



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2017) xxx-xxx

Recommandations

Recommandations de la Société Française d'Allergologie. Indications des actes allergologiques en Hôpital de Jour

C. Barnig^a, A. Baron-Thurotte^b, A. Barbaud^c, E. Beaudouin^d, F. de Blay^e, P. Bonniaud^f,
P. Demoly^g, A. Deschildre^h, A. Didierⁱ, M. Drouet^j, J. Just^k, F. Lavaud^l, C. Mailholⁱ,
C. Metz-Favre^e, C. Neukirch^m, N. Petitⁿ, J.-M. Perotin^l, C. Ponvert^o, C. Sauvage^p, A. Magnan^b,
J. Birnbaum^{q,*}, Conseil scientifique de la Société Française d'Allergologie (SFA) Groupe de travail
Insectes piqueurs de la SFA, Groupe de travail allergie alimentaire de la SFA, Groupe de travail
allergie médicamenteuse (TRAM) de la SFA, Société Pédiatrique de Pneumologie et Allergologie
(SP2A), Groupe de travail Asthme et Allergie (G2A) de la Société de Pneumologie de Langue
Française (SPLF),

^a Service des explorations fonctionnelles, pôle de pathologie thoracique, hôpitaux universitaires, Strasbourg, France

^b Service de pneumologie, institut du thorax, CHU, Nantes, France

^c Service de dermatologie et allergologie, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

^d Service d'allergologie, centre hospitalier Émile-Durkheim, Epinal, France

^e Service de pneumologie, pôle de pathologie thoracique, hôpitaux universitaires, Strasbourg, France

^f Service de pneumologie, CHU, Dijon, France

^g Pneumologie et allergologie, pôle cœur poumon, CHU, Montpellier, France

^h Service de pédiatrie, unité de pneumologie-allergologie, pôle enfant, CHRU, Lille, France

ⁱ Service de pneumologie, pôle voies respiratoires, CHU, Toulouse, France

^j Service d'allergologie, département de pneumologie, CHU, Angers, France

^k Service allergologie pédiatrique, hôpital Armand-Trousseau, AP-HP, Paris, France

^l Service de pneumologie, CHU, Reims, France

^m Service de pneumologie, hôpital de Bichat, AP-HP, Paris, France

ⁿ Service d'allergologie, centre hospitalier Verdun-Saint-Mihiel, Verdun, France

^o Service de pneumologie et d'allergologie pédiatrique, hôpital Necker, AP-HP, Paris, France

^p Service allergologie, groupement des hôpitaux de l'institut catholique de Lille, Lille, France

^q Service de pneumologie, centre hospitalier du pays d'Aix, Aix-en-Provence, France

Reçu le 4 mai 2017 ; accepté le 5 mai 2017

- Ces recommandations professionnelles concernent les indications de la prise en charge des patients (adultes et enfants) en Hôpital de Jour en Allergologie
- Elles sont élaborées par un groupe de travail spécifique au sein de la SFA
- Promoteur : Société Française d'Allergologie

Les objectifs de ces recommandations sont de :

- définir les indications en Hôpital de Jour d'Allergologie ;
- définir les conditions de fonctionnement de l'Hôpital de Jour en Allergologie.

Méthodes recommandation pour la pratique clinique (RPC) :

- Promoteur : Société Française d'Allergologie

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : joelle.birnbaum@ap-hm.fr (J. Birnbaum).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2017.05.002>

1877-0320/© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Pour citer cet article : Barnig C, et al. Recommandations de la Société Française d'Allergologie. Indications des actes allergologiques en Hôpital de Jour. Rev Fr Allergol (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2017.05.002>

- Comité d'organisation ([Annexe 1](#))
 - Limite le thème
 - Procède à l'étude de la faisabilité d'une adaptation RPC
 - Choisit les questions
 - Choisit les participants, assure la logistique
- Le groupe de travail effectue ([Annexe 2](#))
 - La synthèse des connaissances, la rédaction des recommandations
 - La recherche et la sélection des RPC publiés sur le thème
 - L'évaluation du contenu des RPC publiés sur le thème (qualité méthodologique, validité interne)
 - La rédaction de la première version des RPC
- Le groupe de lecture ([Annexe 3](#))
 - Relit et commente le document produit, apporte des informations complémentaires éventuelles
- Le comité d'organisation a pris en compte les commentaires de la relecture externe et produit la version finale des recommandations

1. Contraintes réglementaires (avant 01/03/2017)

Dans le guide méthodologique réglementant le PMSI-MCO, émanant de l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH), il est écrit : « le praticien ayant dispensé les soins est garant pour ce qui le concerne de l'exhaustivité et de la qualité des informations qu'il transmet pour traitement au médecin responsable de l'information médicale pour l'établissement ». C'est au médecin Allergologue en charge du patient de s'assurer que les actes réalisés peuvent justifier une facturation d'un séjour ambulatoire, et de la bonne tenue du dossier médical dans lequel on doit retrouver les éléments justifiant l'hospitalisation.

Dans la « **circulaire frontière** » DGOS/R/2010/201 du 15 juin 2010, relative aux conditions de facturation d'un groupe homogène de séjour (GHS) pour les prises en charge hospitalières de moins d'une journée, dite Hospitalisation De Jour (HDJ), il est stipulé : « La facturation d'un GHS pour la prise en charge d'un patient de moins d'une journée répond à des critères précis relatifs notamment à l'état de santé du patient ».

Il existe trois conditions cumulatives : une admission dans une structure d'hospitalisation autorisée, une prise en charge par une équipe paramédicale et médicale dont la coordination est assurée par un médecin, et l'utilisation d'un lit ou d'une place pour une durée nécessaire à la réalisation de l'acte ou justifiée par l'état de santé du patient.

Ne doit pas donner lieu à facturation une prise en charge qui peut habituellement être réalisée en « Activité de Consultation Externe » (ACE) ou donnant lieu à facturation du forfait Sécurité Environnementale (SE) ou du forfait de petit matériel (FFM). Cas « habituel » fait référence à la pratique communément admise par les professionnels de santé comme étant compatible avec un niveau de sécurité et de confort satisfaisant pour le patient. C'est pourquoi il apparaît important que les sociétés savantes puissent donner des recommandations.

Un séjour ambulatoire est justifié par la réalisation de consultations ou d'actes par au moins 2 intervenants (médecin, diététicienne, psychologue... appartenant à des services

différents, à l'exception de la biologie et de l'imagerie), et par la réalisation d'une synthèse diagnostique ou thérapeutique, au moins provisoire, par un médecin. Le séjour peut être justifié par la réalisation d'un seul acte nécessitant une surveillance prolongée exceptionnelle. Cette surveillance, qui doit impérativement être documentée, peut être justifiée par un terrain à risque, l'exceptionnelle gravité de la réaction initiale, ou la nécessité de prendre des précautions particulières lors de la réalisation de certains examens ou certains soins.

La facturation d'un GHS pourra se révéler légitime à condition que les raisons justifiant la prise en charge en hospitalisation d'activités habituellement de type « externe » soient **documentées** dans le dossier médical, conformément aux dispositions de l'article R. 1112.2 du code de la santé publique, relatives au contenu du dossier médical.

L'article 44 du Projet de Loi de Finance de la Sécurité Sociale (PLFSS) 2017 a pour but de lever le frein au virage ambulatoire en clarifiant la circulaire « frontière ». Les deux axes retenus sont la création d'une prestation « intermédiaire » entre HDJ et ACE, et la sécurisation de l'administration des produits de la Réserve Hospitalière (RH) en environnement hospitalier.

Pour la prestation « intermédiaire », un forfait de « prestation hospitalière sans hospitalisation » de type Sécurité Environnementale (SE) ou Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) pourra être facturé en sus de la Cs ou d'acte(s) CCAM à partir du 01 mars 2017, pour un périmètre limité de pathologies, parmi lesquelles l'Allergologie n'a pas été retenue pour l'année à venir.

Une évolution du corpus juridique pour clarifier la circulaire « frontière » est envisagée dès la prochaine campagne tarifaire qui débutera le 01 mars 2017. Parmi les évolutions plusieurs pourront concerner l'Allergologie pour laquelle les contrôles d'Assurance Maladie en T2A ont provoqué des contestations. La première concerne la notion de pluridisciplinarité/pluri-professionnalité. La Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) nous promet une définition du nombre minimal de professionnels médicaux, paramédicaux ou socio-éducatifs attendus. A priori, au moins deux actes CCAM seront nécessaires. La deuxième concernera les critères d'exception comme les situations à risque, prévus dans la circulaire « frontière » de 2010, mais pas dans « l'arrêté prestations » du 19 février 2015 qui est un facteur d'interprétation et de contestation juridique lors de contrôles. Un faisceau d'indices doit être retrouvé dans le dossier médical pour étayer la notion de « terrain à risque », des éléments objectifs restrictifs doivent être définis. Le rôle des sociétés savantes est là encore primordial.

Les produits de la Réserve Hospitalière ne peuvent aujourd'hui être administrés (donc délivrés par la pharmacie hospitalière pour des tests) qu'au cours de séjours d'hospitalisation. Faute d'alternative, les établissements sont aujourd'hui contraints de facturer en HDJ des prises en charges dont l'objet peut se limiter à la seule administration (IV, IDR...). L'admission en hospitalisation est nécessaire pour tester les produits pharmaceutiques réservés à l'usage hospitalier comme les curares, les chimiothérapies et les pénèmes par exemple. La liste tenue à jour est consultable sur le site THERIAQUE.org, l'inscription est gratuite. Or, en l'absence

de justification complémentaire de l'HDJ, la prise en charge ne répond pas aux conditions de la circulaire frontière, d'où des contestations lors des contrôles d'Assurance Maladie dans certaines régions. Les établissements sont dans une situation d'insécurité juridique, en témoigne un arrêt récent de la Cour de Cassation (C. Cass. civ. 2, 18 juin 2015) qui a rejeté la possibilité de facturation en HDJ sur le seul argument de l'utilisation de produits de la réserve hospitalière. Dans le PLFSS 2017 une évolution juridique est envisagée pour déverrouiller le régime juridique de la RH, afin de pouvoir administrer en consultation externe, et facturer en sus les molécules onéreuses ou un vecteur de facturation adapté (type SE ou APE). Un décret du Conseil d'État sera nécessaire et il faudra définir les conditions de facturation de la prise en charge.

Enfin, une grande avancée sera, souhaitons-le, la mise en place d'un mécanisme de rescrit. Les établissements de santé pourront poser la question de l'éligibilité d'une prise en charge en HDJ, la réponse engagera l'Assurance Maladie et l'État. Actuellement, seule l'ATIH est habilitée à répondre aux questions des DIM, mais ses avis ne s'imposent pas lors des contrôles.

« **L'admission doit se faire dans une structure d'hospitalisation individualisée, mentionnée à l'article D6124-301 du CSP, disposant de moyens en locaux, en matériels et en personnel, et notamment des équipements adaptés pour répondre aux risques potentiels des actes réalisés. Cette unité médicale (UM) est repérée par un code spécifique dans une nomenclature déterminée par l'établissement de santé.** »

2. Indications à visée diagnostique

2.1. Les tests cutanés sont-ils des actes relevant d'un hôpital de jour ?

2.1.1. Introduction

Les tests cutanés comportent les prick tests et les intradermoréactions. Ils sont utilisés pour le diagnostic in vivo de sensibilisations IgE médiées pour les allergies provoquées par des pneumallergènes, aliments, venins d'hyménoptères et médicaments. Ils occupent une place de choix dans la démarche diagnostique car d'une manière générale ils s'accompagnent d'un risque faible de réactions secondaires et possèdent une bonne valeur prédictive. Ils présentent également l'avantage de pouvoir obtenir un résultat en quelques minutes. Pour les prick tests, leur réalisation est simple et peu coûteuse. Les extraits actuellement disponibles peuvent être des extraits commerciaux, répondant à des exigences de qualité et parfois de standardisation, mais aussi des produits natifs (aliments, médicaments). Bien qu'ils consistent à réintroduire l'allergène au niveau cutané, ils sont toujours moins risqués pour le patient que la réintroduction de l'allergène dans le cadre d'un test de provocation quelle que soit la voie d'administration en dehors des tests avec des extraits natifs (aliments, latex. . .).

2.1.2. État des lieux

Les tests cutanés sont des tests faciles à réaliser, valides, avec des doses déterminées (concentrations non irritantes) avec une démarche pas à pas [1]. Les tests cutanés sont globalement

considérés comme un examen sûr. On dispose ainsi de plusieurs revues générales ayant évalué le risque de réactions systémiques ou de décès au décours de tests cutanés d'allergie [2,3].

2.1.2.1. Pneumallergènes. Les cas rapportés d'anaphylaxie avec les allergènes respiratoires non professionnels sont rares très probablement en raison de la généralisation de la méthode du prick test, la formation des personnels et des efforts sur la standardisation des extraits [4,5]. Avec les pneumallergènes au moins 6 cas d'anaphylaxie ont été rapportés. Le latex était présent une fois, dans un autre cas il s'agissait d'un contact de l'allergène avec une peau lésée, et les cinq autres cas concernaient des patients asthmatiques [3]. Les cas les plus récents concernent le latex, dont une patiente ayant développé une hypotension, une gêne respiratoire dans les 3 minutes suivant le prick test avec du latex natif [6]. L'administration d'adrénaline a été nécessaire. Nettis et al. rapportent 6 cas de réactions systémiques au cours de tests cutanés avec le latex, dont 2 ayant présenté une réaction importante associant un œdème de la glotte et un bronchospasme [7]. Les tests concernaient 6 patientes infirmières ayant des signes cliniques fortement évocateurs d'allergie au latex (urticaire, rhinoconjonctivite, asthme) et étaient réalisés dans 5 cas sur 6 avec une préparation de latex natif et dans un cas avec un extrait commercial. Les auteurs concluent à la nécessité de réaliser ces tests dans un contexte de surveillance médicale renforcée.

