

Recommandations pour la pratique clinique

Test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant.
Quand, pour qui et comment ? Interprétation ☆

Oral food challenge in children: who, when, and how? Interpretation

J.-L. Fauquert^{a,*}, A. Deschildre^b, D. Sabouraud^c, F. Rancé^d

^a Unité d'allergologie de l'enfant, hôtel Dieu, CHRU, 63058 Clermont-Ferrand cedex 01, France

^b Allergologie et pneumologie pédiatriques, clinique de pédiatrie, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU de Lille, France

^c Service de pédiatrie, hôpital américain, 47, rue Cognacq-Jay, 51100 Reims, France

^d Allergologie et pneumologie pédiatriques, hôpital des enfants, CHRU de Toulouse, France

Disponible sur internet le 26 septembre 2006

Résumé

L'interprétation d'un test de provocation orale (TPO) à un aliment doit être rigoureuse afin de confirmer l'existence ou la persistance de l'allergie, son absence ou l'acquisition d'une tolérance. On différencie les signes objectifs et subjectifs. Les manifestations cutanées ou digestives sont principalement décrites. Elles sont plus rarement respiratoires ou générales. Les manifestations retardées doivent aussi être prises en compte. Dans certains cas, il n'est pas possible de conclure. Un TPO en double insu négatif doit toujours être confirmé en ouvert.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Oral food challenges (OFC) have to be carefully interpreted. OFC prove the food allergy or persistent food allergy. OFC prove also the absence or the cure of food allergy. Objective and subjective signs are distinguished. Cutaneous and gastrointestinal symptoms are more frequent than respiratory or systemic symptoms. Delayed reactions, isolated or associated, have to be taken into account. In some cases, the OFC cannot be interpreted. Negative double-blind placebo-controlled food challenge must be confirmed by an open manner.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Tests de provocation par voie orale ; Allergie alimentaire ; Enfant ; Interprétation

Keywords : Oral food challenge; Food allergy; Child; Interpretation

Le but du TPO étant d'évaluer le lien entre l'ingestion d'un aliment et la survenue de symptômes, son interprétation doit être rigoureuse et précise et peut se résumer en trois cas de figure :

- réaction au TPO confirmant l'existence ou la persistance d'une allergie ;
- absence de réaction permettant d'infirmer l'allergie, ou d'établir l'acquisition d'une tolérance ;
- TPO ne permettant pas une interprétation définitive.

La pratique et la surveillance du TPO doivent répondre à des consignes strictes. En particulier, il ne faut pas négliger les premiers signes, qui peuvent être précurseurs d'une réaction plus sérieuse, ainsi que les manifestations tardives. Il faut donc souligner l'importance des consignes de surveillance, et de l'expérience de l'équipe médicale. Les symptômes observés sont définis selon le délai de survenue par rapport à la dernière prise, le site, et le type de manifestation ainsi que le caractère objectif ou subjectif. Ces points seront successivement abordés, et analysés en regard des données de la littérature. Il faut dans le domaine de l'interprétation souligner l'importance de l'analyse des caractéristiques des populations étudiées (anamnèse, critères de sélection pour la réalisation du TPO, aliment testé, délai de surveillance notamment) et du type de TPO, ouvert ou en double insu (TPODA).

☆ La première partie a été publiée dans le volume 46/6 octobre 2006.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jlfauquert@chu-clermontferrand.fr (J.-L. Fauquert).

1. Description générale

Le délai a été défini comme le temps entre la dernière prise et l'apparition des symptômes. Il est possible de distinguer les réactions immédiates des réactions non immédiates, qui répondent à des mécanismes immunologiques différents ou complémentaires [1,2]. Les réactions immédiates surviennent habituellement dans un délai de deux heures, plus rarement de quatre heures. Dans 10 à 20 % des cas, des symptômes apparaissent au-delà de ce délai, c'est-à-dire dans les heures, les jours, ou les semaines qui suivent le TPO. Elles peuvent être isolées ou associées à des manifestations immédiates. Dans ce dernier cas on parle de réaction combinée [3–9]. Le délai de réaction ne peut pas être prédit par l'anamnèse ; ainsi des patients aux antécédents de manifestation clinique évoquant un processus d'hypersensibilité retardée peuvent déclencher une réaction immédiate ou combinée. C'est notamment le cas chez les patients présentant une dermatite atopique [6]. Certains aliments, comme le blé, sont volontiers associés aux réactions retardées chez l'enfant [4,10], d'autres comme l'arachide aux réactions immédiates [11,12]. Enfin, certaines réactions immédiates ou retardées n'apparaissent que lorsque l'aliment a été réintroduit au moins deux jours de suite dans l'alimentation [4,13,14].

