Il s'agit de déterminer la quantité d'aliment qui déclenche les manifestations cliniques. Morisset et al. [24] ont rapporté les doses réactogènes les plus basses qu'ils ont observées au cours des TPO pour l'arachide (5 mg), le lait (0,1 ml), l'œuf (2 mg), et le sésame (30 mg). Des doses plus basses ont été décrites, notamment pour l'arachide [25]. Dans une étude récente réalisée chez 27 enfants allergiques ou sensibilisés à l'arachide (âge médian 7,5 ans), Flinterman et al. [26] ont montré que seuls sept enfants avaient une dose déclenchante inférieure ou égale à 300 mg de farine d'arachide confirmant une réaction préalable à des aliments contenant des traces d'arachide dans quatre cas. La dose déclenchante observée la plus faible était de 10 mg. Tous les enfants n'ayant jamais eu de réaction au préalable avaient une dose déclenchante supérieure à 1000 mg.

Il n'existe pas, à notre connaissance, de travaux permettant de déterminer si la quantité d'aliment tolérée par un individu lors d'un TPO restera identique lors d'une exposition accidentelle et dans toutes les circonstances. Dans une étude prospective, Hourihane et al. [27] n'ont pas montré de corrélation entre la gravité des signes lors d'expositions naturelles avec de l'arachide (surtout si elles sont anciennes) et la gravité des réactions apparaissant au cours de TPO en double insu débutant à de faibles doses d'arachide. D'autre part, un travail récent évaluant différentes recettes pour masquer l'arachide dans les TPO en double insu, a montré que la variation du contenu en graisse des préparations modifiait la disponibilité de l'allergène mesurée par inhibition des IgE [28]. Ce travail ainsi que celui de Grimshaw et al. [29] suggèrent que le mode de préparation d'un aliment peut modifier l'intensité des symptômes présentés, en particulier pour l'arachide.

Par conséquent, l'évaluation à titre individuel de la plus petite dose d'allergène déclenchante ne doit pas, sauf exception, justifier la réalisation d'un TPO.

2.3. Évaluer la tolérance à un aliment

Un TPO est indiqué pour évaluer la tolérance à un aliment ou à une forme de cet aliment (œuf cuit par exemple) chez un enfant sensibilisé à cet aliment s'il ne l'a jamais consommé ou chez un enfant antérieurement allergique à cet aliment. Dans ce dernier cas, le TPO est indiqué si l'évolution des tests cutanés et des examens biologiques est jugée favorable, et en l'absence de manifestations récentes (6 à 12 mois) lors d'une exposition accidentelle à l'aliment.

Pour le lait de vache, une tolérance est acquise d'après Vanto et al. [30] dans 63 % (réactions IgE dépendantes) à 96 % (réactions non-IgE dépendantes) des cas après quatre ans d'éviction et d'après Saarinen et al. [31] dans respectivement 85 et 100 % des cas à un âge moyen de 8,6 ans. L'œuf est toléré dans 66 % des cas après cinq ans d'éviction d'après Boyano Martinez et al. [32] et l'arachide dans environ 20 % des cas à un âge médian de six ans [33,34]. Enfin, il a été rapporté qu'une tolérance peut être acquise pour les fruits à coques dans 9 % des cas [35].

3. Indications des TPO pour le lait, l'œuf et l'arachide

3.1. TPO pour le diagnostic d'une allergie alimentaire

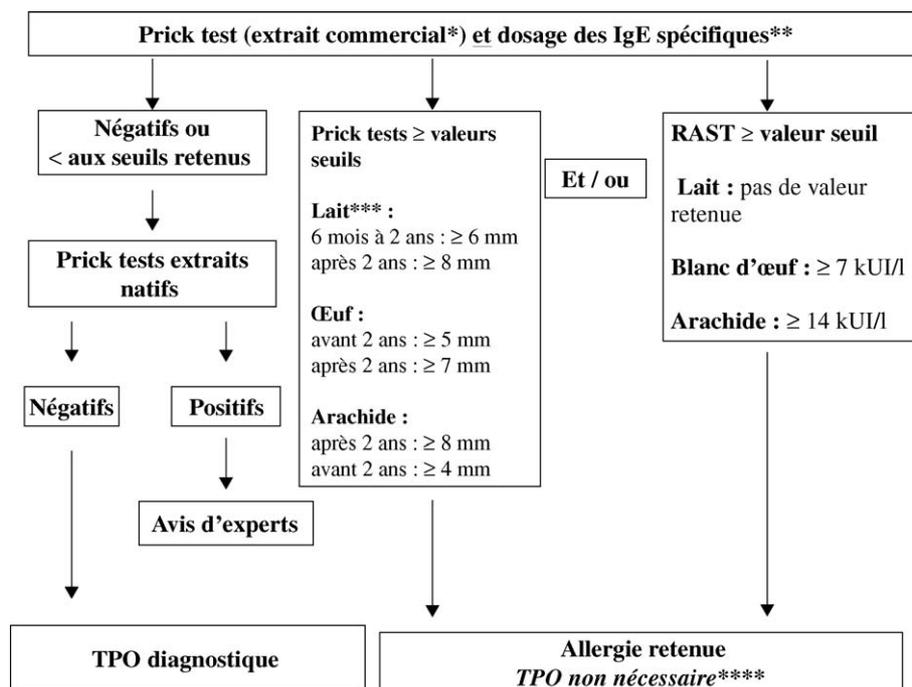
Nous disposons de valeurs seuils pour les diamètres des tests cutanés et/ou des concentrations des IgE spécifiques

pour prédire la probabilité d'une réaction allergique induite par le TPO. L'objectif est de réduire les indications des TPO. Toutefois, les valeurs seuils proposées ne concernant que certains aliments, sont dépendantes de la nature de l'extrait (commercial ou naturel), des populations étudiées et des manifestations. Elles varient selon les auteurs. La sélection des situations relevant d'un TPO doit donc reposer sur l'analyse de l'histoire clinique initiale.

L'histoire clinique est évocatrice si elle évoque un mécanisme IgE dépendant c'est-à-dire des signes cutanés (rash, urticaire, angio-œdème du visage) et/ou des signes digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales), et/ou des signes respiratoires (rhinoconjonctivite, toux, gêne respiratoire, bronchospasme) et/ou une hypotension artérielle (anaphylaxie) qui apparaissent dans les deux, voire quatre heures qui suivent l'ingestion de l'aliment. Les formes sévères de DA sont aussi, dans la littérature, considérées comme des manifestations évocatrices d'AA. Les manifestations sont non évocatrices si les symptômes rapportés sont imprécis, et/ou ne paraissent pas de prime abord associées à la consommation de l'aliment.

3.1.1. Histoire clinique évocatrice

Pour poser le diagnostic d'AA, il n'y a pas d'indication de TPO chez un enfant ayant présenté une histoire clinique évocatrice, dont les tests cutanés et/ou le taux d'IgE spécifiques sont positifs. Un TPO est indiqué si l'histoire clinique jugée évocatrice n'est pas corroborée par les résultats des tests cutanés et/



* Autres seuils avec extrait natif

** Technique Pharmacia, CapSystem

*** Extrait commercial non disponible en France

**** Dans certains cas, on pourra proposer un TPO avec un protocole de réalisation adapté ; exemple : TPO à l'œuf cuit, au lieu de l'œuf cru.

Fig. 1. Démarche diagnostique initiale devant une suspicion d'allergie IgE dépendante (lait de vache, œuf, arachide).