2.1.2.2. Trophallergènes. Bien que ces accidents soient rares, les plus fréquemment signalés sont : les tests cutanés effectués avec des aliments natifs chez des enfants [8], notamment chez de très jeunes enfants avec le lait [3]. Les données du CIC-BAA1 indiquent un risque de réaction systémique de 0,008 % sur 1138 patients allergiques alimentaires testés [9]. Cette fréquence est à rapprocher de celle de 0,005 % retrouvée par Devenney et al. [8]. Des trophallergènes tels que kiwi, poisson sont mentionnés dans la revue générale de Liccardi comme ayant donné lieu à des réactions anaphylactiques [3]. Les facteurs de risque identifiés dans la littérature sont les tests en très grand nombre, les tests sur peau lésée (dermatite atopique), la prise de bêtabloquant, la présence d'un asthme instable [2,10]. Le jeune âge paraît également être un facteur de risque. Pitsios et al. rapportent une fréquence de réactions systémiques de 0,4 % pour les prick et de 3,5 % pour les tests cutanés toutes techniques confondues chez l'enfant et une fréquence de 6,5 % chez 92 bébés de moins de 6 mois [10]. Un seul décès par prick test est rapporté dans une revue générale ayant recensé le risque de décès par immunothérapie allergénique et tests cutanés sur une période de 12 ans entre 1990 et 2001. Il s'agissait d'un décès survenu après réalisation de 90 prick tests avec des allergènes commerciaux dans le cadre du bilan d'une allergie alimentaire, comprenant poisson, œuf, coquillage, noix et arachide [2].

2.1.2.3. Médicaments. Il existe des recommandations de bonnes pratiques pour les tests cutanés aux médicaments [1,11,12].

2.1.2.3.1. Bêta-lactamines. Bien que les accidents soient rares, les pénicillines sont particulièrement concernées [13,14].

Dans l'étude de Valyasevi, le taux de réactions systémiques était de 2,3 % chez les patients ayant des tests cutanés positifs avec les pénicillines. Les réactions systémiques allant de l'éruption généralisée au choc anaphylactique varient de 0,1 % à 2 % des patients testés dans la littérature. Pour les IDR seules, la proportion peut atteindre 3,2 % [15]. Dans le travail de l'équipe de Montpellier, le taux de réactions systémiques était de 8,8 % (13 réactions dont 10 nécessitant l'administration d'adrénaline) [14]. On notera que dans cette étude, 5 patients sur les 147 (3,4 %) ayant des tests positifs avaient présenté une réaction générale lors d'un prick test, avec 4 fois sur cinq une réaction de type anaphylactique. La réaction initiale était de nature anaphylactique le plus souvent mais 2 patients avaient seulement un antécédent d'urticaire sans autre signe anaphylactique. Les réactions systémiques aux tests cutanés étaient plus souvent décrites chez les patients avec un antécédent d'anaphylaxie, avec une chronologie inférieure à 1 h [14]. La même équipe n'a plus observé d'anaphylaxie pendant les tests cutanés depuis que chez ces patients des concentrations plus faibles sont utilisées et les antibiotiques testés un par un et jamais plus 2 en même temps. Certaines réactions retardées aux médicaments peuvent faire l'objet d'explorations par tests cutanés (exanthème maculo-papuleux) [1]. La tolérance immédiate de ces tests et le risque anaphylactique de ces tests n'ont pas été évalués. L'expérience des centres français montre qu'il n'est pas nécessaire de prévoir une hospitalisation de jour pour ces tests cutanés, sauf pour les cas à risque comme identifiés dans CoMinh et al. [14] où la montée des doses est plus lente, la surveillance très rapprochée et donc nécessitant nettement plus de temps et de personnel.

2.1.2.3.2. Produits de contraste iodés. Il est recommandé de tester plusieurs produits de contraste afin d'identifier les réactivités croisées et les alternatives [1]. Dans une méta-analyse de Yoon et al. ayant retenu 726 patients explorés pour des réactions d'hypersensibilité immédiate aux produits de contraste iodés, une seule réaction systémique associant urticaire, rhinoconjonctivite et œdème de la glotte chez un patient ayant présenté auparavant une réaction sévère [16,17]. L'expérience des centres français montre qu'il n'est pas nécessaire de prévoir une hospitalisation de jour pour ces tests cutanés.

2.1.2.3.3. Anesthésiques généraux. Les myorelaxants sont mentionnés dans la revue générale de Liccardi comme ayant donné lieu à des réactions anaphylactiques [3]. L'exploration de ces médicaments est fréquemment associée aux tests cutanés pour le latex et pour des antibiotiques chez les patients ayant présenté une réaction peropératoire.

L'expérience des centres français montre qu'ils peuvent être réalisés en toute sécurité et que s'ils doivent être faits en milieu hospitalier (notamment pour les médicaments non disponibles en officine), il n'est pas nécessaire de prévoir une hospitalisation de jour pour ces tests cutanés, sauf si plus de 8/10 médicaments avec plusieurs dilutions sont utilisés dans une même séance, ce qui rallonge considérablement le temps de réalisation et de surveillance.

2.1.2.3.4. Autres médicaments. Les autres allergènes signalés dans cette revue générale comme ayant donné lieu

à des réactions anaphylactiques étaient : chymopapaine, trichophytine, hémagglutinine, toxine tétanique [3].

2.1.2.4. Hyménoptères. Bien que ces accidents soient rares, les tests cutanés avec des venins d'hyménoptères (y compris prick tests) font partie des accidents les plus fréquemment signalés [18]. Dans cet article, la pratique des prick tests a été associée à 45 réactions systémiques. D'une manière générale, la pratique des IDR de concentration croissante pour le diagnostic de l'allergie aux venins d'hyménoptères est la technique de référence avec une sensibilité et une spécificité supérieures à celles des pricks [19]. Cependant une équipe n'a pas observé d'augmentation du risque anaphylactique en réalisant les différentes concentrations de venins de façon simultanée [20]. Dans ce travail, le taux de réactions systémiques était de 0,3 %. Il s'agissait de réactions mineures ou modérées n'ayant pas nécessité de traitement d'urgence. L'expérience des centres français montre qu'ils peuvent être réalisés en toute sécurité et qu'il n'est pas nécessaire de prévoir une hospitalisation de jour pour ces tests cutanés. Il n'est pas mentionné à ce jour de risque supplémentaire lors des tests cutanés aux venins dans un contexte de mastocytose [21].

2.1.2.5. Patch tests. Il n'y a pas de justification à effectuer les patch tests en HDJ. Leur sécurité est excellente, s'ils sont réalisés dans de bonnes indications (réactions non immédiates) et conditions (produits non corrosifs) [22].

Recommandations

1. Aéroallergènes : Il n'y a pas de justification à tester les aéroallergènes usuels en HDJ.

2. Trophallergènes : Il n'y a pas de justification à pratiquer les tests cutanés aux trophallergènes en HDJ, en dehors de tests avec des aliments natifs chez les jeunes enfants.

3. Médicaments : Dans le cadre de l'exploration d'une anaphylaxie modérée à sévère à un médicament (pénicillines...), on peut envisager la réalisation des tests cutanés allergologiques en HDJ en raison du risque anaphylactique nécessitant une surveillance hospitalière particulière. Outre le risque anaphylactique, s'ajoute les conditions réglementaires de délivrance exclusive en établissements de santé justifiant leur réalisation en hôpital de jour (anesthésiques généraux : curares, morphiniques, hypnotiques), il en va de même pour d'autres thérapeutiques réservées à usage hospitalier (chimiothérapies, certaines anti-biothérapies, biothérapies...).

En l'état actuel, il n'est pas possible de donner des recommandations concernant les conditions d'exploration des réactions retardées par tests cutanés en HDJ. Cependant, dans les réactions cutanées non graves, de façon à favoriser l'exploration de ces réactions et éviter la perte de chance par l'utilisation simple d'une alternative (souvent moins efficace) et si plus de 4/5 dilutions sont utilisés dans une même séance avec des produits coûteux préparés en pharmacie, l'allongement considérable du temps de réalisation et de surveillance est en faveur d'une HDJ. Pour les réactions cutanées graves, seuls les patch tests sont recommandés, même s'ils doivent être manipulés avec précaution par des équipes hospitalières connaissant bien ces pathologies rares, ils ne nécessitent pas d'HDJ.

4. Venins : La pratique des tests en IDR avec des concentrations croissantes ne s'accompagne habituellement pas d'un risque de manifestations anaphylactiques graves et ne justifie donc pas une HDJ dans la plupart des cas. La pratique des tests en IDR aux venins d'hyménoptères peut dans certains cas se justifier en cas d'antécédent d'anaphylaxie grave lors d'une piqûre d'hyménoptère nécessitant une surveillance hospitalière particulière.

5. Exploration d'un choc anaphylactique : D'une manière générale, la revue de la littérature montre que le risque de réaction est plus important lorsque la réaction initiale est sévère quel que soit l'allergène. Ceci justifie donc l'HDJ lorsque des tests cutanés par IDR multiples sont envisagés pour explorer un antécédent de manifestation anaphylactique sévère.

6. Comorbidités : La présence de certaines comorbidités (cardiovasculaires, respiratoires, néoplasie etc.) ou d'un traitement de fond par un médicament à risque (bêtabloquant, etc.) est un facteur reconnu d'aggravation des réactions anaphylactiques. Elle doit donc faire discuter au cas par cas l'exploration en HDJ.

Les études épidémiologiques récentes retrouvent une nette augmentation de la prévalence des anaphylaxies, d'origine alimentaire et médicamenteuse, depuis une vingtaine d'années en Europe, aux États-Unis et en Australie [23,24]. Il est donc nécessaire d'établir un juste diagnostic et de repérer les allergènes en cause, afin de permettre une prise en charge thérapeutique optimale de ces patients.

Les réactions allergiques alimentaires concernent 8 % des enfants et 5 % des adultes Américains [25]. Ce sont des réactions adverses pour lesquelles un mécanisme immunologique est retrouvé, IgE médié, et/ou non IgE médié (à médiation cellulaire). Elles sont caractérisées par différents symptômes, allant du syndrome oral à l'urticaire/angio-œdème, au bronchospasme et à l'anaphylaxie (IgE médié), à l'eczéma atopique et la gastro-entérite à éosinophiles (IgE et à médiation cellulaire), au syndrome d'entérocolite induite par les protéines (à médiation cellulaire) [26]. Les tests in vivo (tests cutanés et IgE spécifiques) sont la première étape pour établir la sensibilisation aux trophallergènes, et les réactivités croisées, mais ne permettent pas toujours d'établir le diagnostic d'allergie alimentaire, et doivent être complétées par les tests de provocation alimentaires par voie orale, le « Gold standard » permettant l'éviction appropriée des allergènes alimentaires, ainsi que dans le suivi des patients allergiques pour établir les seuils de réactivité [26,27]. Les sensibilisations avec IgE spécifiques positives à au moins un allergène sont de 10 %, tout âge confondu, pour les tests cutanés de 3 %, alors que les TP ne sont positifs que dans 0,9 à 2,6 % des cas [26].

Les réactions d'hypersensibilité médicamenteuses (allergiques et non allergiques) représentent 15 % des réactions adverses médicamenteuses, et constituent un problème de santé publique, affectant 7 % de la population générale, et 10 à 20 % des patients hospitalisés.

Dans les questionnaires chez l'enfant, ces réactions sont rapportées par 10 % des parents, alors que la proportion réelle d'hypersensibilités médicamenteuses confirmées par le bilan allergologique est bien moindre, et par 25 % de la population générale adulte [26,28,29]. Le sous-diagnostic (sous déclaration) et le sur-diagnostic (utilisation abusive du terme « allergie », cofacteurs comme l'infection...) constituent des problèmes potentiels liés à une mauvaise classification, entraînant des difficultés pour le choix des alternatives thérapeutiques, avec des conséquences de coût et d'efficacité thérapeutique, incluant le risque d'antibiorésistance lorsque ces allergies supposées concernent les pénicillines. Il est donc particulièrement important de pouvoir infirmer ou affirmer une hypersensibilité médicamenteuse. La sensibilité et les valeurs prédictives des tests cutanés sont bonnes pour les réactions immédiates aux bêta-lactamines, curares, sels de platine, héparines, mais sont variables pour les autres médicaments. Dans les toxidermies non graves dont beaucoup relèvent d'hypersensibilités cellulaires retardées, un test de provocation orale est également recommandé [30]. Le test de provocation médicamenteuse est donc un Gold Standard et a fait l'objet d'un Consensus International [27,28].

Les tests de provocation aux pneumallergènes sont le test de provocation nasal, bronchique ou conjonctival. Ils permettent

2.2. Les tests de provocation (TP) sont-ils des actes relevant d'un hôpital de jour ?

2.2.1. Introduction

Les tests de provocation concernent les aliments, les médicaments et les pneumallergènes.

d'affirmer ou d'infirmer le rôle du pneumallergène dans les symptômes d'allergie respiratoire, particulièrement en cas de polysensibilisation, et restent le « Gold standard » en cas de doute, discordance entre la clinique et les tests cutanés ou IgE spécifiques (malgré le développement considérable des tests biologiques). Ils ont également leur intérêt en pathologie professionnelle où l'exposition professionnelle est impliquée dans environ 15 % de l'asthme de l'adulte [31], et pour la recherche clinique.

2.2.2. Aliments

2.2.2.1. État des lieux. Le test de provocation oral (TPO) est proposé aux patients dont on souhaite explorer une réaction d'hypersensibilité alimentaire, afin de confirmer ou d'infirmer le diagnostic, quel que soit leur âge, qu'il s'agisse d'enfants ou d'adultes. Le TPO est le « Gold Standard » pour le diagnostic des réactions d'hypersensibilités alimentaires [26]. Il concerne également les patients atteints d'une allergie alimentaire prouvée, chez lesquels on souhaite déterminer le niveau de tolérance à l'aliment allergisant, soit initialement (au moment du diagnostic), soit secondairement, après une période d'éviction ou une induction de tolérance.

2.2.2.2. Indications du TPO. Les indications sont :

- Un diagnostic incertain malgré l'histoire clinique et les tests immunologiques (TC et IgE spécifiques positifs) ;
- Une réaction allergique alimentaire de cause incertaine (mélange de nourriture) ;
- Pour déterminer la dose réactogène qui guidera une induction de tolérance à un aliment ;
- Pour rechercher le déclenchement des symptômes, quand les tests allergologiques suggèrent une tolérance, mais que l'aliment n'a jamais été mangé et que les patients/parents ont une appréhension à l'introduire au domicile ;
- En cas de suspicion de réactivités croisées non pertinentes cliniquement (par exemple un patient avec un taux faible d'IgE à la noisette et une forte sensibilisation au bouleau) ;
- Devant une éviction alimentaire stricte liée à des aliments suspects d'être en cause dans des réactions retardées (eczéma, symptômes gastro-intestinaux) ;
- Pour adapter la prise en charge par des thérapeutiques immuno-modulatrices de l'allergie alimentaire, en recherche clinique.