Les données de la littérature concernant les réactions provoquées par les TPO ont évolué. Dans les premières publications, les réactions rapportées correspondaient essentiellement à des réactions immédiates survenues pendant une phase d'observation brève. Les réactions plus tardives, déjà décrites en 1986 par Bock chez les patients âgés de moins de trois ans (10/220 TPODA, diarrhée survenue au-delà de quatre heures) [7], ont été confirmées par des travaux plus récents sur les liens entre allergie alimentaire et dermatite atopique ou certaines affections digestives [14]. Ces réactions tardives sont isolées ou associées à des manifestations immédiates. Perry et al. ne relèvent aucune réaction retardée au cours de 253 TPO en ouvert [15]. Niggemann et al. ont analysé rétrospectivement les résultats de 387 TPODA (œuf, lait de vache, blé et soja) effectués chez 107 enfants âgés de quatre mois à 12 ans, atteints de dermatite atopique, dont la surveillance a été prolongée pendant 48 heures au décours du TPO : 25 % des tests positifs s'exprimaient par une réaction tardive, alors que 70 % d'entre eux se traduisaient par une réaction immédiate et 5 % d'entre eux par une réaction combinée [16]. Breuer et al. ont rapporté rétrospectivement les résultats de 106 TPODA aux quatre mêmes aliments, effectués chez 64 enfants âgés d'un à dix ans, atteints de dermatite atopique : les tests positifs se traduisaient par une réaction dans les six heures suivant le test dans 43 % des cas (16 % entre deux et six heures), une exacerbation isolée et tardive de l'eczéma dans 12 %, et une exacerbation tardive de l'eczéma succédant à une réaction immédiate (réaction combinée) dans 45 % des cas. Au total, les réactions immédiates concernaient 88 % des 49 TPO positifs [4]. Celik-Bilgili et al. ont décrit les résultats de 992 TPODA ou ouvert pour le lait, l'œuf, le soja, ou le blé réalisés chez 501 enfants (âge moyen de 13 mois). Parmi les 445 TPO positifs, ils ont retenu une réaction immédiate dans 67 % des cas, une réaction retardée

dans 14 % et une réaction combinée dans 19 % des cas [17]. Enfin, nous ne disposons pas de données concernant les signes digestifs isolés.

Par conséquent, si les manifestations immédiates sont les plus fréquentes, il faut aussi rechercher des symptômes survenant dans les jours ou les semaines suivant un TPO, notamment chez les patients aux antécédents de dermatite atopique ou de manifestations digestives chroniques rattachées à une allergie alimentaire.

2. Description des symptômes

Les symptômes les plus fréquents sont cutanéomuqueux, digestifs, et respiratoires, repris dans le Tableau 1 [7,18–20]. On décrit pour chaque site des manifestations objectives et subjectives, ces dernières devant faire l'objet d'une analyse spécifique [21,22]. Les réactions multiviscérales sont fréquentes [17, 23,24]. Elles représentent environ 30 % des réactions observées au cours d'un TPO. L'association la plus courante est un signe cutané et un autre signe (digestif et/ou respiratoire).

Les manifestations sont le plus souvent légères à modérées [25]. Des manifestations sévères, c'est-à-dire respiratoires (œdème laryngé, crise d'asthme), ou générales (anaphylaxie) sont possibles. Leur fréquence dépend des séries : absentes pour Sampson [26], sévères dès la première dose (< 500 mg) pour 11 % des TPODA pour Sicherer et al. [27], décrites par Rancé et al. (crise d'asthme : 12,4 %, œdème laryngé : 1,1 %, et choc anaphylactique : 4,4 %) [12], Celik-Bilgili et al. (2,5 % des réactions immédiates) [17], et Roberts et Lack (10,2 % des réactions justifiant un traitement par bêta-2-mimétiques et/ou adrénaline) [11]. Si les réactions sévères peuvent survenir avec tous les aliments, elles sont plus fréquemment décrites avec certains aliments comme l'arachide, les fruits à coque [3,28–31], et le sésame [32,33].

2.1. Signes cutanés

Ils sont les plus fréquents, que la population testée soit atteinte ou non de dermatite atopique [4,17,25–27,34]. Ils sont isolés ou associés à d'autres symptômes. Il s'agit surtout de rash diffus érythémateux maculeux ou morbilliformes survenant parfois sur un fond de dermatite atopique. Les urticaires et angio-œdèmes sont également fréquents. Ils doivent être quantifiés en pourcentage de la surface cutanée atteinte. Le caractère rapidement extensif, et l'existence de symptômes associés constituent des signes de gravité. Les exacerbations d'eczéma sont considérées comme significatives si le SCORAD augmente d'au moins dix points [4,35,36].