Tableau 1
Valeur seuil des IgE spécifiques et des pricks-tests selon les auteurs pour l'arachide

Population étudiée et critères d'inclusion	Type d'étude	Effectif	Nombre de TPO	Critères de positivité TPO	Valeur seuil	VPP (%)	Âge	DA (%)	Prévalence AA (%)	Références
États-Unis « Suspects d'AA » Réactions sévères exclues	R	196 E arachide=?	41 + 43 % inclus sur HCC	HSI	IgE s (kUI/l) 15	95	Moyen : 5,2a	100	69	Sampson, 1997
États-Unis « HSI »	P	100 E N=68	2 % + 85 % inclus sur HCC et 13 % sur HC = IgEs > seuils 1997	HSI	14	95	Médian : 3,8a	61	81	Sampson, 2001
France « Suspects d'AA »	P	363 E	363	HSI RCR	57	100	Médian : 4a	?	51	Rancé, 2002
Angleterre « Suspects AA et naïfs »	R	157 E	161	HSI	15	91	Moyen : 7a	39	51	Roberts, 2005
					<i>Prick-test</i>					
					<i>Diamètre (mm)</i>					
Australie « suspects d'AA »	R et P	467 E arachide=?	555	?	< 2a : 4 > 2a : 8	100 100	Médian : 3a	?	?	Sporik, 2000 Hill, 2004
France « Suspects d'AA »	P	363 E	363	HSI RCR	16 (arachide native)	100	Médian : 4a	?	49	Rancé, 2002
Angleterre « Suspects AA et naïfs »	R	157 E	161	HSI	8	94	Moyen : 7a	39	51	Roberts, 2005

AA : allergie alimentaire ; DA : dermatite atopique ; TPO : tests de provocation par voie orale ; TPODA : test de provocation par voie orale en double insu ; HSI : hypersensibilité immédiate ; RCR : réaction cutanée retardée ; a : ans ; m : mois ; E : enfants ; R : rétrospective ; P : prospective ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; Se : sensibilité ; Spe : spécificité ; HC : histoire clinique ; HCC : histoire clinique convaincante.

ou le taux d'IgE spécifiques, ou si l'histoire clinique n'est pas suffisamment convaincante. L'indication d'un TPO peut reposer sur les valeurs seuils décrites pour certains aliments : œuf, lait de vache et arachide (Fig. 1). En cas de négativité, les pricks-tests seront contrôlés à l'aide d'extraits natifs [36,37].

3.1.1.1. Arachide (Fig. 1, Tableau 1).

- Diamètre des pricks-tests avec les extraits commerciaux supérieur ou égal à 8 mm après deux ans [8,38], supérieur ou égal à 4 mm avant deux ans [38]. En cas de négativité, les pricks-tests seront contrôlés avec l'aliment naturel [36] ;
- IgE spécifiques supérieures ou égales à 14 kUI/l [2,8,39].

Les données des séries de Sampson et Ho [2] pour le seuil des IgE spécifiques portant sur 41 enfants et de Hill et al. [38] pour les seuils des pricks-tests à l'aide d'extrait arachide (137 TPO positifs) sont concordantes avec les résultats des études de Clark et Ewan [39] portant sur 1000 patients enfants et adultes et de Roberts et Lack [8] portant sur 157 enfants. Dans l'étude de Clark et Ewan [39], il apparaît que 3 % seulement des sujets tolérants à l'arachide et aux fruits à coque ont une réponse cutanée de diamètre supérieur à 8 mm et 5 % un taux d'IgE spécifiques supérieur à 15 kUI/l. Dans l'étude de Roberts et

Lack [8], incluant des enfants suspects d'allergie alimentaire ou sensibilisés à l'arachide et n'en ayant jamais consommé, la valeur prédictive positive d'un prick-test supérieur à 8 mm est de 94 % et celle d'un taux d'IgE spécifiques supérieur à 15 kUI/l est de 91 % (prévalence de l'AA de 51 %).

On notera que la fréquence des manifestations atopiques des populations de Clark et Ewan [39], de Hill et al. [38] et de Roberts et Lack [8] ne sont pas connues alors que la série de Sampson et Ho [30] ne comporte que des enfants porteurs de DA.

3.1.1.2. Lait de vache (Fig. 1, Tableau 2).

- Diamètre des pricks-tests avec les extraits commerciaux supérieur ou égal à 8 mm après deux ans [38], supérieur ou égal à 6 mm avant deux ans [38]. Les extraits commerciaux des protéines du lait de vache ne sont pas disponibles en France ;
- les données de la littérature ne permettent pas de retenir de valeur seuil pour le dosage des IgE spécifiques.

Les études publiées apparaissent non comparables du fait des différences entre les populations étudiées en terme d'âge, de nature des extraits utilisés pour les tests cutanés et de mani-

Tableau 2
Valeur seuil des IgE spécifiques et des prick-tests selon les auteurs pour le lait de vache

Population étudiée et critères d'inclusion	Type d'étude	Effectif	Nombre de TPO	Critères de positivité TPO	Valeur seuil	VPP (%)	Âge	DA (%)	Prévalence AA (%)	Références
États-Unis Suspects d'AA Réactions sévères exclues	R	196 E lait = ?	109 + 16 % inclus sur HCC	HSI	IgE s (kUI/l) 32	95	Moyen : 5,2a	100	49	Sampson, 1997
États-Unis HSI	P	100 E nombre = 62	34 = 30 % HCC + 46 % HC et IgEs > seuil 1997	HSI	15	95	Médian : 3,8a	61	66	Sampson, 2001
Allemagne Suspects d'AA	P	501	398	HSI	88,8	90	Médian : 13m	88	49	Célik-Bilgili 2005
Espagne HSI	P	170	161	RCR HSI	< 1a : 25,8 2,5 5	90 95	Moyen : 6,5m	23	44	Garcia-Ara, 2001
Australie Suspects d'AA	R et P	467 Lait ?	555	?	Prick test Diamètre (mm) < 2a : 6 > 2a : 8	100 100	Médian : 3a	? ?	? ?	Hill, 2004 Sporik, 2000
Allemagne Suspects d'AA	R	385	303	HSI	Natif	95	Médian : 22m	87	49	Verstege, 2005
				RCR	12,5 17,3	95 99				

AA : allergie alimentaire ; DA : dermatite atopique ; TPO : tests de provocation par voie orale ; TPODA : test de provocation par voie orale en double insu ; HSI : hypersensibilité immédiate ; RCR : réaction cutanée retardée ; a : ans ; m : mois ; E : enfants ; R : rétrospective ; P : prospective ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; Se : sensibilité ; Spe : spécificité ; HC : histoire clinique ; HCC : histoire clinique convaincante.

festations atopiques associées. Les études de Sampson et Ho [2], Hill et al. [38] et Garcia-Ara et al. [40] reposent sur des prick-tests réalisés à l'aide d'extraits commerciaux d' α -lactalbumine, de β -lactoglobuline et de caséine qui ne sont plus disponibles actuellement en France. Roehr et al. [14] et Strömberg et al. [15] analysent les prick-tests réalisés à l'aide de lait de vache. Par ailleurs, les séries de Roehr et al. [14], Strömberg [15] et Sampson et Ho [2] concernent des enfants présentant tous ou majoritairement une DA alors que seulement 23 % des enfants dans la série de Garcia-Ara et al. [40] en sont porteurs. Cette donnée n'est pas précisée dans la série de Hill et al. [38]. Enfin, l'âge des enfants varie selon les séries.

Dans la série de Garcia-Ara et al. [40] (170 enfants, âge moyen : 6,5 mois, prévalence de l'AA : 44 %), la valeur prédictive négative d'un prick-test à l'aide d'extraits commerciaux est de 97 %. Hill et al. ont montré qu'un prick-test à l'aide d'extraits commerciaux supérieur à 6 mm avant deux ans et 8 mm après deux ans avait une valeur prédictive positive de 100 %. En revanche, la valeur prédictive négative d'un prick-test au lait de vache n'est que de 75 % dans la série de Roehr et al. [14] (98 enfants, âge médian : 13 mois, prévalence de l'AA : 55 %) et 68 % dans la série de Strömberg [15] (141 enfants, âge médian : 16 mois, prévalence de l'AA non précisée). L'étude rétrospective de Verstege et al., portant sur 385 enfants [37], rapporte des valeurs seuils des prick-tests au lait de vache pour une valeur prédictive positive respectivement à 95 % pour 12,5 mm et 99 % pour 17,3 mm (âge médian : 22 mois, DA : 87 %, prévalence de l'AA : 49 %)

Cette étude comporte des différences méthodologiques avec celles de Hill et al. [38]: réalisation des prick-tests à l'aide de lait de vache et non d'extraits commerciaux, inclusion d'enfants majoritairement porteurs de DA et prise en compte des réactions cutanées retardées lors des TPO ; ces deux données ne sont pas précisées dans la série de Hill et al. [38]. Des études complémentaires sont nécessaires pour établir la valeur diagnostique des prick-tests réalisés avec du lait de vache bien que la différence entre les diamètres de prick-tests réalisés à l'aide d'extraits commerciaux et de lait vache soit estimée non significative dans une étude [41].