Le TPO n'est pas indiqué en cas d'anaphylaxie sévère avec un bilan immunologique très positif et après des épisodes de réactions multiples avec le même aliment.

2.2.2.3. Réactions lors du TPO. Les symptômes susceptibles de survenir lors du TPO peuvent être légers (souvent cutanés) à graves (respiratoires et/ou cardiovasculaires, choc anaphylactique) [32]. Moneret-Vautrin et al. [33] rapportent dans une population d'enfants et d'adultes, l'utilisation de l'adrénaline dans 1 % des TPO. Les corticoïdes par voie orale ou IV et les bêta-2-mimétiques sont utilisés dans 5 à 8 % des TPO. Dans Perry et al. [34], 253 réactions sur les 584 TPO en double insu,

concernant dans l'ordre : le lait, l'œuf, l'arachide, le soja et le blé. Des réactions sévères ont été observées dans 28 % des cas (bronchospasme et/ou complications cardiovasculaires et/ou atteinte d'au moins 4 organes). Il y a eu utilisation de l'adrénaline dans 11 % des cas. James et al. [35] rapportent sur 88 tests chez les enfants et les jeunes adultes : 15 % de manifestations respiratoires bronchospastiques. Le résultat des tests allergologiques ne préjuge pas de la gravité de la réaction survenant au cours du TPO. Les réactions sévères sont possibles avec tous les aliments. L'asthme est un facteur de risque de sévérité de l'anaphylaxie [36]. Les réactions sévères sont déclenchées par des doses inférieures à celles observées dans les autres réactions [34,37].

Les réactions adverses survenant lors de réintroductions par voie orale à l'œuf sont fréquentes, de plus de 50 % et dans la majorité des cas, les réactions sont légères à modérées, les plus fréquentes étant les troubles gastro-intestinaux [38].

Recommandations

En cas d'hypersensibilité alimentaire IgE médiée, la réalisation du TPO est recommandée en HDJ, en raison du risque anaphylactique nécessitant une surveillance hospitalière particulière. Pour les réactions non immédiates, le secteur hospitalier sera privilégié en fonction du risque présumé.

2.2.3. Médicaments

Il s'agit de réintroduire un médicament de façon contrôlée, à doses progressives, chez un patient qui rapporte une réaction d'hypersensibilité à ce médicament ou à un médicament similaire. Le but du test de provocation est de confirmer ou d'infirmer une suspicion d'hypersensibilité médicamenteuse, ou de rechercher des alternatives médicamenteuses, en cas d'hypersensibilité confirmée pour un médicament donné. Le TP ne préjuge cependant pas du mécanisme physiopathologique de l'hypersensibilité, allergique ou non allergique. Les tests de provocation sont le « Gold Standard » pour le diagnostic d'hypersensibilité médicamenteuse, même si leur sensibilité et leur spécificité ne sont pas parfaites. Néanmoins la VPN pour les TP aux bêta-lactamines est de 94–98 %, dans les études effectuées chez des adultes et des enfants [39,40] et la VPN pour les AINS est de 96 % [29,41].

2.2.3.1. Indications du TP. Les indications/contre-indications générales des tests de provocation médicamenteux ont fait l'objet de consensus [42], avec une publication récente dans un document de consensus international (ICON [28]). Le rapport bénéfice/risque individuel doit toujours être pris en compte, en particulier en cas de réaction sévère si le médicament est indispensable pour le traitement [27]. Le TP n'est pas recommandé si le médicament suspect n'est pas nécessaire dans le futur, ou s'il existe des médicaments alternatifs de structure chimique différente et d'efficacité comparable. Le TP est le test

de référence pour le diagnostic des réactions d'hypersensibilité aux AINS, anesthésiques locaux, antibiotiques autres que les bêta-lactamines, et pour d'autres médicaments pour lesquels les tests cutanés ne sont pas fiables/standardisés, ou en cas d'hypersensibilité non allergique. Pour les bêta-lactamines, le TP est aussi une dernière étape diagnostique si les tests cutanés, voire les examens biologiques, sont non concluants. Il permet de confirmer ou infirmer une hypersensibilité médicamenteuse, avec une histoire clinique probable mais des TC négatifs ou non validés, d'exclure une réaction médicamenteuse croisée, de rechercher une alternative chez un patient ayant présenté une réaction allergique, de rassurer les patients inquiets d'une future réaction ou anxieux en raison d'un diagnostic non confirmé [43-45].

Il est classiquement recommandé d'effectuer les TP médicamenteux selon la voie d'utilisation du médicament, celle ayant provoqué la réaction. La progression des doses, l'intervalle entre les doses et le nombre de doses, la dose cumulée ne font pas partie d'un consensus. Il est recommandé de respecter un délai d'un mois après la réaction médicamenteuse avant de le réaliser [27].

Pour les réactions non immédiates, le choix entre une procédure d'une journée de tests versus un TP prolongé est toujours débattu [27]. La possibilité de TP en ambulatoire se discute dans certaines circonstances, en pédiatrie notamment, pour des réactions cliniques non anaphylactiques et non immédiates (bêta-lactamines, antalgiques non opiacés-antipyrétiques-AINS), avec un risque faible de réactions graves nécessitant une prise en charge d'urgence [46-49]. Des TP prolongés semblent nécessaires pour confirmer/infirmer le diagnostic en raison de la faible valeur des TC à lecture non immédiate (délai de positivité du TP de 3,8 jours à 6 jours), et du fait que les réactions sont dépendantes de la durée du TP et de la dose cumulée administrée [46,47,50,51]. Les indications du TP en structures hospitalières sont de diagnostiquer (confirmer ou infirmer) une hypersensibilité médicamenteuse, avec une histoire clinique probable mais des TC négatifs ou non validés, d'exclure une réaction médicamenteuse croisée/rechercher une alternative. La position du groupe européen ENDA [47], est, par exemple, en cas de diagnostic d'allergie à la pénicilline, d'effectuer des TC avec d'autres bêta-lactamines (céphalosporines, pénèmes, bactames), puis de faire un TP avec ces médicaments si ces tests cutanés sont négatifs. Réintroduire un médicament différent, sans réactivité croisée (allergénique ou pharmacologique), chez un patient ayant présenté une réaction allergique permet de le rassurer ainsi que son médecin, d'exclure une hypersensibilité non évocatrice, selon l'histoire et les symptômes et de ne pas éviter inutilement une classe médicamenteuse majeure pour l'avenir de ce patient.

2.2.3.2. Précautions. Il est recommandé de faire les TP sous stricte surveillance hospitalière, dans des conditions de sécurité adaptées, avec une équipe médicale apte à gérer les réactions anaphylactiques sévères. L'hospitalisation est recommandée si une réaction sévère est potentiellement attendue [27-29,42].

En effet, les réactions aux TP médicamenteux peuvent être potentiellement graves, parfois mortelles, et similaires, voire plus sévères que les réactions initiales. L'analyse de la base

de données DAHD à Montpellier (2007), a permis d'identifier 366 TP positifs dont 63 (17,2 %) se manifestant par une anaphylaxie ou un choc anaphylactique nécessitant l'utilisation d'adrénaline [32]. De plus il est nécessaire, surtout chez l'adulte, de tenir compte des comorbidités telles que l'asthme, la BPCO, les maladies cardiovasculaires, et les augmentations de tryptasémie basale/mastocytose, qui sont des facteurs potentiellement aggravant de la réaction anaphylactique qui peut survenir [36].

Recommandations

En cas hypersensibilité médicamenteuse, la réalisation du TPO est recommandée en HDJ, en raison du risque anaphylactique nécessitant une surveillance hospitalière particulière. Pour les réactions non immédiates non graves, le secteur hospitalier sera privilégié en fonction du risque présumé.

2.2.4. Tests de provocation aux pneumallergènes

2.2.4.1. Test de provocation nasal.

2.2.4.1.1. État des lieux. Le risque de bronchospasme existe si le patient est asthmatique et que la source d'allergène est volatile [32]. Néanmoins, le risque de réactions sévères est très faible, et cette procédure est possible chez les asthmatiques. Cependant, une technique incorrecte, ou un surdosage des allergènes du test de provocation peuvent entraîner une bronchoconstriction. Un prurit pharyngé ou un angio-œdème sont rarement rapportés. De même, il n'y a pas de réaction anaphylactique sévère rapportée dans la littérature.

2.2.4.1.2. Indications [27,52]. Les indications sont :

- Valider l'origine allergique de la rhinite en cas de discordance entre la clinique, les résultats des TC et des IgE spécifiques ;
- Identifier l'allergène responsable de la rhinite chez un patient polysensibilisé ;
- Confirmer le diagnostic de rhinite allergique chez un patient ayant des difficultés à accepter les conséquences de sa maladie allergique (séparation des animaux domestiques, changement de poste de travail. . .) ;
- Diagnostiquer une rhinite professionnelle (allergènes non standardisés pour les TC et IgE spécifiques pour certains allergènes professionnels) ;
- Recherche clinique

2.2.4.1.3. Contre-indications relatives, temporaires. Les contre-indications sont :

- La polyposse naso-sinusienne étendue ;
- Une chirurgie nasale récente (< 3 mois) ;
- Une infection respiratoire dans les 2 dernières semaines ;
- Un asthme incontrôlé ;

- Une pathologie respiratoire obstructive sévère, et une cardiopathie contre-indiquant l'utilisation d'épinéphrine [52].

Le test se fera en dehors de la période d'exposition à l'allergène ou de la saison pollinique, pour éviter l'apparition d'une réaction inflammatoire non interprétable. La réponse clinique peut être immédiate (10–20 minutes), semi-retardée (6–8 heures), voire retardée (commençant 24 à 32 h après), ou biphasique.

Recommandations

Il n'y a pas d'indication à réaliser un TPN lors d'une HDJ sauf s'il est réalisé dans un contexte d'HRB ou d'asthme justifiant alors une surveillance hospitalière particulière.

2.2.4.2. Test de provocation bronchique spécifique.

2.2.4.2.1. *État des lieux.* La démonstration de l'hyperréactivité chez l'asthmatique peut être mesurée lors des tests de provocation des voies aériennes par inhalation de différents stimuli chimiques (métacholine, solution saline hypertonique, adénosine monophosphate, allergènes) ou lors d'un effort physiques (comme l'exercice) avec la mesure du VEMS après l'augmentation progressive des doses. La chute du VEMS de 20 % exprimée en PD20 (provocative dose) ou en PC20 (provocative concentration) confirme l'hyperréactivité bronchique.

Le test de provocation bronchique (TPB) se fera en dehors de la période d'exposition à l'allergène ou de la saison pollinique.

La réponse au TPB de doses inhalées d'allergènes progressivement croissantes est une réponse bronchique rapide, avec un pic aux alentours de 30 minutes et une résolution en environ 3 heures. Chez 50 % des patients, une réponse retardée survient, 4 à 8 heures après le test de provocation, liée à la libération de médiateurs pro-inflammatoires. Dans 90 % des cas, le patient récupère sa fonction respiratoire de base immédiatement [32]. Un contrôle de la variation diurne de la fonction respiratoire, et d'une bronchoconstriction éventuelle induite par la spirométrie s'effectuent sur une journée avant le TPB lui-même. Le TPB doit démarrer tôt le matin en raison d'une réaction retardée possible, avec le patient sous surveillance au moins 10 h après le challenge allergénique. Une augmentation transitoire des symptômes d'asthme et des traitements peut s'observer après un TPB.

2.2.4.2.2. *Indications* [27]. Les indications cliniques sont :

- Diagnostic de l'asthme professionnel (test de référence) ;
- Discordance entre la clinique et les résultats des TC et IgE spécifiques ;
- Démonstration d'une réaction retardée ;
- Confirmation du diagnostic chez un patient ayant des difficultés à accepter les conséquences de sa maladie allergique (séparation des animaux domestiques, changement de poste de travail. . .).

2.2.4.2.3. *Contre-indications relatives ou temporaires* [27]. Les contre-indications sont :

- Asthme sévère ou non contrôlé (ou non contrôlé après l'arrêt des traitements avant le test) [53] ;
- VEMS < 70 % de la valeur prédite, et/ou PC20 métacholine > 16 mg/mL au screening ;
- Hospitalisation récente pour asthme (< 1 an) ou exacerbations fréquentes d'asthme nécessitant des hospitalisations ou corticoïdes oraux ;
- Infection respiratoire récente < 4 semaines ;
- Bronchoconstriction induite par la spirométrie ;
- Vaccination récente < 1 semaine ;
- Prise de bêtabloquants ;
- Chirurgie majeure récente ;
- IDM, antécédent d'AVC, anévrisme artériel, hypertension non traitée, hyperthyroïdie, cancer, grossesse ou allaitement, antécédent d'anaphylaxie.

2.2.4.2.4. *Précautions.* Les risques lors des TPB sont faibles, y compris dans la population pédiatrique, dans les structures dédiées spécialisées en milieu hospitalier, sous contrôle médical, avec expertise et expérience de ces tests, avec un personnel expérimenté. Les réactions systémiques sont rares, mais les exacerbations d'asthme peuvent survenir. Le TPB doit donc être effectué en présence d'un médecin et d'un personnel entraîné et disposant de médicaments pour traiter une (possible) réaction sévère, incluant du matériel de réanimation [27,31]. À la fin de la période d'observation, des bronchodilatateurs et corticoïdes inhalés sont administrés. En cas de réaction retardée, une surveillance de 24 h est recommandée, et une courte corticothérapie orale est habituelle pour éviter l'aggravation de l'asthme dans les jours suivants. Le patient ne quittera la structure hospitalière qu'après avoir vérifié son VEMS dont la valeur ne doit pas être inférieure de 10 % à sa valeur initiale, et avec la remise d'un plan d'action et des traitements de l'urgence.

Recommandations

Il est recommandé de réaliser le TPB en HDJ avec surveillance prolongée en raison du risque de survenue de bronchospasme.

2.2.5. Test de provocation conjonctival

L'instillation de solutions d'allergènes de concentrations croissantes dans la conjonctive oculaire (quadrant inféro-externe) entraîne une réaction allergique de la muqueuse conjonctivale chez un patient sensibilisé à cet allergène [54]. Ce peut être une alternative au test de provocation nasal, même chez des patients atteints de rhinite allergique sans symptômes oculaires. L'œil controlatéral est utilisé comme témoin, avec le diluant. Le patient doit être asymptomatique avant le test, en dehors d'une période d'exposition à l'allergène ou de la saison pollinique, et après avoir enlevé les lentilles de contact depuis au moins 72 h, et après la période de wash-out des traitements

anti-allergiques. La réaction conjonctivale s'observe typiquement dans les 5 à 20 minutes, et une réaction retardée dans les 6–10 à 24 h peut survenir occasionnellement. L'hyperréactivité conjonctivale non spécifique est un facteur confondant.

