

Revue critique

Les conditions de sécurité pour la réalisation des tests de provocation en allergologie

Safety conditions for allergic challenge tests realization

P.-J. Bousquet^{a,b}, F. Rance^c, A. Deschildre^d, F. de Blay^e, J.-Y. Lefrant^f, P. Demoly^{a,*}

^a *Exploration des allergies, maladies respiratoires – Inserm U454 - IFR3, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHU de Montpellier, 34295 Montpellier cedex 5, France*

^b *Département de l'information médicale, groupe hospitalo-universitaire Carêmeau, CHU de Nîmes, place du professeur Robert-Debré, 30029 Nîmes cedex 9, France*

^c *Allergologie et pneumologie pédiatriques, hôpital des enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, TSA 70034, 31059 Toulouse cedex, France*

^d *Clinique de pédiatrie, unité de pneumologie-allergologie pédiatrique, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU de Lille, 59037 Lille cedex, France*

^e *Département de pneumologie, hôpital Lyautey, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, rue des Canonnières, 67100 Strasbourg cedex, France*

^f *Division anesthésie réanimation douleur urgence, groupe hospitalo-universitaire Caremeau, CHU de Nîmes, place du professeur Robert-Debré, 30029 Nîmes cedex 9, France*

Reçu le 14 mars 2007 ; accepté le 16 mars 2007

Disponible sur Internet le 23 avril 2007

Résumé

La Société française d'allergologie et d'immunologie clinique émet des recommandations concernant la pratique des tests de provocation en allergologie. Sont listés les différents tests de provocation (alimentaires, médicamenteux, respiratoires, désensibilisations en rush), leurs indications et conditions de réalisation. Il est recommandé de réaliser les tests de provocation allergologique dans une structure hospitalière dotée d'un personnel médical et paramédical ayant des connaissances allergologiques suffisantes pour poser un diagnostic allergologique, surveiller les tests et prendre en charge des réactions allergiques sévères ; cette unité doit être géographiquement proche d'une unité de réanimation adulte ou pédiatrique si le test concerne des enfants.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The French society of allergology (SFAIC) is editing recommendations concerning the practice of allergic challenge tests. The different challenges are listed (food, drugs, respiratory allergens, rush immunotherapy), together with their indications and procedures. It is recommended that the above allergic challenge tests should be performed in hospital settings with a trained staff with sufficient knowledge in allergology to confirm diagnosis, follow the tests and be able to promptly and adequately treat severe reactions; this unit should be close enough to an ICU for adults and children.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie alimentaire ; Allergie médicamenteuse ; Anaphylaxie ; Choc anaphylactique ; Sécurité ; Tests de provocation

Keywords: Food allergy; Drug allergy; Anaphylaxis; Anaphylactic shock; Challenge tests; Security

Abréviations : AAAAI, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology ; ACAAI, American College of Allergy, Asthma and Immunology ; ATS, American Thoracic Society ; CCAM, Classification commune des actes médicaux ; DAHD, Drug Allergy and Hypersensitivity Database ; EAACI, European Academy of Allergy and Clinical Immunology ; ENDA, European Network for Drug Allergy ; ERS, European Respiratory Society ; HAS, Haute Autorité de santé ; IRS, International Rhinologic Society ; SFAIC, Société française d'allergologie et d'immunologie clinique ; SFORL, Société française d'otorhinolaryngologie ; SPLF, Société de pneumologie de langue française ; TP, Test de provocation ; TPO, Test de provocation par voie orale

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : demoly@montp.inserm.fr (P. Demoly).

Nous nous sommes intéressés dans ce travail aux conditions nécessaires à la mise en œuvre des tests de provocation (TP) allergologique chez l'enfant et chez l'adulte, quels que soient l'allergène et la voie d'introduction de cet allergène. Celles-ci regroupent des compétences de l'équipe médicale en allergologie, des moyens matériels et un environnement assurant la sécurité. Nous avons d'abord abordé la question du lieu de réalisation des TP, puis des mesures de sécurité et enfin de la prise en charge en cas de réaction, en insistant sur les spécificités liées à l'enfant en termes d'accueil et de sécurité.