La valeur prédictive positive d'un taux IgE spécifiques supérieur à 2,5 kUI/l est de 90 % dans la série de Garcia-Ara et al. [40] (âge moyen 6,5 mois, prévalence de l'AA : 44 %). Une valeur proche (86 %) est retrouvée dans la série de Roehr et al. [39] (âge médian : 13 mois, prévalence de l'AA : 55 %) avec un taux d'IgE spécifiques supérieur à 17,5 kUI/l. Dans l'étude prospective de Sampson [42] (âge médian 3,8 ans, prévalence de l'AA : 66 %), un TPO n'a été réalisé que chez les enfants dont le taux d'IgE spécifiques était inférieur à 32 kUI/l (soit 34 % des enfants), taux seuil dont la valeur prédictive positive a été déterminée à 95 % dans le travail publié auparavant par le même auteur [2]. Un taux de 15 kUI/l est associé à une valeur prédictive positive de 95 %. Enfin, Celik-Bilgili et al. [43] (âge médian : 13 mois, DA : 88 %, prévalence de l'AA : 49 %) ont seulement pu établir une valeur seuil (88,8 kUI/l) associée à une valeur prédictive positive 90 %. L'interprétation du taux d'IgE spécifiques devrait prendre en compte l'âge de l'enfant et la présence d'une DA.

Tableau 3
Valeur seuil des IgE spécifiques et des prick-tests selon les auteurs pour le blanc d'œuf

Population étudiée et critères d'inclusion	Type d'étude	Effectif	Nombre de TPO	Critères de positivité TPO	Valeur seuil	VPP (%)	Âge	DA (%)	Prévalence AA (%)	Références
France , suspects d'AA	CT	185	100 TPO œuf positifs	HSI	7,5	100	Médian : 2,1	?	100	Rancé, 2003
États-Unis Suspects d'AA Réactions sévères exclues	R	196 E Œuf = ?	126 + 13 % inclus sur HCC	HSI	6	95	Moyen : 5,2 a	100	74	Sampson, 1997
États-Unis HSI	P	100 E Œuf = 75	33 % + 40 % inclus sur HCC + 27 % inclus sur HC et IgEs > seuil 1997	HSI	7	95	médian : 3,8a	61	80	Sampson, 2001
Allemagne Suspects d'AA	P	501	227	HSI RCR	< 1a : 11/89 > 1a : 13,2/58,2 Total : 12,6/59,2	95/99 95/99	Médian : 13m	88	67	Célik-Bilgili, 2005
Espagne HSI	P	81	56	HSI < 2 heures	0,35	94	< 2a	63	79	Boyano-Martinez, 2001
Italie Enfant porteur de DA et naïf pour l'œuf	P	107	107	HSI RCR	99	100	Médian : 15 m	100	67	Monti, 2002
Danemark Suspect d'AA	P	56	56	HSI	1,5	100	Médian : 2,2 a	100	64	Osterballe, 2003
Espagne HSI	P	81	56	HSI	<i>Valeur seuil, prick-test(mm)</i> 3 <i>Blanc d'œuf</i>	93	< 2 a	63	79	Boyano-Martinez, 2001
Italie Enfant porteur de DA et naïf pour l'œuf	P	107	107	HSI RCR	5 <i>Blanc d'œuf</i>	100	Médian : 15 m	100	67	Monti, 2002
Australie Suspects d'AA	R et P	467 Œuf ?	555	?	< 2a : 5 > 2a : 7	100 100 %	Médian : 3a	?	?	Sporik, 2000 Hill, 2004
Allemagne Suspects d'AA	R	385	160	HSI RCR	13 17,8	95 99	Médian : 22m	87	63	Verstege, 2005

AA : allergie alimentaire ; DA : dermatite atopique ; TPO : tests de provocation par voie orale ; TPODA : test de provocation par voie orale en double insu ; HSI : hypersensibilité immédiate ; RCR : réaction cutanée retardée ; a : ans ; m : mois ; E : enfants ; R : rétrospective ; P : prospective ; CT : cas témoin ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; Se : sensibilité ; Spe : spécificité ; HC : histoire clinique ; HCC : histoire clinique convaincante.

La valeur diagnostique des atopy patch tests observée dans les séries de Roehr et al. [14] et de Strömberg [15] est supérieure à celle observée pour les prick-tests et la présence d'IgE spécifiques concernant la survenue de manifestations immédiates ou retardées. Leur valeur prédictive positive est proche de 95 %.

3.1.1.3. Œuf de poule (Fig. 1, Tableau 3).

- Diamètre des prick-tests au blanc d'œuf (extrait commercial) supérieur ou égal à 7 mm après deux ans [38], supérieur ou égal à 5 mm avant deux ans [38]. En cas de négativité, les prick-tests seront contrôlés avec l'aliment naturel [37,41] ;

- IgE spécifiques blanc d'œuf supérieures ou égales à 7 kUI/l [42,44].

Hill et al. [38] ont déterminé qu'un prick-test blanc d'œuf (extrait commercial) supérieur à 7 mm après deux ans (150 TPO en double insu) et à 5 mm avant deux ans avait une spécificité de 100 % alors que celle d'un prick-test au blanc d'œuf supérieur à 3 mm n'était que de 70 %. Utilisant l'aliment natif, Verstege et al. [37] montrent des valeurs seuils différentes. Avec une valeur prédictive positive de 95 % et de 99 %, elles sont respectivement de 13 et 17,8 mm (385 enfants porteurs de DA dans 87 % des cas, âge médian : 22 mois, prévalence de l'AA : 63 %). Ces valeurs seuils sont toutefois présentes chez moins de 10 % des enfants dans cette étude.

Les taux d'IgE spécifiques retenus comme prédictifs d'une allergie sont variables selon les auteurs : 0,35 kUI/l pour Boyano-Martinez et al. [45] (*âge < 2 ans, 50 % des enfants porteurs de DA*), 1,5 kUI/l pour Osterballe et al. [46] (*âge médian : 2,2 ans, enfants porteurs de DA*), 6 kUI/l pour Sampson et Ho [2], 7 kUI/l pour Sampson [42] (*respectivement : âge médian : 5,2 et 3,8 ans, 100 et 61 % enfants porteurs de DA*) et 12,6 kUI/l pour Celik-Bilgili et al. [43] (*âge médian : 13 mois, 88 % enfants porteurs de DA*). Sampson [42] et Osterballe et al. [46] ont des populations similaires (tranche d'âge, existence d'une dermatite atopique). De même, pour Boyano-Martinez et al. [45] et Celik-Bilgili et al. [43], mais un plus grand nombre d'enfants porteurs de DA est inclus dans la série de Celik-Bilgili et al. (88 %) que dans celle de Boyano-Martinez et al. (50 %). Les seuils proposés par Hill et al. [38] ont une corrélation de 92 % avec le taux d'IgE spécifiques retenu par Boyano-Martinez et al. [45] et de 66 % avec celui retenu par Sampson et Ho [2]. Rancé et al. [44] ont obtenu avec une valeur prédictive positive de 100 % une valeur seuil de 7,5 kUI/l pour les IgE blanc d'œuf (100 enfants avec TPO positifs). De plus, ils ont montré l'utilité du dosage des IgE jaune d'œuf, plus spécifique [44].

Les études de Roehr et al. [14] et de Strömberg [15] observent pour les atopy patch tests réalisés avec l'œuf cru une spécificité de 93 % et une valeur prédictive positive de 89 %.

3.1.1.4. Cas particuliers des manifestations retardées (Fig. 2).

Dermatite atopique. Cette situation se rapproche de celle de l'histoire clinique évocatrice (3.1.1.1). Il semble possible de retenir les valeurs seuils d'une histoire clinique évocatrice dans la mesure où la majorité des études concernaient des enfants atteints de DA. Le TPO est indiqué chez un jeune enfant porteur d'une DA sévère si le régime d'éviction d'un aliment déterminé par l'inventaire allergologique (enquête catégorielle, prick-test, IgE spécifiques, atopy patch tests) a amélioré la DA. La durée recommandée du régime d'éviction permettant d'évaluer son efficacité est de quatre semaines [47].

Manifestations digestives exclusives. Elles comportent des tableaux d'entérocologie, de rectocolite, et d'entéropathie induite par les protéines alimentaires, ainsi que d'œsophagite et de gastroentérite à éosinophiles (diagnostic histologique) [48–50].