Le prurit isolé est classiquement considéré comme un signe subjectif. Il doit être considéré comme un signe objectif lorsqu'il est généralisé, ou lorsqu'il concerne certains territoires comme les paumes de main et/ou les plantes de pied ; le prurit peut alors être annonciateur d'une réaction plus grave, voire anaphylactique.

Tableau 1
Classification des signes observés au cours d'un TPO

Signes	Signes subjectifs	Signes objectifs
Dermatologiques	Prurit isolé	Généralisé Palmoplantaire Érythème Rash maculopapuleux Urticaire Angio-œdème Eczéma
Digestifs	Prurit isolé : labial, oral, vélopalatin, pharyngé Dysphagie Douleurs abdominales isolées Nausées	Syndrome oral d'allergie Énanthème Œdème de la luette Répétées ou associées Vomissements Diarrhée
Respiratoires		Rhinite ; éternuements répétés ; obstruction nasale ; rhinorrhée aqueuse Rhinoconjonctivite Modification de la voix Dyspnée laryngée, stridor Toux, sifflements, dyspnée, crise d'asthme Diminution du VEMS > 15 % Diminution du DEP > 20 %
Généraux	Fatigabilité Troubles du comportement Prostration Céphalées Appréhension, refus de prendre la dose suivante	Pâleur anormale Accélération du pouls > 20 % Diminution de la TA > 20 mmHg Diminution de la SaO ₂ Malaise Choc anaphylactique

2.2. Signes digestifs

Ils sont également fréquents : douleurs abdominales, nausées, vomissements itératifs, diarrhée. Il peut aussi s'agir d'un syndrome oral d'allergie (prurit vélo palatin, œdème des lèvres et dysphagie), d'autres signes oraux (énanthème, œdème endobuccal), voire des signes d'une malabsorption digestive observés à distance du TPO (diarrhée chronique).

Les douleurs abdominales peuvent être un signe précurseur d'autres manifestations. Il faut interpréter les douleurs abdominales comme un signe objectif lorsqu'elles se répètent, s'associent à d'autres manifestations — digestives ou non —, ou surviennent chez le jeune enfant (âgé de moins de quatre à cinq ans) [20,37]. Les nausées précèdent habituellement les vomissements qui constituent le principal signe objectif. La diarrhée peut survenir rapidement ou avec un délai ; il peut s'agir d'une diarrhée aiguë (entéropathie aux protéines) ou chronique (gastroentéropathie à éosinophiles) [3,38].

Les symptômes oraux concernent d'après Perry et al. 26 % des TPO positifs [15]. Isolé, le prurit labial, oral, palatin, ou pharyngé doit être interprété en fonction de son intensité, et de l'aliment testé. En effet, certains aliments comme la pomme peuvent entraîner un prurit sans aucun autre signe. Pour d'autres comme l'arachide, le prurit peut être annonciateur d'autres manifestations si le test est poursuivi. L'examen local est essentiel : un énanthème ou un œdème de la luette constaté par rapport à l'examen initial sont des signes objectifs [20].

À distance du TPO et après réintroduction de l'aliment, d'autres symptômes objectifs — diarrhée chronique, douleurs

abdominales, vomissements itératifs, signes évocateurs d'un reflux gastro-œsophagien — peuvent être liés à une allergie alimentaire [3,38].

2.3. Signes respiratoires

Il s'agit de signes objectifs (Tableau 1). Ils peuvent concerner les voies respiratoires supérieures : prurit nasal ou éternuements, obstruction nasale, rhinorrhée aqueuse, signes auxquels peuvent s'associer la conjonctivite ou le prurit oculaire. L'atteinte laryngée peut s'exprimer par des troubles de la phonation, un stridor ou une dyspnée laryngée, survenant avec ou sans angio-œdème. L'atteinte des voies aériennes inférieures s'exprime par une toux, des sifflements, une dyspnée, ou une crise d'asthme. Il peut s'agir d'une modification des paramètres surveillés (chute d'au moins 20 % du débit expiratoire de pointe (DEP), chute d'au moins 15 % du volume expiré maximum seconde (VEMS), ou de la saturation en oxygène [39].