Pour les tests de provocation allergologique par ingestion, la classification commune des actes médicaux (CCAM) précise : « Environnement : spécifique ; milieu hospitalier spécialisé, sous surveillance médicale étroite, personnel entraîné, équipement adapté, disponible immédiatement pour traiter un choc anaphylactique ». Pour les tests de provocation allergologique par injection, la CCAM précise : « Environnement : adapté au risque en fonction de la substance et du patient ». En fonction du risque de choc anaphylactique (risque à apprécier pour chaque patient et allergène), le test est réalisé dans une structure d'hospitalisation de jour, d'hospitalisation conventionnelle, ou de soins intensifs. De même, la CCAM précise pour les désensibilisations en rush aux venins d'hyménoptères : « Environnement : spécifique : pour désensibilisation aux venins d'hyménoptères et pour désensibilisation dans l'asthme, réservé aux centres cliniques en possédant l'expérience et se trouvant à proximité immédiate d'une unité de réanimation ».

Afin d'étayer nos recommandations, nous nous sommes appuyés sur les recommandations éditées par les principales sociétés savantes française, européenne et nord-américaines d'allergologie, d'immunologie, de pneumologie et d'otorhinolaryngologie. Lorsque des recommandations sont éditées par la Haute Autorité de santé (HAS), celles-ci sont reprises. Enfin, certaines justifications sont issues d'une revue de la littérature non exhaustive, le but de cet article étant plutôt de définir le cadre d'application de ces procédures. Les tests de provocation et de désensibilisations en rush correspondant aux cas les plus fréquents en allergologie sont abordés. L'accent a été mis sur les précautions de réalisation de ces actes diagnostiques et thérapeutiques, et non pas sur la méthodologie de réalisation.

1. Les différents tests

1.1. Tests de provocation

1.1.1. Tests de provocation alimentaire

Un test de provocation par voie orale (TPO) constitue un test d'ingestion de l'aliment dans le but de reproduire les symptômes en tenant compte de la chronologie et de la quantité d'aliment nécessaire pour les provoquer. Il faut distinguer les tests en aveugle (simple ou double insu), des tests en ouvert. Le TPO en double insu contre placebo constitue l'étalon or en terme de diagnostic de l'allergie alimentaire. Les indications d'un TPO sont d'une part, de poser le diagnostic d'une allergie alimentaire en évaluant la quantité d'aliment qui déclenche une réaction (dose réactogène) et d'autre part, d'évaluer la tolérance à un aliment chez un patient sensibilisé ou antérieurement allergique. Le test de provocation labial (TPL) ne constituant pas un test diagnostique déterminant une dose réactogène n'est pas abordé dans cet article [1].

Deux particularités sont soulignées. D'une part, le TPO concerne plus les enfants que les adultes du fait d'une prévalence plus élevée de l'allergie alimentaire chez les enfants. D'autre part, le TPO peut être répété quand il recherche l'acquisition d'une tolérance (résolution d'une allergie alimentaire ou guérison) décrit pour de nombreux aliments [2].

Les symptômes cliniques susceptibles de survenir lors des TPO aux aliments vont des signes bénins, le plus souvent cutanés, aux manifestations graves respiratoires et/ou cardiovasculaires [3]. Des chocs anaphylactiques, bien que rares, ont été décrits [4–6]. Les réactions systémiques sévères sont surtout respiratoires. Moneret-Vautrin et al. rapportaient dans une population d'enfants et d'adultes l'utilisation de l'adrénaline dans 1 % des TPO, des corticoïdes par voie orale ou intraveineuse et des bêta2-mimétiques dans 5 à 8 % [5]. Perry et al. ont analysé rétrospectivement les réactions survenues lors de 584 tests en double insu et leur prise en charge [7]. Deux cent cinquante-trois réactions ont été relevées : lait (90/161 tests), œuf (56/133 tests), cacahuète (71/171 tests), soja (21/75 tests), blé (15/44 tests). Des réactions sévères (bronchospasme et/ou complication cardiovasculaire ou symptômes témoignant de l'atteinte d'au moins quatre organes) ont été observées dans 28 % des cas. Les manifestations respiratoires basses étaient les plus fréquentes (26 % des cas). Des résultats similaires ont été observés dans d'autres études [8–11]. Le résultat des tests allergologiques ne préjuge pas de la gravité de la réaction survenant au cours d'un TPO et les réactions sévères sont possibles avec tous les aliments.