Le tableau d'entérocologie induite par les protéines alimentaires (lait de vache, soja le plus souvent) comporte des manifestations aiguës : vomissements répétés dans les une à trois heures suivant la prise de l'aliment et diarrhée, parfois sanglantes, avec un risque de déshydratation et de choc. Le délai de survenue des manifestations aiguës peut paraître compatible avec un mécanisme IgE dépendant. Néanmoins, dans une série de 21 patients, les prick-tests et le dosage des IgE spécifiques au lait de vache étaient négatifs avec un TPO au lait positif dans 11 cas sur 16 [49]. En dépit d'investigations allergologiques négatives, le diagnostic peut reposer sur l'histoire clinique et le TPO n'est pas systématique [48,49].

Dans d'autres cas, les symptômes d'allergie aux protéines du lait de vache chez le nourrisson âgé de moins de six mois bénéficiant d'un allaitement artificiel ou maternel sont des manifestations de rectocolite (diarrhée glairosanglante) et/ou

d'entéropathie (diarrhée aqueuse et stagnation pondérale associée à une atrophie villositaire avec syndrome de malabsorption). Dans ces formes, le diagnostic est porté non pas sur le TPO, mais par l'efficacité du régime d'exclusion des protéines du lait de vache qui se révélera d'autant plus tardivement efficace que le nourrisson est plus dénutri.

Le tableau d'œsophagite et/ou de gastroentérite à éosinophiles comporte des difficultés alimentaires souvent accompagnées de dysphagie et d'impaction d'aliments qui conduisent à la réalisation de biopsies digestives qui affirment le diagnostic. Un inventaire allergologique (prick-test, dosage des IgE spécifiques, atopy patch tests) doit être réalisés [51]. Un régime d'éviction des aliments suspectés [51] ou une alimentation par diète élémentaire est mis en place [52]. Une réintroduction séquentielle tous les cinq à sept jours des aliments peut être envisagée en tenant compte de l'évolution clinique et histologique, de l'âge de l'enfant, du nombre d'aliments impliqués et de leur valeur nutritionnelle.

L'existence de ces formes cliniques a conduit certains auteurs à évaluer le rôle de l'allergie aux protéines du lait de vache dans des tableaux cliniques plus communs mais invalidants (reflux gastro-œsophagien résistant au traitement habituel, côlon irritable et douleurs abdominales récurrentes, constipation opiniâtre). Le diagnostic repose sur une épreuve d'éviction d'un mois suivi d'une réintroduction. Dans ces formes, les patchs-tests pourraient être utiles [16,18].

Par conséquent, dans les formes digestives exclusives, le diagnostic est porté par l'efficacité du régime d'exclusion. Les prick-tests et le dosage des IgE spécifiques sont le plus souvent négatifs. Les atopy patch tests en particulier au lait de vache pourraient être utiles. Un avis spécialisé paraît indiqué pour poser l'indication du TPO.

3.1.2. Histoire clinique non évocatrice

Il n'existe pas de valeurs seuils publiées pour une histoire non évocatrice. S'il peut sembler logique d'utiliser les valeurs publiées pour une histoire évocatrice, de manière générale, l'indication du TPO est plus large en cas d'histoire non évocatrice.

3.2. TPO pour évaluer la tolérance à un aliment

3.2.1. Chez un enfant sensibilisé à un aliment qu'il n'a jamais consommé

3.2.1.1. Découverte d'une sensibilisation (prick-test et/ou dosage des IgE spécifiques positif(s)) à un aliment que l'enfant n'a jamais consommé (Fig. 3). Nous disposons de données issues du suivi d'une cohorte de 37 enfants de moins de deux ans naïfs pour l'arachide, l'œuf et le lait [38], d'une étude portant sur 47 enfants atopiques naïfs pour l'arachide [53] et d'une étude portant sur 107 enfants porteurs d'une DA naïfs pour l'œuf [54]. Ces études comportent des prick-tests réalisés à l'aide d'extraits commerciaux.

Hill et al. [38] (37 enfants de moins de deux ans, étude de cohorte, atopie familiale) montrent que des tests cutanés négatifs à l'âge de six mois n'ont pas une bonne valeur prédictive

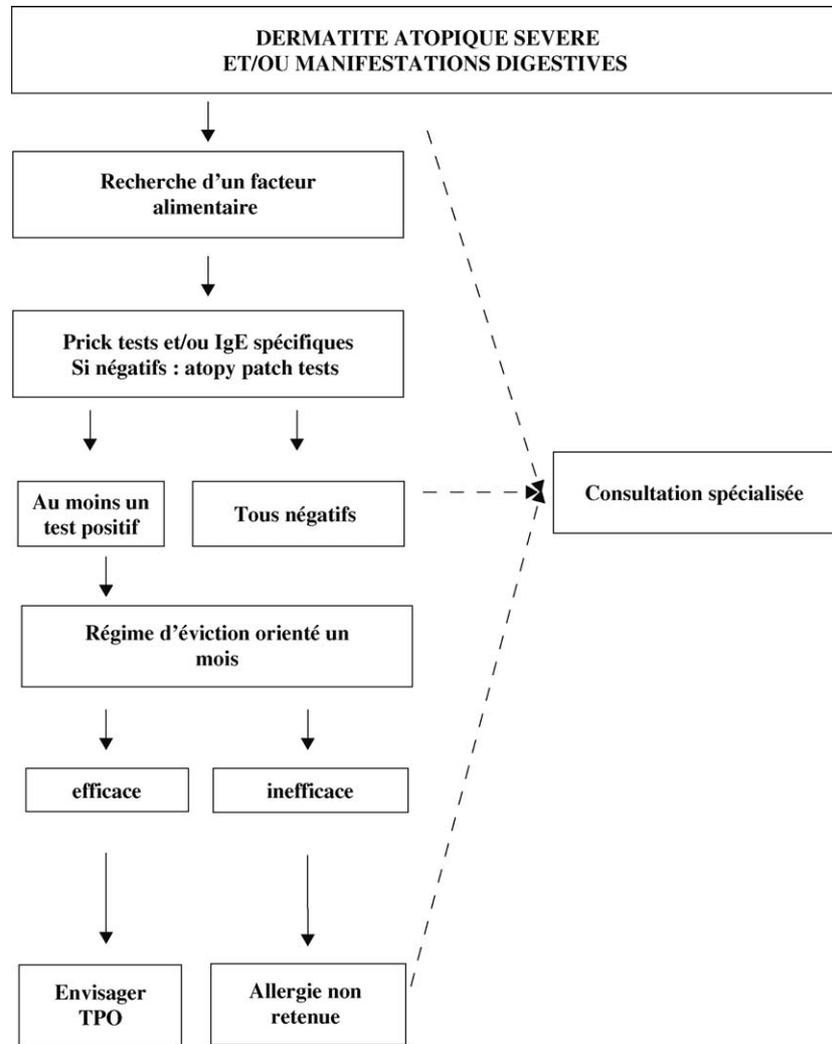


Fig. 2. Démarche diagnostique devant des manifestations retardées.

négative d'une réaction IgE dépendante ultérieure. Après l'âge d'un an, ils confirment qu'un diamètre de prick-test supérieur à 4 mm pour l'arachide, à 5 mm pour le blanc d'œuf et à 6 mm pour le lait a une valeur prédictive positive de 100 % concernant la survenue de réactions immédiates dans la deuxième année. Pour le blanc d'œuf, le seuil de 5 mm est confirmé par l'étude de Monti et al. [54]. Pour l'arachide, les données sont discordantes. Kagan et al. [53] (*âge moyen : six ans, prévalence de l'AA : 49 %*) montrent qu'un diamètre de prick-test supérieur ou égal à 5 mm a une sensibilité et une valeur prédictive négative de 100 % mais une spécificité et une valeur prédictive positive de 12,5 et 52,3 % seulement. Dans le travail récent de Roberts et Lack [8] incluant une population d'enfant de moins de 16 ans suspects d'AA et d'enfants naïfs pour l'arachide (effectif non précisé), la valeur prédictive positive d'un seuil de 5 mm est de moins de 80 % alors que celle de 8 mm est de 91 %. Nous ne disposons donc pas de données suffisantes pour affirmer une allergie avec une valeur seuil de 5 mm pour le prick-test chez un enfant n'ayant jamais consommé d'arachide d'autant plus qu'il est âgé de plus de deux ans.