2.2.5.1. *Indications* [27]. Les indications cliniques sont :

- démontrer le rôle d'un allergène suspecté, particulièrement dans les conjonctivites allergiques persistantes et/ou avant une désensibilisation ;
- identifier les allergènes cliniquement pertinents, en cas de sensibilisation multiples, de discordance entre la clinique et les résultats des TC et IgE spécifiques ;
- diagnostiquer une pathologie professionnelle.

2.2.5.2. *Contre-indications*. Les contre-indications sont :

- chirurgie oculaire récente (3 à 6 mois) ;
- antécédent de décollement de rétine, rétinopathie diabétique.

2.2.5.3. *Précautions*. En pratique quotidienne, la procédure est bien tolérée. Après le test conjonctival, le patient doit être surveillé au moins 2 h, et des traitements anti-allergiques topiques et systémiques peuvent être administrés en cas de réaction. Les effets secondaires systémiques, urticaire généralisée, asthme et anaphylaxie sont rares, et nécessitent alors une surveillance avec monitoring 24 h.

Recommandations

Il n'y a pas d'indication à réaliser un TPC lors d'une HDJ.

2.3. *Les bilans des maladies allergiques peuvent-ils être réalisés en hôpital de jour ?*

Les bilans d'asthme, d'urticaire chronique, de mastocytose, d'eczéma, du fait de la nécessité d'examen invasifs, d'éducation, de pluridisciplinarité posent la question de leur réalisation dans le cadre d'un hôpital de jour [55,56].

Il existe des contraintes réglementaires : Dans le guide méthodologique réglementant le PMSI-MCO, émanant de l'ATIH, il est écrit : « le praticien ayant dispensé les soins est garant pour ce qui le concerne de l'exhaustivité et de la qualité des informations qu'il transmet pour traitement au médecin responsable de l'information médicale pour l'établissement. » C'est au médecin Allergologue en charge du patient de s'assurer que les actes réalisés peuvent justifier une facturation d'un séjour ambulatoire, et de la bonne tenue du dossier médical dans lequel on doit retrouver les éléments justifiant l'hospitalisation.

Dans la « circulaire frontière » DGOS/R/2010/201 du 15 juin 2010, relative aux conditions de facturation d'un groupe homogène de séjour (GHS) pour les prises en charge hospitalières de moins d'une journée il est stipulé : « La facturation d'un GHS pour la prise en charge d'un patient de moins d'une journée

répond à des critères précis relatifs notamment à l'état de santé du patient ».

Il existe trois conditions cumulatives : une admission dans une structure d'hospitalisation autorisée, une prise en charge par une équipe paramédicale et médicale dont la coordination est assurée par un médecin, et l'utilisation d'un lit ou d'une place pour une durée nécessaire à la réalisation de l'acte ou justifiée par l'état de santé du patient.

Ne doit pas donner lieu à facturation une prise en charge qui peut habituellement être réalisée en « activité externe » ou donnant lieu à facturation du forfait Sécurité Environnementale (SE) ou du forfait de petit matériel (FFM). Cas « habituel » fait référence à la pratique communément admise par les professionnels de santé comme étant compatible avec un niveau de sécurité et de confort satisfaisant pour le patient. C'est pourquoi il apparaît important que les sociétés savantes puissent donner des recommandations. Ces conditions seront à revoir à la lumière de la nouvelle circulaire frontière.

Un séjour ambulatoire est justifié par la réalisation de consultations ou d'actes par au moins 3 intervenants (médecin, diététicienne, psychologue. . ., appartenant à des services différents, à l'exception de la biologie et de l'imagerie), et par la réalisation d'une synthèse diagnostique ou thérapeutique au moins provisoire par un médecin. Le séjour peut être justifié par la réalisation d'un seul acte nécessitant une surveillance prolongée exceptionnelle. Cette surveillance, qui doit impérativement être documentée, peut être justifiée par un terrain à risque, l'exceptionnelle gravité de la réaction initiale, ou la nécessité de prendre des précautions particulières lors de la réalisation de certains examens ou certains soins. L'admission en hospitalisation est nécessaire pour tester les produits pharmaceutiques réservés à l'usage hospitalier comme les curares, les chimiothérapies et les pénèmes par exemple. La liste tenue à jour est consultable sur le site THERIAQUE.org, l'inscription est gratuite.

La facturation d'un GHS pourra se révéler légitime à condition que les raisons justifiant la prise en charge en hospitalisation d'activités habituellement de type « externe » soient documentées dans le dossier médical, conformément aux dispositions de l'article R. 1112.2 du code de la santé publique, relatives au contenu du dossier médical.

Recommandations

Ces pathologies peuvent être explorées en HDJ en accord avec la circulaire frontière.

3. Indications à visée thérapeutique

3.1. *L'immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères est-elle un acte relevant d'un hôpital de jour ?*

3.1.1. *Rappel épidémiologique*

La prévalence des réactions systémiques allergiques après piqûre d'hyménoptères dans la population générale adulte varie

de 0,3 à 7,5 % selon les études [57]. Elle est nettement plus faible chez les enfants que chez les adultes, estimée à 0,34 % versus 3,3 % dans un groupe témoin adulte. Elle augmente avec le degré d'exposition notamment chez les professions fortement exposées (agriculteurs, paysagistes, jardiniers, charpentiers, élagueurs, pompiers. . .) et surtout chez les apiculteurs amateurs et leur proches où les réactions allergiques peuvent atteindre 40 % d'entre eux [58]. L'incidence de la mortalité dans la population générale est de 0,003 à 0,48 décès par million de personnes et par an. On estime qu'environ 200 patients meurent tous les ans en Europe suite à une piqûre d'hyménoptères [57]. Il est possible de préciser la prévalence des différents types de réactions systémiques après piqûre. Dans la classification de Müller en 4 stades de sévérité on décrit près de 11 % de grade I (urticaire), 16,5 % de grade 2 (angio-œdème), 31 % de grade 3 (dyspnée, confusion), 13 % de grade 4 (chute de tension, syncope, choc), les autres réactions étant locales étendues et non généralisées [57]. Les facteurs influençant la sévérité des réactions allergiques aux venins d'hyménoptères sont : l'âge du fait des comorbidités et la majeure partie des décès survient chez l'adulte âgé, le sexe masculin du fait de professions exposées (apiculture, pompiers, espaces verts), la sévérité d'une réaction précédente, le site de la piqûre (visage, muqueuses), les pathologies cardiovasculaires associées, les prises de bêtabloquants et d'inhibiteurs d'enzyme de conversion de l'angiotensine, les mastocytoses et les patients avec tryptase de base élevée. Chez les patients porteurs d'une mastocytose, l'allergie aux venins d'hyménoptères est le principal facteur d'anaphylaxie et la sévérité de la réaction systémique augmente avec le taux de tryptase basal.

3.1.2. Indications de l'immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères

L'immunothérapie allergéniques (ITA) aux venins d'hyménoptères est le traitement des formes sévères d'allergie aux venins [59]. Elle induit une diminution de la mortalité et de la morbidité en cas de nouvelle piqûre. Son efficacité est d'environ 95 % pour la guêpe et 80 % pour l'abeille. Les indications de l'ITA dépendent de la gravité de la réaction initiale, du risque de récurrence et des facteurs de risque des patients [60]. Compte tenu de sa complexité, de sa lourdeur, de la longueur et des risques d'effets secondaires, les indications sont à peser en termes de bénéfice/risque et le traitement est réservé aux manifestations systémiques mettant en jeu le pronostic vital (grades 3 et 4 de la classification de Müller) et lorsque le mécanisme IgE-dépendant a pu être établi par tests cutanés et/ou dosage d'IgE spécifiques, sauf en cas de mastocytose où les indications sont plus larges. Dans le grade 1-2 les indications sont à discuter au cas par cas et validées en cas de facteur de risque.

3.1.3. Principes du protocole d'immunothérapie allergénique aux venins

La conduite d'une ITA aux venins d'hyménoptères comprend 2 phases : induction et entretien. La phase d'induction est dévolue à des allergologues expérimentés. La phase d'entretien peut être assurée par des allergologues, des médecins généralistes, pédiatres, voire un personnel infirmier qualifié intervenant sous

la responsabilité d'un médecin référent et physiquement présent [61]. Différents schémas de traitement sont validés. L'allergène utilisé est le venin purifié, disponible sous forme lyophilisée et reconstitué extemporanément. Il est injecté par voie sous-cutanée stricte. Le principe est d'obtenir lors d'une phase de progression une dose seuil de venin, puis lors d'une phase d'entretien de répéter régulièrement cette dose jusqu'à extinction de la réponse IgE au venin ou au moins aboutir à un état de tolérance immunitaire. La durée totale du traitement ne peut être inférieure à une durée de 3 à 5 ans. Les protocoles de la phase de progression sont de 3 types : protocole lent avec montée hebdomadaire des doses (la dose de rappel est obtenue en plusieurs semaines), rush où la dose de rappel est obtenue en quelques jours, ultra-rush où cette dose est atteinte en quelques heures. Actuellement les consensus d'experts français et européens sont en faveur des protocoles accélérés. Le protocole ultra-rush en 3h30 permet d'obtenir très rapidement la dose de venin seuil permettant l'initialisation de la tolérance immunitaire [62]. Les effets secondaires ne sont pas plus fréquents qu'avec les autres protocoles et il est majoritairement pratiqué par les centres français prenant en charge les ITA aux venins. Il est identique pour l'adulte et pour l'enfant et le patient est convoqué au j1, j15 puis j45. Débute ensuite la phase d'entretien avec des rappels mensuels de la dose seuil.

3.1.4. Surveillance et incidents de l'immunothérapie allergénique aux venins

La mise en route d'une ITA aux venins d'hyménoptères, c'est-à-dire la phase de progression, se fait en milieu hospitalier spécialisé. Le patient, informé et consentant, est à jeun ou non selon le contexte clinique, une voie d'abord veineuse en place ou sous perfusion veineuse de sécurité-sérum glucosé ou solution similaire (Bionolyte*) et les constantes vitales (pouls, tension artérielle, saturation au doigt, débit de pointe) sont mesurées avant chaque injection et dans leurs suites. Le patient est placé en position semi-assise et pourra être rapidement placé en décubitus jambes surélevées en cas de nécessité. La première dose de rappel lors de la phase d'entretien est toujours faite sous surveillance et en milieu hospitalier. Le patient doit être surveillé au moins 30 minutes après chaque injection de l'allergène, et en protocole accéléré, la dose suivante n'est injectée qu'en cas de stricte normalité de la clinique et des constantes. L'ITA aux venins d'hyménoptères est habituellement bien tolérée mais au prix de réactions locales ou locorégionales quasi systématiques à type d'œdème inflammatoire de la zone d'injection, persistant de quelques heures à quelques jours [63-65]. Quel que soit le protocole d'ITA utilisé, un certain nombre de réactions secondaires anaphylactiques, systémiques sont rapportées [63-65]. Celles-ci sont plus fréquentes chez la femme, en cas d'ITA pour le venin d'abeille, en cas de facteurs de risque et si la réaction lors de la piqûre était sévère. Dans une étude prospective multicentrique européenne portant sur 840 patients et 26 601 injections, 20 % des patients ont présenté des effets secondaires systémiques correspondant à 1,9 % des injections en phase de progression et 0,5 % en phase d'entretien [65]. La plupart de ces réactions étaient légères à modérées et seulement un tiers ont justifié l'utilisation de médicaments d'urgence. L'adrénaline avait été

utilisée 6 fois et aucun décès n'avait été rapporté dans cette série. Dans d'autres études certains patients avaient dû être transférés en unité d'urgence-réanimation, là aussi sans décès répertorié.

Recommandation

Il est recommandé d'effectuer les protocoles accélérés et ultra-rush d'immunothérapie aux hyménoptères lors d'une HDJ jusqu'à obtention de la dose d'entretien.

3.2. L'immunothérapie aux allergènes respiratoires est-elle un acte relevant d'un hôpital de jour ?

L'immunothérapie allergénique (désensibilisation) sous-cutanée (ITSC) est pratiquée depuis plus de 100 ans. De nombreux essais ont établi l'efficacité de cette prise en charge thérapeutique dans la réduction des symptômes de la rhinite et de l'asthme allergiques. Cette thérapie vise à injecter des doses croissantes d'allergènes auxquels le patient est allergique. Malgré divers avantages de l'ITSC, sa pratique est limitée par le risque de réactions allergiques sévères au cours de la phase initiale de montée de doses. Par ailleurs, ce mode d'immunothérapie devient plus rare avec le développement de l'immunothérapie par voie sublinguale. L'incidence, la prévalence et les facteurs contribuant aux risques de ces réactions systémiques liées aux injections sous-cutanées d'extraits allergéniques (pneumallergènes) sont résumés ci-dessous au vue des données de la littérature.