1.1.2. Tests de provocation médicamenteux

Les tests de provocation aux médicaments peuvent être inhalés, oraux, intramusculaires, sous-cutanés ou intraveineux. Seuls les tests visant à atteindre la dose thérapeutique sont abordés. La réalisation des patch tests, des prick tests, et des intradermoréactions est donc exclue, même si le risque d'anaphylaxie a été décrit [12]. Leur but est de confirmer ou d'éliminer le rôle du ou des médicaments dans l'épisode clinique d'hypersensibilité. À la différence des allergies alimentaires où l'anamnèse est souvent évocatrice, celle d'une allergie médicamenteuse est généralement vague, les épisodes étant peu nombreux et/ou anciens [13,14]. Il existe toutefois un questionnaire validé par le groupe *European Network for Drug Allergy* (ENDA), groupe de travail de l'*European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) [15] permettant d'aider au diagnostic dans la mesure du possible.

De plus, l'arsenal diagnostique permettant de confirmer une allergie médicamenteuse est limité. Lorsque cela est possible, des tests cutanés sont réalisés (cas des bêtalactamines, des anesthésiques généraux ou des produits de contraste iodés par exemple) [16,17]. En cas de négativité ou d'impossibilité de réaliser ces tests, un TP est nécessaire. Cette technique est validée par le groupe ENDA [16,18,19]. Les autres types de tests, comme le dosage des IgE spécifiques [20,21], les tests d'activation des basophiles ou de transformation lymphocytaire sont pour l'instant principalement réservés à quelques rares centres ou du ressort de la recherche.

Les réactions encourues lors d'un TP sont potentiellement mortelles, une réaction similaire voire plus sévère que celle observée lors de la prise précédente pouvant survenir. L'anaphylaxie, y compris le choc anaphylactique, et le bronchospasme, sont classiques avec certains médicaments (antibiotiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens en particu-

lier). Ainsi, l'analyse de la base de données DAHD (*Drug Allergy and Hypersensitivity Database*) a permis d'identifier 366 tests de provocation positifs dont 63 (17,2 %) se manifestant par une anaphylaxie ou un choc anaphylactique et impliquant l'utilisation d'adrénaline. Seulement trois réactions modérées à sévères sont survenues le lendemain.

1.1.3. Tests de provocation respiratoires

Même si dans la majorité des cas le diagnostic d'hyperréactivité bronchique (spécifique ou non) est facile, il est parfois nécessaire de mettre en évidence cette hyperréactivité par un TP pharmacologique, à l'exercice ou à un agent spécifique. Le TP bronchique à un agent spécifique apporte la preuve de sa responsabilité dans la genèse des symptômes du patient. En cas de positivité, une chute du VEMS de plus de 20 % est observée (phase initiale), nécessitant un traitement immédiat et adapté. Cette réaction est suivie de façon inconstante par une seconde phase débutant dans les deux à six heures, culminant entre six et dix heures suivant la provocation et pouvant persister les jours suivants. Le patient récupère sa fonction respiratoire de base immédiatement dans plus de 90 %.

L'agent pharmacologique utilisé pour tester la présence ou non d'une hyperréactivité bronchique non spécifique est généralement la métacholine, parfois l'histamine. Ces tests ne sont pas actuellement considérés dangereux par la Société de pneumologie de langue française (SPLF) [22], l'*European Respiratory Society* (ERS) [23] et l'*American Thoracic Society* (ATS) [24]. Ils sortent du contexte du présent travail (comme le test à l'exercice). Leur réalisation est standardisée et a fait l'objet de recommandations [22–24]. Elle nécessite la surveillance régulière du patient durant et suivant le test, jusqu'à récupération de la fonction respiratoire (au moins 90 % de la valeur de base).

Dans certains cas, lorsque la composante allergique d'un asthme ne peut être clairement déterminée par la clinique et par le bilan allergologique standard, un TP peut être réalisé avec l'agent suspecté [25–28]. C'est principalement le cas lors de l'exploration d'un asthme professionnel, le test étant pratiqué avec un allergène ou un irritant professionnel, soit par inhalation de doses croissantes de l'allergène suspecté pur, soit par exposition à la substance chimique suspectée, soit par manipulation contrôlée de la source d'allergènes (test réaliste). Les conditions de réalisation du test sont plus strictes incluant la présence d'un personnel soignant et médical entraîné, la mise à disposition de moyens de réanimation cardiorespiratoires, un accès immédiat à l'oxygène, aux bronchodilatateurs inhalés et intraveineux, aux corticoïdes intraveineux et à l'adrénaline. La surveillance du patient doit être d'au moins sept heures après le test [22,23,29].