Dans la série de Monti et al. [54], un taux d'IgE spécifiques du blanc d'œuf supérieur à 99 kUI/l ou du jaune d'œuf supérieur à 17,5 KU/L a une valeur prédictive positive de 100 %.

Compte tenu de données discordantes, les indications du régime d'éviction et du TPO sont discutées en fonction de l'aliment, de l'âge de l'enfant et des résultats de l'exploration allergologique, après avis spécialisé.

3.2.1.2. Sensibilisation documentée à un aliment que l'enfant n'a jamais consommé, dans le cadre de la recherche de réactions croisées. Sicherer [55] a établi, à partir des données de la littérature, la probabilité d'allergie alimentaire croisée en fonction de l'allergie initiale. Par exemple, 5 % des allergiques à l'arachide [56] sont également allergiques à une autre légumineuse et 37 % d'entre eux sont allergiques aux fruits à coques. Un travail récent de Clark et Ewan [57] a montré que parmi les enfants allergiques à l'arachide et aux fruits à coques, le pourcentage d'enfants polyallergiques est nettement supérieur chez les enfants pris en charge entre 5 et 14 ans (47 %) que chez les enfants pris en charge avant l'âge de deux ans (2 %). Ils rapportent cette donnée au fait que la consommation de fruits à

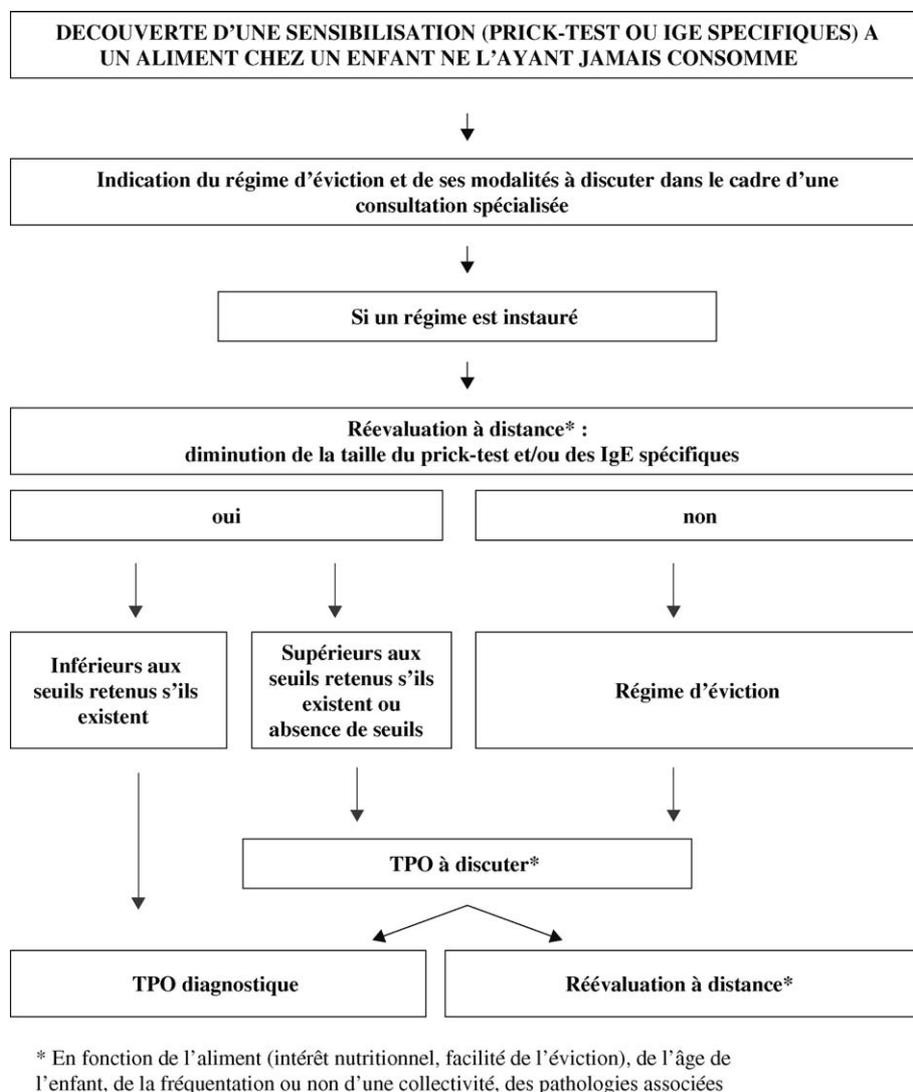


Fig. 3. Démarche diagnostique devant une sensibilisation à un aliment que l'enfant n'a jamais consommé

coques augmente avec l'âge (73 % des enfants de plus de 10 ans ont mangé plusieurs types de fruits à coques, contre seulement 23 % avant l'âge de deux ans) et recommande en cas de sensibilisation à un fruit à coque une éviction de l'ensemble des fruits à coque. Toutefois, l'impact d'un régime d'éviction complète sur l'histoire naturelle de l'allergie aux fruits à coques n'a pas été évalué. En cas de consommation avérée et tolérée d'un fruit à coque, quel que soit le résultat des tests allergologiques, il ne nous paraît pas recommandé de proposer une éviction, qui pourrait exposer l'enfant à une rupture de la tolérance acquise, et donc à une authentique allergie.

Par conséquent, lors de l'inventaire des réactions croisées, si le prick-test avec l'aliment natif est négatif, l'allergie n'est pas retenue. Si le prick-test est positif et que l'enfant n'a jamais consommé l'aliment, un avis spécialisé est recommandé, en vue de discuter de l'indication d'un TPO.

3.2.2. Chez un enfant antérieurement allergique à un aliment

Dans une série de 75 patients porteurs de DA, Sampson et Scanlon [58] ont montré par la réalisation de TPO successifs

qu'un enfant porteur d'une AA pouvait acquérir une tolérance orale. Depuis, d'autres auteurs ont cherché à établir des facteurs prédictifs d'acquisition d'une tolérance orale pour le lait et l'œuf [30,32,59,60], pour l'arachide [34,59,61,62], et pour les fruits à coque [35].

3.2.2.1. Tolérance et durée du régime. Tous les auteurs [30,32, 34,59,60] s'accordent sur le fait que le pourcentage d'enfants devenus tolérants augmente avec le temps. Une tolérance peut être acquise secondairement après un ou plusieurs échecs de réintroduction. Toutefois, dans les séries de Garcia-Ara et al. [60] et Saarinen et al. [31] portant sur des enfants ayant présenté des manifestations IgE dépendantes et non-IgE dépendantes au lait de vache, aucun enfant n'est devenu tolérant après l'âge de quatre ans (suivi jusqu'à huit ans). Boyano-Martinez et al. [32] établissent le même constat pour l'œuf après l'âge de six ans. Dans la revue de la littérature et en particulier d'après Thong et Hourihane [63], les guérisons sont peu fréquentes après l'âge de cinq-sept ans, et pratiquement inexistantes après l'âge de 12 ans.

Par conséquent, une tolérance peut être acquise pour le lait, l'œuf et dans environ 20 % des cas pour l'arachide. La tolérance augmente avec le temps ; elle est rarement observée après cinq–sept ans et pratiquement jamais après l'âge de 12 ans.

3.2.2.2. Tolérance et qualité du régime. En 1999, les experts de la section pédiatrique de l'EAACI et de la Société européenne de gastroentérologie pédiatrique [64] recommandaient l'exclusion totale de l'allergène protéique en cause dans le traitement de l'AA, en particulier pour le lait de vache. Toutefois, les données actuelles ne permettent pas de conclure sur l'influence de la qualité du régime quant à l'acquisition ultérieure d'une tolérance.