Des réactions systémiques graves conduisant dans de rares cas au décès ont été rapportées dans la littérature. Ces études longitudinales concernent les pratiques américaines, un peu différentes de nos recommandations. En effet, outre atlantique les extraits allergéniques injectés sont le plus souvent constitués d'un mélange d'au moins 7-8 pneumallergènes. Aux États-Unis, entre 1985 et 1989, 17 décès associés à l'ITSC ont été signalés [66]. Cette incidence a nettement diminuée. Entre 1990 et 2001 20 décès ont été colligés [2], un décès est signalé entre 2008 et 2012 [67] et aucune réaction fatale n'est rapportée sur le programme de suivi longitudinal entre 2008-2011 [68] et entre 2001-2007 [69]. Dans ces études plus récentes, le taux de réactions systémiques globales est faible et stable à 0,1 % par visite [67,68]. Les différents facteurs de risque de réactions systémiques lors de l'ITSC identifiés sont [66,2,70,71] : asthme non contrôlé (associé dans trois-quarts des réactions systémiques) et/ou sévère (cortico-dépendant et/ou antécédent d'hospitalisation pour asthme) ; la prise médicamenteuse concomitante : IEC, bêtabloquant ; sensibilisation importante à l'allergène injecté (TC de grande taille ou taux élevé d'IgE) ; les mélanges de plusieurs pollens et les extraits allergéniques d'acariens semblent plus associés aux réactions systémiques graves. La majorité des réactions systémiques surviennent lors de l'augmentation des doses [66,72], d'erreur de dosage, de l'utilisation nouveau flacon d'extrait allergénique, durant la saison pollinique [66] en particulier lorsque celle-ci

sont à l'origine d'exacerbation d'asthme [70] ; chez les patient aux antécédents de réactions systémiques ou de réactions locales importantes lors de précédentes injections [2] lors de l'injection de fortes doses d'extrait allergénique [70]. L'initiation de l'ITSC peut se faire lentement avec une montée hebdomadaire ou pluri-hebdomadaire des doses ou de façon plus rapide par méthode dite « rush » ou « ultra-rush », tout comme l'immunothérapie aux venins d'hyménoptères. La montée de dose se faisant alors sur 8 à 72 h. Cette méthode permet d'atteindre plus vite les concentrations de maintenance. Globalement la tolérance est bonne. On retrouve plus de réactions locales, par comparaison à la montée de dose hebdomadaire. Au total, 20 % réactions systémiques modérées surviennent aux cours de ces rushs et répondent au traitement immédiat et ne nécessitent pas d'hospitalisation. Ces risques semblent toutefois plus marqués par rapport aux montées de doses hebdomadaires [68,70,73] et concernent entre de 30 % à 100 % des patients en fonction des études [71,73,74]. Lors de ces rush ou ultra-rush, on note 0,1 % d'anaphylaxies [75]. Les réactions systémiques surviennent le plus souvent dans les 30 minutes qui suivent l'injection. Ceci justifie une surveillance de 30 minutes après une injection unique et 30 à 60 minutes d'intervalle entre deux injections en cas d'induction de désensibilisation selon la méthode rush ou ultra-rush.

Recommandation

L'immunothérapie par voie sous-cutanée aux pneumallergènes peut s'accompagner, de réactions systémiques. De ce fait, elle doit se faire sous surveillance médicale en respectant les contre-indications et les situations à risque listées ci-dessus. Cependant seules les immunothérapies se faisant selon un mode rush ou ultra-rush, avec des injections à doses croissantes à intervalles réguliers, motivant un monitoring clinique rapproché entre les injections, justifient une HDJ.

3.3. L'induction de tolérance médicamenteuse dans l'allergie médicamenteuse est-elle un acte relevant d'un hôpital de jour ?

L'induction de tolérance médicamenteuse se pratique depuis plusieurs années [76]. Elle consiste en la réintroduction progressive du médicament responsable d'une hypersensibilité, de façon à induire la tolérance clinique et doit être renouvelée avant chaque nouvelle cure du traitement [77,78].

3.3.1. Déroutement et conditions de réalisation selon l'EAACI

L'induction de tolérance médicamenteuse consiste en l'administration de doses progressives du médicament sur plusieurs heures voir plusieurs jours jusqu'à atteindre la dose

thérapeutique. Il n'existe pas ou peu de protocoles standardisés. Les protocoles varient en effet selon le médicament, la forme clinique de l'hypersensibilité et selon les auteurs [77]. La dose de départ est très variable (allant de 1/1 000 000 à 1/10 000 de la dose thérapeutique) et est fonction de la sévérité de la réaction [78]. La préparation de ces dilutions est importante, précises et dans l'idéal réalisée par la pharmacie du service hospitalier, nécessitant un matériel adapté avec pipettes, agitateur et parfois hotte à flux laminaire... Toutes les voies d'administration peuvent être utilisées. Le plus souvent la voie d'administration choisie est celle de la voie thérapeutique habituelle. La voie orale semble être la plus sécuritaire [77], la plupart des médicaments relevant de cette pratique sont administrés par voie IV. Il n'y a pas de consensus concernant le recours ou non à une prémédication. Lorsqu'elle est utilisée, il s'agit le plus souvent d'une association d'antihistaminiques et corticoïdes. La prémédication n'empêche pas la survenue de réaction inopinée.

L'induction de tolérance médicamenteuse est envisagée pour un médicament dans les circonstances suivantes :

- Il s'agit d'une thérapie ou une prophylaxie urgente ;
- Il n'existe pas d'alternative pour le médicament concerné ;
- Le médicament concerné est plus efficace que les alternatives proposées ;
- La non utilisation du médicament concerné entraîne une perte de chance majeure pour le patient ;
- Les réactions croisées sont incertaines dans la classe médicamenteuse du médicament concerné ;
- La réaction retardée n'était pas sévère et n'a pas mis en jeu le pronostic vital du patient ;
- Le bénéfice escompté l'emporte sur le risque encouru.

Contre-indications (EAACI) :

- Les toxidermies sévères (syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique, DRESS et les PEAG) ;
- Les atteintes d'organes ;
- Un asthme incontrôlé au moment de la réalisation du protocole d'accoutumance (VEMS < 70 %) ;
- Un patient hémodynamiquement instable ou présentant une pathologie cardiaque incontrôlée.

Cas particulier des enfants : Pour les enfants, l'immunothérapie peut être réalisée, selon les mêmes indications que l'adulte. Par contre, elle concernera principalement les réactions IgE médiées.

Elle doit être réalisée à l'hôpital avec des praticiens aguerris, capables de faire face à une réaction anaphylactique. Les traitements d'urgence doivent être facilement accessibles [79].

3.3.2. États des lieux

Dans la littérature, l'induction de tolérance médicamenteuse chez la plupart des patients dont la réaction d'hypersensibilité a eu lieu moins de 24 heures après la dernière dose, se réalise rapidement et avec succès. Elle est maintenant souvent

pratiquée et les protocoles varient de 4 à 12 heures [77]. Pour certains patients, l'allergie a pu être prouvée, par exemple, pour les réactions immédiates aux β -lactamines ou aux sels de platine. Pour d'autres, les tests ne sont pas possibles. Il s'agit des autres antibiotiques, des anticancéreux, des biothérapies et des AINS.

Concernant les réactions retardées, la littérature est moins fournie et plus controversée. Il n'y pas d'étude contrôlée. En effet, dans les études montrant un succès des inductions de tolérance médicamenteuses, les patients n'avaient pas nécessairement bénéficié de tests cutanés ou d'une réintroduction démontrant formellement l'allergie. Malgré le peu de littérature, il semble que les protocoles lents fonctionnent mieux (jusqu'à 21 jours). L'EAACI encourage la poursuite de ses inductions de tolérance en sachant que le résultat n'est pas toujours un succès [79].

3.3.3. Effets secondaires

3.3.3.1. *En cas de réaction immédiate.* L'induction de tolérance médicamenteuse est une procédure à haut risque pour les réactions immédiates. En effet, on redonne au patient le médicament auquel il a réagi et il existe un risque d'anaphylaxie. Ces réactions surviennent le plus à n'importe quel moment du protocole. Elles semblent pouvoir être évitées en effectuant un protocole plus lent avec des intervalles de doses plus grands [78]. Les réactions modérées sont rapportées dans 30 à 80 % des cas de séries de patients allergiques à la pénicilline [80–82]. Dans une série très ancienne de 52 inductions de tolérance aux β -lactamines : 6 patients ont présenté des réactions immédiates limitées et 1 patient a dû être intubé au cours d'une accoutumance à la ceftazidime [83]. Dans une série récente de Castells [84], comprenant 431 patients ayant eu une accoutumance aux médicaments de chimiothérapies, 26,9 % ont présenté une réaction modérée, et 5,8 % une réaction anaphylactique grave. La majeure partie des réactions s'est produite à la fin du protocole (75 %). Depuis 10 ans aucun décès n'a été rapporté lors de l'induction de tolérance aux anticancéreux et AINS [85].

3.3.3.2. *En cas de réaction retardée au triméthoprime-sulfaméthoxazole.* Chez les patients VIH présentant un exanthème aux sulfamides, les récurrences de l'éruption associée à une forte fièvre forcent à interrompre le protocole [86]. Des toxidermies bulleuses peuvent également avoir lieu malgré une prémédication et un protocole lent [87]. Des réactions adverses, ne ressemblant pas à la réaction initiale sont également observées, bien que rares. Ces réactions adverses surviennent surtout chez les patients VIH [88]. Des leucopénies ou pancytopenies quelques semaines après l'accoutumance médicamenteuse ont rarement été rapportées. Elles sont regroupées sous le terme *co-trimoxazole desensitization syndrome* (CODS) [80].

Recommandations

En cas d'hypersensibilité immédiate, il est formellement recommandé de réaliser l'induction de tolérance médicamenteuse lors d'une HDJ. Pour les réactions non immédiates, le secteur hospitalier sera privilégié en fonction du risque présumé et compte tenu des modalités de préparation et d'administration des produits.

3.4. L'induction de tolérance alimentaire dans l'allergie alimentaire est-elle un acte relevant d'un hôpital de jour ?

Jusqu'à ces dernières années, la seule prise en charge consensuelle de l'allergie alimentaire avait été le maintien de l'éviction de l'allergène en cause. Cette approche qui peut poser de grandes difficultés qui seront brièvement abordées dans ce chapitre, tend à être remplacée par l'induction de tolérance alimentaire (ITA).

3.4.1. Pourquoi pratiquer l'ITA en allergie alimentaire ?

3.4.1.1. *Du fait de l'ampleur du problème.* La prévalence de l'allergie alimentaire a plus que doublé depuis 2003, cette affection touche actuellement 2–3 % des adultes et jusqu'à 8 % des enfants aux États-Unis [89] et des adolescents suédois [90].

Les aliments principalement en cause sont le lait de vache, l'œuf, l'arachide et ainsi que certaines autres légumineuses (soja, lentille, pois...), les fruits à coque (FC), le blé, le sésame, les fruits de mer et le poisson.

3.4.1.2. Parce que certaines allergies sont graves.

3.4.1.2.1. *Risque anaphylactique.* À l'instar de l'Australie, le suivi des admissions aux urgences en Europe, au Canada et aux États-Unis, montre que l'allergie alimentaire est la principale cause de l'explosion des admissions pour réaction anaphylactique chez l'enfant et le jeune adulte [91] et il est préoccupant de constater qu'en Australie, le nombre d'anaphylaxie mortelle ne cesse d'augmenter [92]. L'allergie alimentaire sévère porte, chez l'enfant de plus de 3 ans et dans les pays industrialisés, essentiellement sur l'arachide et les FC. Ces allergènes sont responsables de plus de 90 % des cas d'anaphylaxie mortelle [93].

L'allergie à l'arachide touche 0,3–0,75 % de la population et jusqu'à 1 % aux États-Unis, Canada et Royaume-Uni, où l'arachide est le deuxième allergène en fréquence chez l'enfant, et le 6^e chez l'adulte [94]. L'allergie à l'arachide est en deuxième position derrière les FC dans la population générale, avec un risque léthal surtout chez le jeune adulte [94].

En dépit de l'amélioration des lois sur l'étiquetage, de par la mondialisation de nos habitudes alimentaires, nous ne sommes pas totalement protégés de leur ingestion accidentelle (envahissement du marché par la nourriture internationale, voyages fréquents à l'étranger...).

Les patients allergiques à l'arachide et aux fruits à coque n'ont malheureusement pas le monopole des anaphylaxies

alimentaires à risque léthal. Des réactions mortelles ont été déjà rapportées pour les protéines de lait de vache (PLV), de chèvre ou brebis, le soja [95,96].

3.4.1.2.2. *Risque nutritionnel.* Les PLV, de l'œuf et des céréales représentent les aliments de base de la petite enfance et sont présents dans de nombreux aliments prêts à consommer. Plusieurs études ont montré les risques de retard staturopondéral chez les enfants soumis à une éviction des PLV avant l'âge de 2 ans [97]. En l'absence de suivi diététique, le risque d'impact sur le BMI est aussi élevé en cas d'éviction de plus de 2 aliments que chez l'enfant atteint de maladie coeliaque [98].

3.4.1.2.3. *Altération de la qualité de vie.* Plusieurs auteurs ont montré que les patients atteints d'allergie à l'arachide et a fortiori de polyallergie alimentaire, ont une altération de la qualité de la vie au moins comparable à celle des patients souffrant de diabète ou de polyarthrite. L'allergie alimentaire altère aussi la qualité de vie de l'entourage et a contrario l'ITA à l'arachide améliore la qualité de vie des patients [99,100]. La crainte d'une réaction anaphylactique sévère peut entraîner aussi des véritables phobies alimentaires [101].

3.4.1.3. Parce que la guérison naturelle est faible ou trop tardive.

3.4.1.3.1. *Guérison naturelle faible : arachide, fruits à coque, sésame, poissons...* Le suivi de l'évolution naturelle des allergies nous a appris qu'elle varie selon les aliments. Le pourcentage de guérison spontanée malheureusement très faible pour l'arachide (20 à 22 %) [102,103] et encore plus faible, de 9 à 10 % pour les fruits à coque [104].

3.4.1.3.2. *Guérison tardive : dans certains cas pour le lait, œuf, blé.* On considère que le pronostic de l'allergie au lait de vache et à l'œuf est meilleur avec acquisition d'une guérison dès les premières années de vie. Toutefois, les dernières publications sont moins optimistes, car elles montrent que l'allergie IgE médiée au lait de vache et à l'œuf peut persister au-delà de l'adolescence. Une étude prospective espagnole, a montré que seulement 43 % des enfants devenaient naturellement tolérants avant l'âge de 10 ans [105]. Sicherer et al. montrent la persistance de l'allergie à l'œuf cru ou peu cuit à l'âge de 6 ans chez 50 % des sujets [106]. Quant au blé, une étude polonaise a montré que si 52 % des patients devenaient naturellement tolérants à l'âge de 8 ans, toutefois 24 % restaient symptomatiques passé 18 ans [107].

3.4.1.3.3. *Coût économique.* Les surcoûts liés à une hospitalisation de jour pour instaurer un traitement curatif sont à opposer aux coûts liés à la persistance de l'allergie alimentaire. L'impact nutritionnel du retrait de certains aliments comme le lait de vache chez le nourrisson a été évoqué [98], justifiant la prescription de formules infantiles de substitution en quantité adéquate à l'origine de surcoûts pris en charge par la sécurité sociale en France. Le risque d'endettement des ménages à revenu faible est une réalité. Le surcoût lié à l'achat de produits alimentaires sans lait, sans œuf, et sans gluten chez l'enfant et l'adolescent, est estimé à 4000 €/an [108]. À ces dépenses s'ajoute le coût de l'anaphylaxie (trousses d'urgence, hospitalisation, arrêt de travail liés aux réactions allergiques).