La crise d'asthme isolée est rare : 4 sur 245 TPO positifs dans la série de Bock et Atkins [23] et non observée par Celik-Belgili et al. sur 445 TPO positifs [67]. Morisset et al. ont rapporté que l'asthme ou une chute significative du VEMS est statistiquement plus fréquente avec le sésame (cinq des 12 TPO, 42 % des cas) qu'avec le lait de vache (10 %) ou l'œuf (12 %) [40]. Parmi les réactions au cours des TPO pour recherche de tolérance rapportés par Perry et al., les symptômes concernaient les voies respiratoires supérieures dans 26 % des cas, et les voies respiratoires inférieures dans 25 % des cas [15]. Lors de TPO effectués chez des enfants présentant une dermatite atopique, Roehr et al. n'ont relevé que trois manifes-

tations respiratoires parmi les 46 réactions immédiates décrites [24]. En revanche, Sicherer et al., déterminant la dose qui déclenche la réaction, ont observé des signes respiratoires dans 48 % des cas [27].

2.4. Réactions générales

Il s'agit notamment de l'anaphylaxie dont la définition est précisée dans le lexique. Toute réaction hémodynamique est un signe objectif et grave : pâleur, accélération significative du pouls (augmentation égale ou supérieure à 20 % de la valeur de base), chute de la pression artérielle systolique (supérieure à 20 mmHg) ou de la saturation en oxyhémoglobine (pas de critère défini avec précision) [41]. Ces réactions sont classiquement rares lors de la réalisation des TPO. Le suivi des règles de bonne pratique et en particulier le respect des contre indications, permet de limiter les réactions les plus sévères. Ainsi, en 1990, Bock et Atkins ont rapporté quatre situations ayant nécessité une injection d'adrénaline sur 1014 TPODA effectués [23].

Morisset et al., au cours de TPODA pour préciser les seuils réactogènes chez des enfants et des adultes, ont relevé des réactions cardiovasculaires (tachycardie, chute de la pression artérielle systolique) au cours de TPO au lait (un sur 59 TPO positifs), à l'œuf (trois sur 124 TPO positifs), à l'arachide (trois sur 103 TPO positifs) et au sésame (un sur 12 TPO positifs) [40]. En revanche, Perry et al. qui ont évalué la tolérance par un TPO ne rapportaient pas de réaction hémodynamique [15].

Il faut donc insister sur l'importance de l'expérience de l'équipe médicale qui gère la réalisation et la surveillance du TPO. Tous les signes doivent être colligés, sur une feuille de surveillance, en précisant le moment et la dose déclenchante. Cette dernière notion est importante. En effet, indépendamment de la nature de la réaction, une faible quantité déclenchante (moins de 100 mg) peut en soi constituer un critère de sévérité [40,42–44]. En outre, la possibilité de réactions au décours de la phase d'observation hospitalière justifie des consignes de surveillance précises délivrées au patient et au médecin traitant.

3. Critères de positivité d'un TPO

L'interprétation doit tenir compte de la méthode utilisée. Un seul critère objectif, même s'il s'agit d'un symptôme minime, est suffisant pour attester de la positivité d'un TPO [18–20,41, 45]. Un TPO est considéré comme négatif en l'absence de réaction, immédiate ou retardée. L'absence de réaction alors que le test n'a pas été réalisé dans son intégralité permet uniquement de conclure sur une dose et une forme de l'aliment tolérées.

La présence d'un signe subjectif (Tableau 1) justifie une procédure particulière. Plusieurs attitudes sont possibles en fonction de l'aliment, du contexte, de l'âge, du type de symptôme, du type de test (ouvert ou en aveugle) :

- reprise des ingestions après une phase de surveillance à la même dose ou à la dose antérieure, ou encore avec un placebo ;
- en cas de test ouvert, changement de technique pour passer en aveugle [18,45] ;
- en cas de test en aveugle, on peut proposer de répéter les TPO, en alternant les séquences placebo et aliment [21,22] ; cette attitude, dont la mise en œuvre est complexe, permet sur la répétition des tests de préciser si le TPO est positif ou négatif. Elle est plus particulièrement indiquée en cas de symptomatologie subjective.

4. Problèmes particuliers

4.1. Enfants âgés de moins de trois ans

Dans cette tranche d'âge, toute manifestation doit être considérée comme objective. Les douleurs abdominales, les modifications du comportement, le changement de teint et l'apparition d'une pâleur peuvent être considérés comme des signes objectifs [20]. Poursuivre le test expose au risque de manifestation plus sérieuse [40].

4.2. Manifestations tardives

Pour trancher quant à l'imputabilité de l'aliment testé dans la survenue de la réaction, il peut être utile de recourir à des tests répétés et de prescrire des TPODA. Cette proposition est d'autant plus indiquée que le ou les symptômes sont subjectifs.