3.2.2.3. Tolérance et nature des symptômes. D'après Sampson et Scanlon [58] et Boyano-Martinez et al. [32], les enfants ayant des symptômes exclusivement cutanés après ingestion d'œuf acquièrent plus souvent une tolérance par comparaison aux enfants ayant eu d'autres manifestations. Concernant le lait de vache, Vanto et al. [30] observent que les enfants qui ont présenté des manifestations retardées au lait (après deux heures) ont acquis une tolérance plus souvent et plus rapidement que les enfants ayant présenté des manifestations immédiates. D'après Saarinen et al. [31], une urticaire comme symptôme de l'allergie au lait et comme symptôme au cours du premier TPO représente un facteur prédictif de persistance de l'allergie au lait de vache à deux ans. Pour le lait de vache et l'œuf de poule, la présence de symptômes respiratoires sont associés à une évolution moins favorable [32,65]. Il n'est pas rapporté de corrélation entre le type de symptômes et l'évolution pour l'arachide [61].

3.2.2.4. Valeur seuil des prick-tests et des IgE spécifiques. La détermination d'une corrélation entre la taille du prick-test et/ou le taux d'IgE spécifiques et la probabilité de tolérance [32, 43,59] montre des seuils qui varient en fonction de l'âge des enfants et la nature de la réaction clinique initiale.

Concernant l'arachide, l'étude cas témoin de Hourihane et al. [61] (15 enfants devenus tolérants versus 15 enfants restés allergiques), fait ressortir la taille du prick-test à l'arachide comme élément déterminant dans l'évolution, aucun des enfants devenus tolérants n'ayant de prick-test supérieur à 5 mm. En revanche, le taux d'IgE spécifiques des enfants restés allergiques n'est pas significativement différent de celui des enfants devenus tolérants [61]. Dans la série de Perry et al. [59] (173 TPO ouverts, enfants atopiques, taux d'IgE spécifiques aux environs de 25 % du seuil établi par Sampson) le TPO est négatif chez 59 % des enfants. Le TPO a toujours été positif chez les enfants qui avaient un taux d'IgE spécifiques supérieur à 5 kUI/l et une histoire clinique initiale évocatrice (*effectif non précisé*). Skolnick et al. [34] (85 enfants, nature de la réaction clinique initiale non précisée) rapportent un TPO négatif chez 61 % des enfants ayant un taux d'IgE spécifiques inférieur à 5 kUI/l versus 56 % des enfants ayant un taux d'IgE spécifiques inférieur à 20 kUI/l.

Concernant le lait de vache, Vanto et al. [30], ont suivi 162 enfants jusqu'à quatre ans. Un diamètre du prick-test au lait de vache inférieur à 5 mm et/ou des IgE spécifiques inférieures à 2 kUI/l identifient plus de 80 % des enfants qui deviennent tolérants. Les enfants ayant des IgE spécifiques négatives au moment du diagnostic acquièrent plus souvent (96 versus 63 % à quatre ans) et plus rapidement (64 versus 31 % à un an) une tolérance en comparaison avec les enfants ayant un dosage d'IgE spécifiques positif. Saarinen et al. [31] ont observé des résultats similaires. Pour Garcia-Ara et al. [60], chez 66 enfants ayant présenté des manifestations IgE dépendantes, le taux d'IgE spécifiques prédictif d'un TPO positif varie avec l'âge : 1,5 kUI/l à 13–18 mois, 6 kUI/l à 19–24 mois et 14 kUI/l à 24–36 mois. À ces valeurs, le TPO est positif avec une valeur prédictive positive supérieure à 90 %.

Concernant l'œuf de poule, Boyano-Martinez et al. [32] ont rapporté qu'une taille du prick-test inférieure à 6 mm au diagnostic initial, à un âge moyen de 16 mois, était associée à une acquisition de la tolérance (ce résultat était observé chez 21 % des enfants restant allergiques versus 61 % des enfants devenus tolérants, après 48 mois). Après trois ans d'éviction, 74 % des enfants qui ont initialement des IgE spécifiques supérieures à 1,98 kUI/l sont toujours allergiques, contre 23 % des enfants si les IgE spécifiques sont inférieures à 1,98 kUI/l. Pour Perry et al. [59], avec des IgE spécifiques à l'œuf inférieures ou égales à 2 kUI/l, quelle que soit l'histoire clinique initiale, 60 % des TPO sont négatifs (*âge médian : 5,6 ans*).

L'étude des modifications des valeurs des IgE spécifiques dans le temps par Niggemann et al. [66] a montré que la médiane des IgE spécifiques pour le lait, l'œuf et la farine de blé ne diminue pas de façon significative avec le temps et ne permet pas de distinguer les enfants devenus tolérants des autres. À titre individuel, Shek et al. ont rapporté que la probabilité de devenir tolérant semble augmenter avec l'importance et la rapidité de la diminution des IgE spécifiques [67]. Toutefois, les critères de sélection des patients et de positivité des TPO ne sont pas précisés dans cette étude [67]. Chez 64 patients porteurs de DA devenus tolérants au lait de vache après avoir eu des manifestations IgE dépendantes, Sicherer et Sampson [68] ont observé que les taux d'IgE spécifiques pour le lait et la caséine mesurés chez des enfants allergiques de plus de neuf ans étaient significativement plus élevés que ceux mesurés chez les enfants de moins de trois ans. De plus, les taux d'IgE spécifiques dirigées contre les différentes fractions protéiques du lait de vache tendent à diminuer lorsque la tolérance est acquise sans que la différence entre les taux mesurés avant et après acquisition de la tolérance ne soit significative sauf pour les protéines du lactosérum. La médiane du taux initial d'IgE spécifiques du lait de vache des patients devenus tolérants est de 1,3 kUI/l, soit une valeur inférieure au taux rapporté par Sampson et Ho [2] dans une population d'âge médian 5,2 ans.

3.2.2.5. Intérêt de l'étude des épitopes. Un dosage des épitopes reconnus par les IgE spécifiques des patients a été réalisée pour le lait [69,70] et l'arachide [71–74]. Pour le lait, les enfants

ayant une forme persistante d'allergie IgE dépendante reconnaissent deux régions de l'alphacaseïne, trois régions de la bêtacaseïne et six de la kappacaseïne, régions non reconnues par les enfants devenus tolérants. Pour l'arachide, 93 % des enfants allergiques reconnaissent au moins un épitope parmi cinq dits prédictifs (trois épitopes sur Arah2 et deux épitopes sur Arah1). Toutefois, le dosage des épitopes n'est pas accessible en pratique courante.

Par conséquent, les seuils des prick-tests et/ou des taux d'IgE spécifiques retenus comme significatifs de l'acquisition d'une tolérance orale secondaire varient en fonction de l'aliment, de l'âge des enfants et de la nature de la réaction clinique initiale. L'indication d'un TPO dans l'objectif d'évaluer la tolérance à un aliment doit tenir compte de l'âge (actuel et lors de la réaction initiale) de l'enfant, de la nature des symptômes, de l'évolution du taux d'IgE spécifiques et des pathologies associées. Elle justifie un avis spécialisé.

4. Indications des TPO pour les autres allergènes

4.1. Soja

Les prick-tests et les IgE spécifiques au soja ont une faible sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative [2, 42]. Les *atopy patch tests* au lait de soja auraient une valeur prédictive négative de 95 % dans une série de 25 patients [14]. Dans les études de Sampson et Ho [2] et Sampson [42], le diagnostic d'allergie au soja est porté par la réalisation d'un TPO respectivement dans 93 et 84 % des cas.

La tolérance au soja est estimée acquise dans 50 % des cas, après un à deux ans de régime d'éviction chez les enfants porteurs de DA [58]. Perry et al. [59] n'ont pas pu déterminer un taux d'IgE spécifiques ayant une valeur prédictive positive de 95 % d'un TPO négatif.

4.2. Farine de blé

D'après Sampson et Ho [2] et Bock et Atkins [1], les prick-tests farine de blé utilisant les extraits commerciaux ont une bonne sensibilité et valeur prédictive négative. En revanche, la spécificité et la valeur prédictive positive sont médiocres. Le rôle d'éventuelles réactivités croisées avec les autres céréales et les pollens de graminées est avancé.

Les explorations allergologiques chez les patients suspects d'une allergie à la farine de blé pourraient comporter l'étude de la sensibilisation (prick-test et dosage des IgE spécifiques) pour l'ensemble des fractions protéiques de la farine de blé [75,76]. Les prick-tests à la gliadine [77] auraient une spécificité de 100 % et une sensibilité de 91,6 % dans une étude de 12 enfants ayant une DA exacerbée par le blé. Les IgE spécifiques de la farine de blé ont de faibles sensibilité, spécificité et valeurs prédictives [42]. Selon Varjonen et al. [77], la présence d'IgE spécifiques du gluten aurait une spécificité de 100 %. Pour Roehr et al. [14], les *atopy patch tests* à la farine de blé native ont une valeur prédictive positive de 94 %. Cette valeur est plus faible (63 %) dans l'étude de Majamaa et al. [78].