3.4.1.3.4. Parce qu'une éviction prolongée peut être nocive. Des auteurs ont montré que le maintien de l'éviction n'est pas sans conséquence, car si certaines allergies guérissent spontanément, dans certains cas en revanche, l'allergie peut naturellement s'aggraver avec des manifestations plus sévères voire létales [109] et/ou un abaissement du seuil de réactivité [110]. De surcroît, Van de Zee et al. ont montré une aggravation de l'allergie à l'arachide en vieillissant [111]. À l'inverse, les essais de prévention active au sein de cohortes de nourrissons britanniques pour l'arachide (étude LEAP) [112], australiens pour l'œuf [113] et Israéliens pour le lait [114] ont montré le bénéfice de l'introduction précoce de ces aliments dans la prévention primaire de l'allergie à l'arachide, de l'œuf et du lait respectivement.

3.4.1.4. Parce que la littérature a montré l'efficacité des ITA. Plusieurs études menées en double insu versus placebo ont montré l'efficacité de l'ITA pour l'allergie au lait de vache, l'allergie à l'œuf, l'allergie à l'arachide et l'allergie au blé [115].

3.4.2. Pourquoi l'immunothérapie nécessite-t-elle une admission en hôpital de jour ?

3.4.2.1. Pour prouver la persistance de l'allergie alimentaire. L'ITA est un processus long, chronophage avec un monitoring médical sur plusieurs mois. De ce fait, il est fortement recommandé de ne proposer une ITA qu'après avoir prouvé la persistance de l'allergie. Lorsque l'allergie alimentaire ne dépend pas d'un mécanisme IgE-dépendant et/ou le dosage des IgE spécifiques ou la taille du prick test n'atteint pas une valeur prédictive positive ou négative fiable, un TPO est nécessaire pour valider la persistance de l'allergie alimentaire. Ce TPO est réalisé en HDJ pour des raisons de sécurité évidentes, car il nécessite une augmentation progressive des doses, des intervalles de 15–40 minutes entre chaque dose et des délais de surveillance de 2 à 10 h après l'administration de la dernière dose.

3.4.2.2. Pour déterminer le seuil de réactivité. Le seuil de réactivité et la sévérité de l'allergie détermine les modalités de l'ITA. Lorsque l'allergie est très sévère, certains ont plutôt recours à une ITA sous omalizumab [116], à une ITA par voie sublinguale ou épicutanée [117]. Dans de nombreux protocoles d'ITA, la première dose administrée à domicile dépendant de ce seuil de réactivité [118].

3.4.2.3. Pour initier l'ITA. De façon générale, ce traitement vise à augmenter la dose seuil réactogène, ou à raccourcir le temps pour atteindre une tolérance en accélérant le processus de guérison naturelle. L'ITA a pour but de réduire les risques de réactions graves dues à une exposition accidentelle. Toutes les récentes publications montrent que l'ITO est une intervention réalisable avec bénéfice. Cependant, l'innocuité, l'efficacité et les conditions sécurisées de cette approche doivent être confirmées et des recommandations réalisées quant aux indications, contre-indications et aux modalités de la réalisation [119].

Dans la mesure où les protocoles publiés, comportent un test de provocation pour valider la persistance de l'allergie et le seuil de réactivité, à ce jour, la mise en route d'une induction

de tolérance en allergie alimentaire justifie une HDJ en centre hospitalier spécialisé avec un allergologue rôlé à cette technique et entouré d'un personnel expérimenté, à proximité d'un service de réanimation.

L'immunothérapie débutera donc chez un patient ne présentant pas de contre-indication.

Le protocole d'ITA choisie, dépend du patient et de la dose réactogène initiale.

À ce jour, de façon générale, la majorité des protocoles d'ITA sont composés des phases suivantes [120–122].

1 Phase d'induction, dans le but d'atteindre rapidement une dose cible à l'hôpital (celle-ci pouvant être la dose réactogène) ou d'initiation (première dose).

2 Phase de construction (Build-up) avec augmentation de la dose ingérée quotidiennement selon un rythme pré établi (augmentation toutes les X semaines sur une durée de X semaines), en général de 2 à 32 semaines. Les montées de doses peuvent être, selon le protocole, réalisées à domicile ou à l'hôpital.

3 phase de maintenance : le patient poursuit l'ingestion quotidienne de l'aliment à la maison, à la dose atteinte au terme de la phase de construction.

4 Test d'éviction/réintroduction : certaines équipes proposent de remettre le patient en éviction pendant quelques semaines puis de procéder à une réintroduction de l'aliment sous contrôle médical, afin de vérifier l'installation d'une guérison définitive. Cette réintroduction implique un test de provocation oral en HDJ, en raison du risque de réaction non négligeable lors que la tolérance est instable [123].

3.4.3. Immunothérapie en HDJ pour quel aliment ?

Tous les aliments sont potentiellement susceptibles de déclencher une réaction allergique sévère IgE ou non IgE médiée. Dans certains cas d'allergie retardée IgE médiée (anaphylaxie aux viandes liées à la présence d'IgE anti-alpha-Gal) ou non IgE médiée (ex SEIPA), les patients peuvent être gardés sous surveillance jusqu'au lendemain matin.

3.4.4. Immunothérapie en HDJ pour quel type d'allergie ?

- Allergie alimentaire IgE médiée
- Allergie alimentaire non IgE médiée

À ce jour aucune publication ne fait état d'ITA chez des patients souffrant d'allergie alimentaire non IgE médiée.

3.4.5. Immunothérapie en HDJ pour quelle voie d'administration ?

3.4.5.1. Voie orale. La plupart des patients sont actuellement traités par ITA qui comprend a minima, un test de provocation au départ, pour valider la persistance de l'allergie et déterminer le seuil de réactivité.

3.4.5.2. Voie sublinguale. L'induction de tolérance par voie sublinguale (ITSL) est le plus souvent proposée chez des sujets à haut risque (anamnèse d'anaphylaxie grave ou seuil de réactivité bas) [124] ; elle est expérimentale.

Les patients sont admis en HDJ soit pour déterminer le seuil de réactivité ou soit pour repasser à une immunothérapie par voie orale après quelques semaines d'ITSL.

3.4.5.3. Voie épicutanée. Un nombre croissant de publication fait état de l'efficacité de l'induction de tolérance par voie épicutanée (EPIT) dans le traitement de l'allergie à l'arachide et au lait de [125,126]. Les patients sont toutefois admis en HDJ pour confirmer la persistance de l'allergie et déterminer le seuil de réactivité ou pour repasser à une immunothérapie par voie orale après quelques mois d'EPIT. Ce traitement par Viaskin® (DBV technologies) n'est pas encore commercialisé.

3.4.5.4. Voie sous-cutanée. Des essais sont en cours pour le traitement de l'allergie à l'arachide et au poisson avec des allergènes modifiés [127]. En dépit de leur caractère novateur, ces protocoles comportent à minima un test de provocation et de réintroduction, voire une surveillance en HDJ pour les premières phases après une seule injection et peut-être dans le futur, lors de rushs, pour des raisons sécuritaires évidentes.

3.4.6. Conclusion

Tenant compte des connaissances actuelles, la réalisation d'une ITA en allergie alimentaire nécessite une admission en HDJ pour la pratique d'un TPO :

- Initialement pour déterminer la dose réactogène initiale ;
- En cours d'ITO pour apprécier l'évolution ou réaliser les montées de dose ;
- Pour valider l'efficacité de l'ITO ;
- Pour vérifier la guérison (persistance de la tolérance orale).

Recommandations

Il est formellement recommandé de réaliser l'ITA (arachide, lait, œuf) en HDJ. Toute ITA devrait être précédée par un TPO initial diagnostique en HDJ permettant de connaître la dose réactogène et un TPO final en HDJ à la fin de l'ITA. Le protocole d'ITA choisi, pouvant comporter plusieurs augmentations de doses réalisées en HDJ, sera dépendant des caractéristiques du patient et du TPO initial diagnostique.

Il n'y a pas de données actuelles sur l'ITA à d'autres aliments.

Il n'y a pas de travaux à l'heure actuelle sur l'indication d'une ITA dans les allergies alimentaires non IgE médiées.

3.5. L'injection de Xolair chez l'enfant asthmatique est-elle un acte relevant d'un hôpital de jour ?

Le diagnostic d'asthme sévère passe chez l'enfant par la réalisation d'explorations dans un centre spécialisé, permettant de confirmer le diagnostic et de différencier [128] : l'asthme sévère justifiant un traitement prolongé à fortes doses de corticoïdes inhalés en association aux β 2LA pour rester contrôlé (palier 4 du GINA) [129], l'asthme difficile à contrôler en raison d'un ou plusieurs facteurs de risque identifiés et restant non contrôlés [130], l'asthme sévère résistant au traitement par fortes doses de corticoïdes inhalés en association aux β 2LA [128-130].

Le libellé de l'indication de l'omalizumab dans le VIDAL chez l'enfant de 6 ans à moins de 12 ans indique qu'il s'agit « d'un traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un pneumallergène perannuel et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta-2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme ». Ce libellé est conforme aux dernières recommandations du GINA, l'omalizumab étant le traitement recommandé au palier 5 du traitement de fond de l'asthme [131]. Chez l'enfant de 12 ans et plus, les indications rejoignent celles de l'adulte. Le traitement est à prescription hospitalière initiale obligatoire.

Pour préciser les modalités d'administration et de surveillance du traitement par omalizumab en pédiatrie, nous avons revu les données de la littérature concernant le risque de réaction sérieuse et d'anaphylaxie chez l'enfant. Il faut d'emblée rappeler que le traitement et sa réalisation doivent tenir compte du risque inhérent à celui-ci, mais aussi du contexte : caractéristique de l'asthme, environnement : famille, accès aux soins... Les recommandations présentées ont été validées par le Conseil Scientifique de la Société Pédiatrique de Pneumologie et Allergologie (SP2A).

3.5.1. Risque de réactions sérieuses et d'anaphylaxie chez l'enfant : données de littérature

En 2007, Cox et al. colligeaient 41 cas d'anaphylaxie selon la définition rapportée par Sampson, observés chez 35 des 39 500 traités, soit une incidence de 0,09 % (Omalizumab Joint Task Force (OJTF) – données post-marketing) [132]. L'âge des patients n'était pas décrit clairement, mais il s'agissait a priori d'adultes (adolescents ?). Dans 68 % des cas, la réaction survenait dans les 2 heures, et dans 78 % des cas au cours des 3 premières injections. Elle pouvait survenir dès la première. Aucun cas mortel n'était rapporté. Les recommandations de l'OJTF qui ont suivi sont détaillées dans le chapitre « omalizumab chez l'adulte ». Il faut noter que des réactions de type anaphylactique sont rapportées à distance de l'initiation du traitement, ainsi que des tableaux observés à distance de l'injection et dans les 48 heures suivantes, et/ou des manifestations d'évolution prolongée sur plusieurs heures [133]. Chez l'enfant, dans la méta-analyse de Rodrigo et al. [134] réunissant 1380 enfants âgés de 6 à 11 ans, issus de 3 essais cliniques [135]

[136,137], les cas d'anaphylaxie ne sont pas plus fréquents dans le bras placebo que dans le bras omalizumab [1,04 % versus 0,58 % ; RR = 0,51 (0,09, 2,82) ; $p=0,44$]. Milgrom a décrit dans les études IA010 et IA05 des effets secondaires sérieux chez 3,4 % des patients traités par omalizumab et 6,6 % de ceux traités par placebo [138]. Les 2 cas d'anaphylaxie étaient rapportés à la prise de démerol (bras omalizumab), et à l'ingestion d'arachide (bras placebo). Berger et al. dans la prolongation de l'étude IA010 jusque 52 semaines ne décrivaient aucun cas d'anaphylaxie [139]. Busse et al. (étude ICATA), colligeaient 7 cas d'anaphylaxie, dont 6 dans le bras placebo. Le patient traité par omalizumab présentait une toux et un prurit de gorge à la dernière injection de l'essai [137]. Dans la vraie vie, les effets secondaires survenant dans les 2 premières années de traitement ont été rapportés dans l'observatoire pédiatrique français [140,141]. Pendant la 1^{re} année de traitement (103 enfants), les principaux effets secondaires ont été locaux (douleur au site de l'injection, réaction cutanée), probablement favorisés par le conditionnement disponible à l'époque justifiant une reconstitution. Six patients ont présenté un effet secondaire sérieux selon l'évaluation du médecin prescripteur rapporté au traitement et aboutissant à son arrêt (5 arrêts à 20 semaines, 1 arrêt à 52 semaines de traitement). Il s'agissait de réactions systémiques associant douleurs abdominales, et/ou douleurs musculaires, et/ou céphalées, et/ou asthénie ($n=4$), d'un cas d'anaphylaxie, et d'une urticaire extensive. Le cas d'anaphylaxie, correspondait à un patient qui décrivait au décours des injections un prurit et une urticaire au niveau du site d'injection puis, au décours de la 4^e injection, un bronchospasme, une urticaire généralisée justifiant un traitement par adrénaline. Le traitement était repris sans récurrence à l'aide d'une pompe sous-cutanée en perfusion lente sur 4 heures avec décroissance progressive sur 30 minutes, avec prémédication pendant les premières injections (corticothérapie, antihistaminiques). Un dernier cas d'anaphylaxie, sans lien avec l'omalizumab, puisque secondaire à une allergie au kiwi, était rapporté chez un autre patient [139]. Pendant la 2^e année de traitement (78 patients traités), aucun cas d'anaphylaxie n'était colligé. On notait chez 6 patients une fatigue importante dans les 24 heures suivant l'injection. Deux effets secondaires sérieux étaient colligés : association fièvre, douleurs abdominales et céphalées pour l'un, hématurie, hémoptysie et arthralgies pour l'autre, d'évolution favorable à l'arrêt du traitement [140].

Au total, les études montrent :

- Une bonne tolérance de l'omalizumab chez l'enfant ;
- Une fréquence identique des effets secondaires, y compris sérieux, dans les bras placebo et omalizumab des essais cliniques ;
- De rares effets secondaires pouvant survenir à distance des premières injections, ou à distance de l'injection elle-même dans les essais cliniques comme en vie réelle.

Il reste important de poursuivre la déclaration des effets secondaires du traitement à la pharmacovigilance.

Recommandations

Chez l'enfant (<18 ans), la prescription de l'omalizumab est réservée à l'asthme allergique sévère, résistant au traitement de niveau 4 du GINA, après une évaluation réalisée dans un centre pédiatrique spécialisé dans l'asthme sévère de l'enfant confirmant le diagnostic, selon les recommandations.