4.3. Faux négatifs

Bock et Atkins ont décrit 12 enfants sur 480 qui ont présenté des signes au TPO ouvert suivant un TPODA négatif. La dernière dose administrée lors du TPODA était toutefois trop faible pour provoquer des symptômes chez sept d'entre eux [23]. Caffarelli et Petroccione ont rapporté cinq réactions immédiates survenues à domicile le lendemain d'un TPODA (lait ou œuf) [45]. L'indication du TPO était l'évaluation de la tolérance (deux enfants aux antécédents de manifestations allergiques immédiates et trois enfants aux antécédents de dermatite atopique). Pour ces cinq enfants la dose et la nature de l'aliment reçu le jour du TPO et à domicile étaient similaires. Par conséquent, la possibilité de faux négatifs après TPODA impose de pratiquer systématiquement une réintroduction ouverte de l'aliment suspecté avec la quantité susceptible d'être consommée au cours d'un repas normal par l'enfant. Ce test est pratiqué le lendemain du test en aveugle. Le lieu de sa réalisation, hôpital ou domicile, est à discuter au cas par cas.

Références

- [1] Sampson HA. Food allergy—accurately identifying clinical reactivity. *Allergy* 2005;60(Suppl 79):19–24.
- [2] Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832–6.

- [3] Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:805–19.
- [4] Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, Baumann U, Constien A, Tetat D, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:817–24.
- [5] Niggemann B, Beyer K. Diagnostic pitfalls in food allergy in children. *Allergy* 2005;60:104–7.
- [6] Niggemann B. Role of oral food challenges in the diagnostic work-up of food allergy in atopic eczema dermatitis syndrome. *Allergy* 2004;59 (Suppl 78):32–4.
- [7] Bock SA. A critical evaluation of clinical trials in adverse reactions to foods in children. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:165–74.
- [8] Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT)—a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000;55:281–5.
- [9] Perackis K, Celik-Bilgili S, Staden U, Mehl A, Niggemann B. Influence of age on the outcome of the atopy patch test with food in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:625–7.
- [10] Niggemann B, Reibel S, Roehr C, Felger D, Ziegert M, Sommerfeld C, et al. Predictors of positive food challenge outcome in non-IgE-mediated reactions to food in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1053–8.
- [11] Roberts G, Lack G. Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1291–6.
- [12] 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.
- [13] Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:981–9.
- [14] Werfel T, Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:379–85.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Sicherer SH. Food allergy: when and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:226–34.
- [19] Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:986–97.
- [20] Moneret-Vautrin D, Kanny G, Beaudouin E, Morisset M. Méthodologie des tests de provocation orale standardisés à double insu pour le diagnostic de l'allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2000;40:237–40.
- [21] 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.
- [22] Gellerstedt M, Magnusson J, Grajo U, Ahlstedt S, Bengtsson U. Interpretation of subjective symptoms in double-blind placebo-controlled food challenges - interobserver reliability. *Allergy* 2004;59:354–6.
- [23] Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr* 1990;117:561–7.
- [24] 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.
- [25] Perry T, Matsui E, Conover-Walker M, Wood R. Risk of oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1164–8.
- [26] Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891–6.
- [27] Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA. Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:582–6.
- [28] 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.
- [29] The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:S483–523.
- [30] Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191–3.
- [31] Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 2005;60:443–51.
- [32] Agne P, Rancé F, Bidat E. Allergie au sésame. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43:507–16.
- [33] Agne PS, Bidat E, Rance F, Paty E. Sesame seed allergy in children. *Allerg Immunol (Paris)* 2004;36:300–5.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993;186:23–31.
- [37] Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Bjorksten B, Moneret-Vautrin D, et al. Adverse reactions to food. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy* 1995;50:623–35.
- [38] Sicherer SH, Sampson HA. 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S470–5.
- [39] James JM, Eigenmann PA, Eggleston PA, Sampson HA. Airway reactivity changes in asthmatic patients undergoing blinded food challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:597–603.
- [40] 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.
- [41] Rancé F, Bidat E. Allergie alimentaire chez l'enfant. Genève: Médecine et Hygiène, Médecine et Enfance; 2000.
- [42] 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.
- [43] Wensing M, Penninks A, Hefle S, Koppelman S, Bruijnzeel-Koomen C, Knulst A. The distribution of individual threshold doses eliciting allergic reactions in a population with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:915–20.
- [44] Taylor S, Hefle S, Bindslev-Jensen C, Bock S, Burks Jr. A, Christie L, et al. Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:24–30.
- [45] Caffarelli C, Petroccione T. False-negative food challenges in children with suspected food allergy. *Lancet* 2001;358:1871–2.