Enfin, pour Sampson [42], le diagnostic d'allergie à la farine de blé est fondé sur le TPO dans 90 % des cas.

Une tolérance peut être acquise [58,59], mais Perry et al. [59] n'ont pas pu déterminer de taux d'IgE spécifiques prédictif d'une tolérance.

4.3. Poisson

Une seule étude portant sur le TPO est disponible [2]. Un taux d'IgE spécifiques supérieur à 20 kUI/l a une valeur prédictive positive supérieure à 95 % dans une population d'enfants porteurs de DA d'âge médian 5,2 ans. Dans le cas de consommation de poisson cru ou mal cuit, une réaction allergique à *Anisakis simplex* doit être suspectée [79]. Les réactions croisées entre les différentes espèces de poisson sont variables [80]. Globalement, 40 % des enfants allergiques au poisson sont allergiques à une seule espèce de poisson, et peuvent consommer par conséquent les autres poissons. Les analyses immunologiques différencient les poissons à chair blanche et à chair brune [81].

Il n'existe pas d'études sur la corrélation entre tests allergologiques et acquisition de la tolérance. Toutefois, celle-ci semble rare [3,82].

4.4. Moutarde

Trois études comportant chacune environ 30 patients ont montré que seulement 23 à 58 % des sensibilisations à la moutarde s'accompagnaient d'un TPO positif [83–85]. Le TPO est d'autant plus souvent négatif que la sensibilisation a été découverte lors d'un bilan de dermatite atopique [84]. Des réactions croisées avec des pollens sont possibles, surtout chez l'adulte (armoise) [83]. En présence d'une histoire d'allure immédiate convaincante, un prick-test réalisé avec un extrait commercial de diamètre supérieur à 8 mm aurait une sensibilité de 50 % et une spécificité de 90 % [83]. Un prick-test réalisé à l'aide de graine de *Brassica nigra* serait significativement différent chez les patients allergiques et chez les patients sensibilisés (diamètre de 9 mm *versus* 5 à 6 mm) contrairement aux prick-tests réalisés à l'aide d'extraits commerciaux [84,85]. Dans la série de Morisset et al. [84] le taux d'IgE spécifiques mesuré chez les patients allergiques n'est pas significativement différent de celui mesuré chez les patients sensibilisés. Rancé et al. [85] associent un taux de 19,8 kUI/l à une valeur prédictive positive de 80 % (36 patients, âge moyen : 5,5 ans, prévalence AA : 42 %). Des manifestations d'anaphylaxie à l'effort ont été décrites [83]. Nous ne disposons pas de données publiées sur l'acquisition de la tolérance. Toutefois, celle-ci paraît possible.

4.5. Sésame

En cas de négativité des prick-tests utilisant les extraits commerciaux, il convient de tester un mélange de graines de sésame en raison d'un nombre élevé d'allergènes majeurs et de variétés de sésame [86,87]. La sensibilité du dosage des IgE spécifiques est médiocre et la spécificité non évaluée. Certains

patients présentent une réaction grave avec un bilan négatif (prick-test et dosage des IgE spécifiques). Les réactions cliniques lors d'expositions secondaires semblent plus graves que celle observée lors de l'accident initial. Des réactions graves à type de choc anaphylactique ont été observées après ingestion d'huile de sésame, avec une allergie confirmée par TPO [24]. Une tolérance peut être acquise [87].

4.6. Conclusion

Aucune valeur seuil ne peut être retenue comme suffisante pour affirmer ou ne pas retenir le diagnostic d'allergie alimentaire ou l'acquisition secondaire d'une tolérance pour les autres aliments (soja, farine de blé, poisson, moutarde, sésame). Pour ces allergènes, la réalisation d'un TPO est nécessaire pour affirmer le diagnostic ou évaluer la tolérance. L'indication d'un TPO doit tenir compte d'un ensemble de facteurs : âge de l'enfant et âge lors de la réaction initiale, nature des symptômes, valeur nutritionnelle de l'allergène, évolution du taux d'IgE spécifiques, pathologies associées... Compte tenu de la description de réactions graves et de manifestations cliniques atypiques, l'indication d'un TPO justifie une consultation spécialisée.

5. TPO et risques de réactions graves, contre-indications

Une sélection adéquate des indications du TPO limite le risque de réaction grave. La taille de l'induration du prick-test et le taux des IgE spécifiques ne sont pas prédictifs de la gravité de la réaction clinique ou de la dose minimale déclenchante.

Les contre-indications du TPO sont les suivantes :

- âge inférieur à six mois ;
- maladie chronique en poussée ;
- asthme non contrôlé ;
- réaction anaphylactique récente à un aliment avec tests allergologiques concordants ;
- réalisation d'un TPO à un fruit ou un légume responsable d'un syndrome oral avec allergie pollinique associée pendant la saison de pollinisation de ce pollen (risque de réaction sévère) ;
- contre-indication relative : traitement pouvant masquer ou retarder les réactions cliniques, ou interférer avec le traitement de ces réactions (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêtabloquants) ;
- Consentement non obtenu.

Références

- [1] Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr* 1990;117:561–7.
- [2] Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:444–51.
- [3] Rance F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy* 2005;35:167–72.
- [4] Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:805–19.
- [5] Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, Baumann U, Constien A, Tetau D, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:817–24.
- [6] Burks AW, Mallory SB, Williams LW, Shirrell MA. Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1988;113: 447–51.
- [7] Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985;107:669–75.
- [8] Roberts G, Lack G. Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1291–6.
- [9] Burks AW, James JM, Hiegel A, Wilson G, Wheeler JG, Jones SM, et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1998;132: 132–6.
- [10] Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:91–6.
- [11] Egger M, Mutschlechner S, Wopfner N, Gadermaier G, Briza P, Ferreira F. Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view. *Allergy* 2006;61:461–76.
- [12] Mari A. IgE to cross-reactive carbohydrate determinants: analysis of the distribution and appraisal of the in vivo and in vitro reactivity. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129:286–95.
- [13] Isolaure E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:9–15.
- [14] Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:548–53.
- [15] Stromberg L. Diagnostic accuracy of the atopy patch test and the skin-prick test for the diagnosis of food allergy in young children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Acta Paediatr* 2002;91:1044–9.
- [16] Kalach N, Soulaire P, de Boissieu D, Dupont C. A pilot study of the usefulness and safety of a ready-to-use atopy patch test (Diallertest) versus a comparator (Finn Chamber) during cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1321–6.
- [17] Rance F. What is the optimal occlusion time for the atopy patch test in the diagnosis of food allergies in children with atopic dermatitis? *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:93–6.
- [18] De Boissieu D, Wagué JC, Dupont C. The atopy patch tests for detection of cow's milk allergy with digestive symptoms. *J Pediatr* 2003;142: 203–5.
- [19] Heine RG. Proposal for a standardized interpretation of the atopy patch test in children with atopic dermatitis and suspected food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:213–7.
- [20] Turjanmaa K, Darsow U, Rancé F, Niggemann B. Present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006 (in press).
- [21] Rance F, Dutau G. Labial food challenge in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:41–4.
- [22] Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods—position paper from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690–7.
- [23] Host A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vazquez C, Dreborg S, Eigenmann PA, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003;58:559–69.
- [24] Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Guenard L, Beaudouin E, Flabbee J, et al. Thresholds of clinical reactivity to milk, egg, peanut and sesame in immunoglobulin E-dependent allergies: evaluation by double-blind or single-blind placebo-controlled oral challenges. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1046–51.
- [25] Bindslev-Jensen C, Briggs D, Osterballe M. Can we determine a threshold level for allergenic foods by statistical analysis of published data in the literature? *Allergy* 2002;57:741–6.