Chez l'enfant, le traitement par omalizumab *stricto sensu* ne justifie pas une surveillance médicale hospitalière systématique.

Le choix du lieu de réalisation des injections, en milieu hospitalier ou non pour les premières injections, est évalué par le médecin prescripteur en fonction des caractéristiques du patient et de son environnement.

3.6. L'injection de Xolair chez l'adulte asthmatique est-elle un acte relevant d'un hôpital de jour ?

L'omalizumab est indiqué chez l'adulte :

- en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un pneumallergène perannuel et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta-2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS < 80 % de la valeur théorique), des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme ;
- en traitement additionnel, dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1 (libellé VIDAL).

La réalisation des injections d'omalizumab en hospitalisation de jour est discutée en raison de la survenue de réactions anaphylactiques.

3.6.1. Risque anaphylactique lié à l'Omalizumab

3.6.1.1. Incidence. L'incidence des réactions anaphylactiques survenant après une injection d'Omalizumab est de 0,09 à 0,2 % selon les études [132,133,142,143]. Une étude regroupant les données de plus de 7500 patients inclus dans les études de phase I, II et III et études de sécurité post-marketing d'Omalizumab, dont les patients traités par placebo, a permis d'estimer l'incidence de réactions anaphylactiques à 0,14 % pour l'Omalizumab versus 0,07 % dans la population contrôle [144]. Ce taux est similaire à l'incidence des réactions anaphylactiques

liées à d'autres médicaments (pénicillines orales, l'aspirine, les AINS) [145].

3.6.1.2. Sévérité. Une revue américaine de 124 cas d'anaphylaxie survenus après une injection d'Omalizumab, publiés ou rapporté à la pharmacovigilance, a permis de montrer que les patients présentaient lors de la réaction une insuffisance respiratoire dans 89 % des cas, une hypotension ou syncope dans 14 % des cas et nécessitaient d'une hospitalisation dans 15 % des cas [133]. Dans cette étude, la majorité des patients répondaient rapidement à la première injection d'épinéphrine. Toutefois, plusieurs patients ont nécessité des doses multiples d'épinéphrine, de bronchodilatateurs et d'antihistaminiques afin de contrôler les symptômes [133].

3.6.1.3. Délai de survenue par rapport au début du traitement. La plupart des réactions surviennent lors des premières injections : 39 % lors de la première injection, 64 % dans les deux premières injections, 78 % dans les 3 premières injections [132,133]. Des réactions anaphylactiques ont été décrites au-delà de la troisième injection, parfois après plus d'un an de traitement [133,146].

3.6.1.4. Délai de survenue/injection. Les réactions anaphylactiques sont décrites dans les 30 minutes suivant l'injection dans 35 % à 44 % des cas, entre 30 minutes et 2 heures 25 % à 33 % des cas, entre 2 et 12 heures après l'injection dans 22 % à 30 % des cas [132,133]. Le délai de survenue de la réaction anaphylactique n'est pas corrélé à sa sévérité [133].

3.6.1.5. Recommandations Omalizumab Joint Task Force (AAAAI/ACAAI). Devant ces constatations, des recommandations de bonne pratique ont été émises, comprenant :

- La nécessité de l'obtention d'un consentement éclairé du patient ;
- Une éducation du patient à l'anaphylaxie en termes de symptômes et de traitement ;
- Une prescription d'un stylo d'adrénaline auto-injectable et une éducation à son utilisation chez tous les patients traités par Omalizumab ;
- La nécessité d'une évaluation clinique, des signes vitaux et de la fonction respiratoire (DEP ou VEMS) avant chaque injection ;
- Une surveillance de 2 heures pour les 3 premières injections et de 30 min pour toutes les autres injections [132,142].

3.6.2. Risque anaphylactique lié au patient

La revue américaine de 124 cas d'anaphylaxie [133] a montré une population majoritairement féminine (83 %), âgée de 9 à 78 ans. Vingt-quatre pour cent des cas avaient une histoire antérieure d'anaphylaxie. Les paramètres démographiques, de traitement ou de comorbidité n'étaient pas associés à la survenue de réactions anaphylactiques tardives [133].

Recommandation

Le traitement par omalizumab *stricto sensu* ne justifie pas une surveillance médicale hospitalière systématique.

Le choix du lieu de réalisation des injections, en milieu hospitalier ou non pour les premières injections, est évalué par le médecin prescripteur en fonction des caractéristiques du patient et de son environnement.

3.7. L'injection de Xolair dans l'urticaire chronique spontanée chez l'adulte est-elle un acte relevant d'un hôpital de jour ?

Récemment, l'omalizumab a obtenu une autorisation de mise sur le marché en France en traitement additionnel de l'urticaire chronique spontanée présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1. Son efficacité a en effet été démontré versus placebo dans plusieurs études multicentriques [147-151]. Si la prescription initiale et annuelle est hospitalière, les injections d'omalizumab dans cette indication ne relèvent pas d'une HDJ.

Recommandation

Le traitement par omalizumab ne justifie pas une surveillance médicale hospitalière systématique.

4. Environnement sécuritaire de l'hôpital de jour en allergologie [33,37,152-156]

4.1. Introduction

Les patients relevant d'une hospitalisation de jour en allergologie sont susceptibles de présenter des réactions systémiques d'hypersensibilité immédiate potentiellement sévères voire létales avec en l'occurrence anaphylaxie, asthme aigu grave et angio-œdème laryngé.

La prise en charge offrant une sécurité optimale au patient repose sur un trépied de moyens : structure d'accueil, matériels appropriés, équipe soignante disponible et compétente.

L'analyse de différentes bases bibliographiques permettent d'obtenir des données assez éparpillées et relativement peu informatives justifiant une synthèse consensuelle.

4.2. Structure d'accueil

L'accueil en hospitalisation de jour se fait nécessairement dans une structure hospitalière ayant la capacité de prendre en charge les pathologies allergiques.

Compte tenu de la gravité potentielle des réactions allergiques induites, la proximité géographique avec une unité de soins continus est recommandée.

4.3. Équipements appropriés

4.3.1. Mobilier

Le patient est placé dans **un lit ou dans un fauteuil** positionnable en position allongée. Il dispose d'une **tablette réglable** sur laquelle pourra être servi en l'occurrence un repas ou une collation avec éviction alimentaire adaptée au profil allergique du patient.

4.3.2. Affichage

Il est recommandé de se référer aux textes réglementaires des procédures hospitalières.

Les **numéros de téléphone** des personnes et/ou des structures ressources sont affichés à proximité du téléphone.

Les **protocoles et procédures de soins d'urgence** établis grâce aux référentiels et consensus des sociétés savantes nationales et internationales sont facilement accessibles et remis à jour régulièrement.

Les **check listes** mises à jour et validées périodiquement des médicaments et appareils disponibles, dont le bon fonctionnement est régulièrement vérifié, sont établies et accessibles.

4.3.3. Appareils de surveillance

Stéthoscopes de tailles différentes, **peak-flow et spiromètre, tensiomètre** (brassards adaptés à la taille des patients) et **saturo-mètre** permettent la surveillance des patients lors des différentes procédures. Les paramètres sont ainsi consignés tout au long de la surveillance du patient. Lampe et abaisse-langue sont utiles à l'examen des voies respiratoires hautes dans l'éventualité d'un angio-œdème laryngé.

4.3.4. Équipements d'urgence

4.3.4.1. *Un chariot d'urgence doit être très rapidement et très facilement accessible.*

- Les **différentes médications d'urgence** doivent comporter au minimum : adrénaline, corticoïdes parentéraux et per os, antihistaminiques parentéraux et per os, bêta-mimétiques aérosol et spray, antalgiques parentéraux et per os, anti-émétiques parentéraux et per os, antispasmodiques parentéraux et per os, anti-récepteurs des bradykinines, acide tranexamique, solutés de remplissage.
- Les **dispositifs figurant dans le chariot d'urgence** sont les suivants : Matériel de perfusion et voies d'abord, masque et matériel de ventilation, sondes d'intubation, laryngoscope, canules, matériel d'aspiration, défibrillateur.

4.3.4.2. *Autres équipements d'urgence : oxygène, scope et ECG.*
Les matériaux devraient être de préférence sans latex.

4.4. Équipe soignante

Un médecin qualifié en allergologie doit être présent physiquement lors du déroulement de l'hospitalisation de jour.

Il est le coordonnateur de l'équipe soignante (infirmières, aides-soignantes) qui doit connaître et savoir reconnaître précocement les symptômes mineurs et prodromiques des réactions allergiques, permettant alors la mise en route des thérapeutiques appropriées.

La possibilité d'un débriefing et d'une analyse critique de dossier après la prise charge de patient peut faire l'objet d'un staff de service voire d'une évaluation des pratiques professionnelles (EPP).

Enfin l'évaluation régulière de l'équipe par des formations obligatoires aux gestes et soins d'urgence est nécessaire (Attestation de Formation aux Gestes et Soins d'Urgence [AFGSU]).

Déclaration de liens d'intérêts

Antoine Magnan a exercé des fonctions de consultant auprès de Novartis, GSK, Astra-Zeneca, Meda Pharma, Boehringer, Mundipharma, MSD, Takeda, Menarini et TEVA. Il a participé en tant qu'orateur à des colloques et symposiums organisés par Novartis, GSK, Astra-Zeneca, Meda Pharma, Boehringer, TEVA, MundiPharma, Stallergènes et ALK. Il a été investigateur d'études cliniques promues par GSK, Astra-Zeneca, Novartis, Sanofi, Amgen, Boehringer et Teva.

Antoine Deschildre a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, conseil, participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires GSK, Novartis, Astra Zeneca, Chiesi, Stallergènes, ALK, MEDA.

Les autres auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

Annexe 1. Comité d'organisation

Président :	Antoine Magnan / Jocelyne Just
Coordination :	Joëlle Birnbaum Cindy Barnig Aurélié Baron

Annexe 2. Groupe de travail

- Contraintes réglementaires (Nicolas Petit)
- Les tests cutanés sont-ils des actes relevant d'un hôpital de jour ? (Alain Didier, Claire Mailhol)
- Les tests de provocation (TP) sont-ils des actes relevant d'un hôpital de jour ? (Catherine Neukirch, Claude Ponvert)
- Les bilans des maladies allergiques peuvent-ils être réalisés en hôpital de jour ? (Nicolas Petit)
- La désensibilisation aux hyménoptères est-elle un acte relevant d'un hôpital de jour ? (François Lavaud)
- La désensibilisation aux allergènes respiratoires est-elle un acte relevant d'un hôpital de jour ? (Carine Metz-Favre)
- L'immunothérapie médicamenteuse est-elle un acte relevant d'un hôpital de jour ? (Martine Drouet)

- L'immunothérapie alimentaire (ITA) dans l'allergie alimentaire (Christine Sauvage)
- L'injection de Xolair chez l'enfant est-elle un acte relevant d'un hôpital de jour ? (Antoine Deschildre)
- L'injection de Xolair chez l'adulte est-elle un acte relevant d'un hôpital de jour ? (Jeanne-Marie Perotin)
- Environnement sécuritaire de l'hôpital de jour en allergologie (Étienne Beaudouin)

Annexe 3. Groupe de lecture

- Conseil scientifique de la Société Française d'Allergologie (SFA)
- Société Pédiatrique de Pneumologie et Allergologie (SP2A)
- Groupe de travail Insectes piqueurs de la SFA
- Groupe de travail Asthme et Allergie (G2A) de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF)
- Groupe de travail allergie alimentaire de la SFA
- Groupe de travail allergie médicamenteuse (TRAM) de la SFA

Références

- [1] Brockow K, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68(6):702–12.
- [2] Bernstein DI, et al. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(6):1129–36.
- [3] Liccardi G, et al. Systemic reactions from skin testing: literature review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16(2):75–8.
- [4] Larsen JN, et al. Manufacturing and standardizing allergen extracts in Europe. *Clin Allergy Immunol* 2008;21:283–301.
- [5] Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5 Suppl.):S147–334.
- [6] Nicolau N, Johnston GA. Anaphylaxis following prick testing with natural rubber latex. *Contact Dermatitis* 2002;47(4):251–2.
- [7] Nettis E, et al. Systemic reactions on SPT to latex. *Allergy* 2001;56(4):355–6.
- [8] Devenney I, Falth-Magnusson K. Skin prick tests may give generalized allergic reactions in infants. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85(6 Pt 1):457–60.
- [9] Codreanu F, et al. The risk of systemic reactions to skin prick-tests using food allergens: CICBAA data and literature review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006;38(2):52–4.
- [10] Pitsios C, et al. Anaphylaxis during skin testing with food allergens in children. *Eur J Pediatr* 2010;169(5):613–5.
- [11] Lavaud F, Mouton C, Ponvert C. [Skin tests to diagnose hypersensitivity reactions occurring during anaesthesia]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30(3):264–79.
- [12] Ewan PW, et al. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clin Exp Allergy* 2010;40(1):15–31.
- [13] Valyasevi MA, Van Dellen RG. Frequency of systematic reactions to penicillin skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85(5):363–5.
- [14] Co Minh HB, et al. Systemic reactions during skin tests with beta-lactams: a risk factor analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2):466–8.
- [15] Bagg A, Chacko T, Lockey R. Reactions to prick and intradermal skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102(5):400–2.
- [16] Yoon SH, et al. Skin tests in patients with hypersensitivity reaction to iodinated contrast media: a meta-analysis. *Allergy* 2015;70(6):625–37.
- [17] Brockow K, et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media – a European multicenter study. *Allergy* 2009;64(2):234–41.
- [18] Lockey RF, et al. The Hymenoptera venom study. II: skin test results and safety of venom skin testing. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84(6 Pt 1):967–74.
- [19] Bilo BM, et al. Diagnosis of hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;60(11):1339–49.
- [20] Strohmeier B, et al. Simultaneous intradermal testing with hymenoptera venoms is safe and more efficient than sequential testing. *Allergy* 2013;68(4):542–4.
- [21] Krishna MT, et al. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clin Exp Allergy* 2011;41(9):1201–20.
- [22] Barbaud A, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2013;168(3):555–62.
- [23] Mullins RJ, Dear KB, Tang ML. Time trends in Australian hospital anaphylaxis admissions in 1998–1999 to 2011–2012. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(2):367–75.
- [24] Turner PJ, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(4) [956–63e1].
- [25] Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):291–307 [quiz 308].
- [26] Muraro A, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69(8):1008–25.
- [27] Agache I, et al. In vivo diagnosis of allergic diseases – allergen provocation tests. *Allergy* 2015;70(4):355–65.
- [28] Demoly P, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69(4):420–37.
- [29] Gomes ER, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2016;71(2):149–61.
- [30] Waton J, et al. Negative predictive value of drug skin tests in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2009;160(4):786–94.
- [31] Vandenplas O, et al. Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. *Eur Respir J* 2014;43(6):1573–87.
- [32] Bousquet J, et al. Les conditions de sécurité pour la réalisation des tests de provocation en allergologie. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47:323–32.
- [33] Moneret-Vautrin D, et al. 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.
- [34] Perry TT, et al. Risk of oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(5):1164–8.
- [35] James JM, Burks Jr AW. Food allergy: current diagnostic methods and interpretation of results. *Clin Allergy Immunol* 2000;15:199–215.
- [36] Simons FE, et al. World allergy organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3) [587–93 e1–22].
- [37] Santos C, et al. Test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant. Quand, pour qui et comment ? Réalisation. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2006;46:659–69.
- [38] Ibanez MD, et al. Comprehensive review of current knowledge on egg oral immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015;25(5):316–28 [quiz 2 p following 328].
- [39] Demoly P, et al. Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. *Allergy* 2010;65(3):327–32.
- [40] Ponvert C. [Diagnosis of allergic and non-allergic hypersensitivity reactions to commonly used drugs and biological substances in children: diagnostic algorithm]. *Arch Pediatr* 2011;18(4):486–92.
- [41] Defrance C, Bousquet PJ, Demoly P. Evaluating the negative predictive value of provocation tests with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2011;66(11):1410–4.
- [42] Aberer W, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58(9):854–63.
- [43] Bourke J, et al. Improving the effectiveness of penicillin allergy de-labeling. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(3) [365–34e1].

- [44] Picard M, et al. Outpatient penicillin use after negative skin testing and drug challenge in a pediatric population. *Allergy Asthma Proc* 2012;33(2):160–4.
- [45] Warrington RJ, Burton R, Tsai E. The value of routine penicillin allergy skin testing in an outpatient population. *Allergy Asthma Proc* 2003;24(3):199–202.
- [46] Ponvert C, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(4):411–8.
- [47] Blanca-Lopez N, et al. Skin testing and drug provocation in the diagnosis of nonimmediate reactions to aminopenicillins in children. *Allergy* 2009;64(2):229–33.
- [48] Ponvert C, et al. Allergy to beta-lactam antibiotics in children. *Pediatrics* 1999;104(4):e45.
- [49] Hassani A, et al. Hypersensitivity to cyclooxygenase inhibitory drugs in children: a study of 164 cases. *Eur J Dermatol* 2008;18(5):561–5.
- [50] Romano A, et al. Diagnosing hypersensitivity reactions to cephalosporins in children. *Pediatrics* 2008;122(3):521–7.
- [51] Berroa F, et al. Rechallenge in pediatric patients diagnosed with delayed hypersensitivity to penicillins. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;23(5):369–70.
- [52] Dordal MT, et al. Allergen-specific nasal provocation testing: review by the rhinoconjunctivitis committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21(1):1–12 [quiz follow 12].
- [53] Diamant Z, et al. Inhaled allergen bronchoprovocation tests. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(5) [1045–1055 e6].
- [54] Mortemousque B, et al. [Conjunctival provocation test: recommendations]. *J Fr Ophtalmol* 2006;29(7):837–46.
- [55] Ingen-Housz-Oro S, et al. [Dermatology day-care: should intermediate pricing be offered? A multicentre opinion survey]. *Ann Dermatol Venerol* 2013;140(6–7):472–4.
- [56] Bruneu Y, et al. [Day-care hospitalisation in the dermatology departments of French university hospitals]. *Ann Dermatol Venerol* 2012;139(11):710–6.
- [57] Bilo MB. Anaphylaxis caused by Hymenoptera stings: from epidemiology to treatment. *Allergy* 2011;66(Suppl. 95):35–7.
- [58] Lavaud F, Perotin JM, F JF. Sensibilisation ou allergie aux venins d'hyménoptères. Comment faire la différence ? *Rev Fr Allergol* 2010;50:132–6.
- [59] Bonifazi F, et al. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005;60(12):1459–70.
- [60] Birnbaum J. Allergie aux venins d'hyménoptères. Qui, comment et combien de temps désensibiliser ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47:25–31.
- [61] Sturm G, et al. Rush hymenoptera venom immunotherapy: a safe and practical protocol for high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(6):928–30.
- [62] Birnbaum J, et al. Hymenoptera ultra-rush venom immunotherapy (210 min): a safety study and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2003;33(1):58–64.
- [63] Korosec P, et al. Immunological and clinical factors associated with adverse systemic reactions during the build-up phase of honeybee venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2015;45(10):1579–89.
- [64] Lockett RF, et al. The Hymenoptera venom study. III: Safety of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86(5):775–80.
- [65] Mosbech H, Muller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy* 2000;55(11):1005–10.
- [66] Reid MJ, et al. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985–1989. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92(1 Pt 1):6–15.
- [67] Epstein TG, et al. AAAAI/ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, years 2008–2012: an update on fatal and nonfatal systemic allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2(2):161–7.
- [68] Epstein TG, et al. AAAAI and ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy. Year 3: what practices modify the risk of systemic reactions? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110(4) [274–8, 278 e1].
- [69] Bernstein DI, et al. Surveillance of systemic reactions to subcutaneous immunotherapy injections: year 1 outcomes of the ACAAI and AAAAI collaborative study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104(6):530–5.
- [70] Lockett RF, et al. Systemic reactions and fatalities associated with allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87(1 Suppl. 1):47–55.
- [71] Cox L. Accelerated immunotherapy schedules: review of efficacy and safety. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97(2):126–37 [quiz 137–40, 202].
- [72] Lin MS, et al. Nonfatal systemic allergic reactions induced by skin testing and immunotherapy. *Ann Allergy* 1993;71(6):557–62.
- [73] Temino VM, et al. Safety of multiple aeroallergen rush immunotherapy using a modified schedule. *Allergy Asthma Proc* 2013;34(3):255–60.
- [74] Harvey SM, et al. Safety of rush immunotherapy to multiple aeroallergens in an adult population. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92(4):414–9.
- [75] Smits WL, et al. Safety of rush immunotherapy using a modified schedule: a cumulative experience of 893 patients receiving multiple aeroallergens. *Allergy Asthma Proc* 2007;28(3):305–12.
- [76] Liu A, et al. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century. *Clin Exp Allergy* 2011;41(12):1679–89.
- [77] Imbart-Comte L, Demoly P. Les accoutumances médicamenteuses. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004;44:308–14.
- [78] Cernadas JR, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. *Allergy* 2010;65(11):1357–66.
- [79] de Groot H, Mulder WM. Clinical practice: drug desensitization in children. *Eur J Pediatr* 2010;169(11):1305–9.
- [80] Scherer K, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions – an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2013;68(7):844–52.
- [81] Wendel Jr GD, et al. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med* 1985;312(19):1229–32.
- [82] Burrows JA, Toon M, Bell SC. Antibiotic desensitization in adults with cystic fibrosis. *Respirology* 2003;8(3):359–64.
- [83] Graybill JR, et al. Controlled penicillin anaphylaxis leading to desensitization. *South Med J* 1974;67(1):62–4.
- [84] Castells MC, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(3):574–80.
- [85] Cortellini G, et al. Clinical approach on challenge and desensitization procedures with aspirin in patients with ischemic heart disease and nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Allergy* 2017;72(3):498–506.
- [86] Leoung GS, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) dose escalation versus direct rechallenge for *Pneumocystis Carinii* pneumonia prophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. *J Infect Dis* 2001;184(8):992–7.
- [87] Fegueux S, et al. Sulphadiazine desensitization in AIDS patients. *AIDS* 1991;5(10):1275–6.
- [88] Caumes E, et al. A life-threatening adverse reaction during trimethoprim-sulfamethoxazole desensitization in a previously hypersensitive patient infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996;23(6):1313–4.
- [89] Gupta RS, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics* 2011;128(1):e9–17.
- [90] Vetander M, et al. Anaphylaxis to foods in a population of adolescents: incidence, characteristics and associated risks. *Clin Exp Allergy* 2016;46(12):1575–87.
- [91] Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(2):434–42.
- [92] Mullins RJ, et al. Increases in anaphylaxis fatalities in Australia from 1997 to 2013. *Clin Exp Allergy* 2016;46(8):1099–110.
- [93] Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(1):191–3.
- [94] Burks AW. Peanut allergy. *Lancet* 2008;371(9623):1538–46.
- [95] Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(4):1018–9.

- [96] Grabenhenrich LB, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: the European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(4) [1128-37 e1].
- [97] Robbins KA, Wood RA, Keet CA. Milk allergy is associated with decreased growth in US children. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(6) [1466-1468 e6].
- [98] Hobbs CB, et al. Food allergies affect growth in children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(1) [133-4 e1].
- [99] Factor JM, et al. Effect of oral immunotherapy to peanut on food-specific quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109(5) [348-352 e2].
- [100] Greenhawt M. Food allergy quality of life and living with food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;16(3):284–90.
- [101] Rigal N, et al. [Food allergy in the child: an exploratory study on the impact of the elimination diet on food neophobia]. *Arch Pediatr* 2005;12(12):1714–20.
- [102] Skolnick HS, et al. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(2):367–74.
- [103] Peters RL, et al. Natural history of peanut allergy and predictors of resolution in the first 4 years of life: a population-based assessment. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(5) [1257-66 e1-2].
- [104] Fleischer DM, et al. The natural history of tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(5):1087–93.
- [105] Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(8):1127–34.
- [106] Sicherer SH, et al. The natural history of egg allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):492–9.
- [107] Czaja-Bulsa G, Bulsa M. The natural history of IgE mediated wheat allergy in children with dominant gastrointestinal symptoms. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10(1):12.
- [108] Protudjer JL, et al. Household costs associated with objectively diagnosed allergy to staple foods in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(1):68–75.
- [109] Barbi E, et al. Fatal allergy as a possible consequence of long-term elimination diet. *Allergy* 2004;59(6):668–9.
- [110] Morisset M, et al. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39(1):12–9.
- [111] van der Zee T, et al. The eliciting dose of peanut in double-blind, placebo-controlled food challenges decreases with increasing age and specific IgE level in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(5):1031–6.
- [112] Du Toit G, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015;372(9):803–13.
- [113] Palmer DJ, et al. Early regular egg exposure in infants with eczema: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(2) [387-92 e1].
- [114] Katz Y, et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(1) [77-82e1].
- [115] Albin S, Nowak-Węgrzyn A. Potential treatments for food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35(1):77–100.
- [116] Wood RA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(4) [1103-10 e1-11].
- [117] Jones SM, Burks AW, Dupont C. State of the art on food allergen immunotherapy: oral, sublingual, and epicutaneous. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):318–23.
- [118] Delebarre-Sauvage C, V AC. Où et comment induire la tolérance chez l'enfant allergique alimentaire à l'arachide ? *Rev Fr Allergol* 2014;54(3):188–91.
- [119] Fiocchi A, et al. World Allergy Organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(Suppl. 21):1–125.
- [120] Staden U, et al. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007;62(11):1261–9.
- [121] Burks AW, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med* 2012;367(3):233–43.
- [122] Escudero C, et al. Early sustained unresponsiveness after short-course egg oral immunotherapy: a randomized controlled study in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2015;45(12):1833–43.
- [123] Syed A, et al. Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced regulatory T-cell function and hypomethylation of forkhead box protein 3 (FOXP3). *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):500–10.
- [124] Vazquez-Ortiz M, Turner PJ. Improving the safety of oral immunotherapy for food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(2):117–25.
- [125] Jones SM, et al. Safety of epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy: a phase 1 study using the Viaskin patch. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(4) [1258-61 e1-10].
- [126] Dupont C, et al. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(5):1165–7.
- [127] Zuidmeer-Jongejan L, et al. Development of a hypoallergenic recombinant parvalbumin for first-in-man subcutaneous immunotherapy of fish allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;166(1):41–51.
- [128] Lodrup Carlsen KC, et al. Assessment of problematic severe asthma in children. *Eur Respir J* 2011;37(2):432–40.
- [129] Hedlin G, et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. *Eur Respir J* 2010;36(1):196–201.
- [130] Chung KF, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43(2):343–73.
- [131] <http://www.ginasthma.org/>.
- [132] Cox L, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(6):1373–7.
- [133] Limb SL, et al. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(6):1378–81.
- [134] Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26(6):551–6.
- [135] Milgrom H, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001;108(2):E36.
- [136] Lanier B, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(6):1210–6.
- [137] Busse WW, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011;364(11):1005–15.
- [138] Milgrom H, et al. Safety and tolerability of omalizumab in children with allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin* 2011;27(1):163–9.
- [139] Berger W, et al. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91(2):182–8.
- [140] Deschildre A, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J* 2013;42(5):1224–33.
- [141] Deschildre A, et al. Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma. *Eur Respir J* 2015;46(3):856–9.
- [142] Cox L, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma & Immunology Omalizumab-Associated Anaphylaxis Joint Task Force follow-up report. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(1):210–2.
- [143] Lin RY, Rodriguez-Baez G, Bhargava GA. Omalizumab-associated anaphylactic reactions reported between January 2007 and June 2008. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103(5):442–5.
- [144] Corren J, et al. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy* 2009;39(6):788–97.
- [145] Incorvaia C, et al. Omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody: state of the art. *Drug Des Devel Ther* 2014;8:197–207.
- [146] Price KS, Hamilton RG. Anaphylactoid reactions in two patients after omalizumab administration after successful long-term therapy. *Allergy Asthma Proc* 2007;28(3):313–9.

- [147] Ferrer M, et al. Omalizumab is effective in nonautoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(5):1300–2.
- [148] Groffik A, et al. Omalizumab – an effective and safe treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2011;66(2):303–5.
- [149] Maurer M, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368(10):924–35.
- [150] Saini S, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(3) [567-73 e1].
- [151] Saini SS, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2015;135(3):925.
- [152] Niggemann B, Wahn U, Sampson HA. Proposals for standardization of oral food challenge tests in infants and children. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5(1):11–3.
- [153] Sicherer SH. Food allergy: when and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10(4):226–34.
- [154] Bindslev-Jensen C, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59(7):690–7.
- [155] Torr T, et al. Food challenges: a review and audit. *Paediatr Nurs* 2002;14(9):30–4.
- [156] Hamilos DL, et al. Suggested approaches for research protocols involving the potential for life-threatening reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91(6):1101–20.