- [26] Flinterman AE, Pasmans SG, Hoekstra MO, Meijer Y, van Hoffen E, Knol EF, et al. Determination of no-observed-adverse-effect levels and eliciting doses in a representative group of peanut-sensitized children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:448–54.
- [27] Hourihane JO, Grimshaw KE, Lewis SA, Briggs RA, Trewin JB, King RM, et al. Does severity of low-dose, double-blind, placebo-controlled food challenges reflect severity of allergic reactions to peanut in the community? *Clin Exp Allergy* 2005;35:1227–33.
- [28] van Odijk J, Ahlstedt S, Bengtsson U, Borres MP, Hulthen L. Double-blind placebo-controlled challenges for peanut allergy: the efficiency of blinding procedures and the allergenic activity of peanut availability in the recipes. *Allergy* 2005;60:602–5.
- [29] Grimshaw KE, King RM, Nordlee JA, Hefle SL, Warner JO, Hourihane JO. Presentation of allergen in different food preparations affects the nature of the allergic reaction—a case series. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1581–5.
- [30] Vanto T, Hellepola S, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Korpela R, et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr* 2004;144:218–22.
- [31] Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:869–75.
- [32] Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Martin-Esteban M, Boyano-Martinez T, Munoz FM, et al. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:304–9.
- [33] Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, Burks AW, Wood RA. The natural progression of peanut allergy: resolution and the possibility of recurrence. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:183–9.
- [34] Skolnick H, Conover-Walker M, Koerner C, Sampson H, Burks W, Wood R. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:367–74.
- [35] Fleischer DM, Conover-Walker MK, Matsui EC, Wood RA. The natural history of tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1087–93.
- [36] Rance F, Abbal M, Lauwers-Cances V. Improved screening for peanut allergy by the combined use of skin prick tests and specific IgE assays. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:1027–33.
- [37] Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1220–6.
- [38] Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:435–41.
- [39] Clark AT, Ewan PW. Interpretation of tests for nut allergy in one thousand patients, in relation to allergy or tolerance. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1041–5.
- [40] Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz F, Reche-Frutos M, Martin-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:185–90.
- [41] Rance F, Juchet A, Bremont F, Dutau G. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy* 1997;52:1031–5.
- [42] Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891–6.
- [43] Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35:268–73.
- [44] Rancé F, Fargeot-Espaliat A, Rittie J, Micheau P, Morelle K, Abbal M. Valeur diagnostique du dosage des IgE spécifiques dirigées contre le blanc d'œuf et le jaune d'œuf dans le diagnostic de l'allergie alimentaire à l'œuf de poule chez l'enfant. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43:369–72.
- [45] Boyano Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Munoz FM, Garcia Sanchez G, Esteban MM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1464–9.
- [46] Osterballe M, Bindslev-Jensen C. Threshold levels in food challenge and specific IgE in patients with egg allergy: is there a relationship? *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:196–201.
- [47] Société française de dermatologie. Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant. Texte court. *Ann Dermatol Venerol* 2005;132:81–91.
- [48] Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998;133:214–9.
- [49] Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:149–56.
- [50] Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:11–28.
- [51] Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:363–8.
- [52] Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003;98:777–82.
- [53] Kagan R, Hayami D, Joseph L, St Pierre Y, Clarke AE. The predictive value of a positive prick skin test to peanut in atopic, peanut-naïve children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:640–5.
- [54] Monti G, Muratore MC, Peltran A, Bonfante G, Silvestro L, Oggero R, et al. High incidence of adverse reactions to egg challenge on first known exposure in young atopic dermatitis children: predictive value of skin prick test and radioallergosorbent test to egg proteins. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1515–9.
- [55] Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:881–90.
- [56] Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA. Cross-allergenicity in the legume botanical family in children with food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:435–40.
- [57] Clark AT, Ewan PW. The development and progression of allergy to multiple nuts at different ages. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:507–11.
- [58] Sampson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 1989;115:23–7.
- [59] Perry T, Matsui E, Kay C-W, Wood R. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:144–9.
- [60] Garcia-Ara MC, Boyano-Martinez MT, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz MF, Martin-Esteban M. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy* 2004;34:866–70.
- [61] Hourihane JO, Roberts SA, Warner JO. Resolution of peanut allergy: case-control study. *BMJ* 1998;316:1271–5.
- [62] Vander LT, Liu A, Stefanski K, Blacker B, Bock S. The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific IgE. *J Pediatr* 2000;137:749–55.
- [63] Thong B, Hourihane J. Monitoring of IgE-mediated food allergy in childhood. *Acta Paediatr* 2004;93:759–64.
- [64] Host A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child* 1999;81:80–4.
- [65] Host A, Samuelsson EG. Allergic reactions to raw, pasteurized, and homogenized/pasteurized cow milk: a comparison. A double-blind placebo-controlled study in milk allergic children. *Allergy* 1988;43:113–8.
- [66] Niggemann B, Celik-Bilgili S, Ziegert M, Reibel S, Sommerfeld C, Wahn U. Specific IgE levels do not indicate persistence or transience of food allergy in children with atopic dermatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14:98–103.
- [67] Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:387–91.

- [68] Sicherer SH, Sampson HA. Cow's milk protein-specific IgE concentrations in two age groups of milk-allergic children and in children achieving clinical tolerance. *Clin Exp Allergy* 1999;29:507–12.
- [69] Jarvinen KM, Beyer K, Vila L, Chatchatee P, Busse PJ, Sampson HA. B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:293–7.
- [70] Chatchatee P, Jarvinen KM, Bardina L, Vila L, Beyer K, Sampson HA. Identification of IgE and IgG binding epitopes on beta- and kappa-casein in cow's milk allergic patients. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1256–62.
- [71] Busse PJ, Nowak-Wegrzyn AH, Noone SA, Sampson HA, Sicherer SH. Recurrent peanut allergy. *N Engl J Med* 2002;347:1535–6.
- [72] Beyer K, Morrow E, Li XM, Bardina L, Bannon GA, Burks AW, et al. Effects of cooking methods on peanut allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:1077–81.
- [73] Burks AW, Williams LW, Connaughton C, Cockrell G, O'Brien TJ, Helm RM. Identification and characterization of a second major peanut allergen, Arah2, with use of the sera of patients with atopic dermatitis and positive peanut challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:962–9.
- [74] Shreffler WG, Beyer K, Chu TH, Burks AW, Sampson HA. Microarray immunoassay: association of clinical history, in vitro IgE function, and heterogeneity of allergenic peanut epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:776–82.
- [75] Battais F, Denery-Papini S, Monneret-Vautrin D, Leduc V. L'allergie à la farine de blé : un outil diagnostic complet pour une allergie complexe. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2005;45:276.
- [76] Beaumont PLV, Battais F, Guerin L. Allergie à un isolat de blé contenu dans les pâtes alimentaires. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2005;45:212–4.
- [77] Varjonen E, Vainio E, Kalimo K. Antigliadin IgE—indicator of wheat allergy in atopic dermatitis. *Allergy* 2000;55:386–91.
- [78] Majamaa H, Moisiö P, Holm K, Turjanmaa K. Wheat allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy* 1999;54:851–6.
- [79] Valls A, Pascual C, Martin-Esteban M. Allergie à Anisakis. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2005;45:108–13.
- [80] Van Do T, Elsayed S, Florvaag E, Hordvik I, Endresen C. Allergy to fish parvalbumins: studies on the cross-reactivity of allergens from 9 commonly consumed fish. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1314–20.
- [81] Kobayashi A, Tanaka H, Hamada Y, Ishizaki S, Nagashima Y, Shiomi K. Comparison of allergenicity and allergens between fish white and dark muscles. *Allergy* 2006;61:357–63.
- [82] Wood RA. The natural history of food allergy. *Pediatrics* 2003;111:1631–7.
- [83] Figueroa J, Blanco C, Dumperiez AG, Almeida L, Ortega N, Castillo R, et al. Mustard allergy confirmed by double-blind placebo-controlled food challenges: clinical features and cross-reactivity with mugwort pollen and plant-derived foods. *Allergy* 2005;60:48–55.
- [84] Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Maadi F, Fremont S, Guenard L, Croizier A, et al. Prospective study of mustard allergy: first study with double-blind placebo-controlled food challenge trials (24 cases). *Allergy* 2003;58:295–9.
- [85] Rance F, Dutau G, Abbal M. Mustard allergy in children. *Allergy* 2000;55:496–500.
- [86] Agne P, Rancé F, Bidat E. Allergie au sésame. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43:507–16.
- [87] Agne PS, Bidat E, Rance F, Paty E. Sesame seed allergy in children. *Allerg Immunol (Paris)* 2004;36:300–5.