Le TP nasale, permettant de confirmer l'existence d'une rhinite allergique, est principalement du domaine de la recherche [30–32] et de la pathologie professionnelle (examen recommandé dans ce cas par la Société française d'otorhinolaryngologie – SFORL [33]). Toutefois, lorsqu'il existe une discordance entre les symptômes présentés par le patient et le bilan allergologique, ce test peut être nécessaire. En cas

d'allergie avérée, le patient exprime les mêmes symptômes, c'est-à-dire une rhinoconjonctivite réversible sous traitement [34,35]. Le risque de bronchospasme existe si le patient est asthmatique, surtout si la source d'allergènes est extrêmement volatile.

Le TP conjonctival est peu utilisé en pratique courante. Ses indications et conditions de réalisation ont fait l'objet d'une revue récente [36]. Ses effets secondaires autres qu'oculaires sont exceptionnels [37–39].

1.2. Immunothérapie

1.2.1. Immunothérapie sous-cutanée

L'immunothérapie spécifique par voie sous-cutanée est effectuée vis-à-vis des acariens, des pollens et des venins d'hyménoptères. Les indications suivent les recommandations publiées [40]. Le principal danger de ce traitement est l'injection intravasculaire de l'allergène pouvant se compliquer d'un choc anaphylactique potentiellement mortel [41]. Des réactions anaphylactiques et/ou bronchospastiques ont été observées dans 7–28 % des patients (selon l'allergène et le protocole) ; elles peuvent être graves voire mortelles [41–44]. L'immunothérapie spécifique par voie sous cutanée aux aliments n'est actuellement pas recommandée du fait des effets indésirables graves et constants décrits [45,46].

La mise en place d'une immunothérapie « accélérée » par voie injectable nécessite une surveillance accrue et des injections répétées sur un intervalle de temps court pour la phase de montée des doses. Bien que les réactions anaphylactiques puissent survenir à tout moment lors de la désensibilisation, c'est principalement lors de la phase d'induction qu'elles sont observées.

1.2.2. Immunothérapie sublinguale

L'immunothérapie sublinguale est une alternative à l'immunothérapie sous-cutanée en raison de l'absence de réactions sévères (choc anaphylactique) décrites à ce jour avec cette voie dans les conditions normales d'utilisation. Toutefois, il n'y a pas de données chez l'enfant de moins de cinq ans. L'immunothérapie sublinguale n'est pas disponible pour tous les allergènes, en particulier pour les venins d'hyménoptères. Celle aux aliments est en cours d'évaluation [47,48].

L'immunothérapie sublinguale permet d'induire une tolérance progressive à l'encontre d'un allergène responsable d'un asthme ou d'une rhinoconjonctivite. Les principaux allergènes concernés sont les pollens d'arbres, de graminées et d'herbacées et les acariens. Cette technique est considérée comme efficace et non dangereuse [49,50], comme cela a été rapporté dans une revue de la littérature portant sur 32 essais randomisés et six études post-marketing [50]. Les effets secondaires sont rares et locaux (prurit voire œdème modéré de la bouche, troubles digestifs). Le risque d'exacerbation d'asthme est théorique mais non retrouvé en pratique. Aucun cas d'anaphylaxie n'a été décrit avec les indications recommandées et les protocoles actuellement utilisés en France. La montée rapide ou ultrarapide des doses, comme le proposent certains [51–54], impose une surveillance la

première journée mais aucune réaction, autre que légère (prurit, œdème pharyngé), n'a été notée à ce jour.

1.2.3. Induction de tolérance alimentaire et médicamenteuse

L'induction de tolérance alimentaire n'est pas validée par des études randomisées [55]. Les effets secondaires sont fréquents et incluent un bronchospasme, un syndrome oral, une rhiniconjonctivite, des troubles digestifs voire une anaphylaxie [56,57].

L'induction de tolérance médicamenteuse touche une catégorie particulière de patients [58]. Ceux-ci doivent impérativement recevoir un traitement vis-à-vis duquel ils sont allergiques, sans alternative possible. C'est par exemple la nécessité de prescrire de l'aspirine au décours d'un infarctus du myocarde avec ou sans pose de stent. C'est aussi le cas du sujet séropositif pour le VIH qui doit être traité par triméthoprime-sulfaméthoxazole ou des personnes atteintes de mucoviscidose devant recevoir une antibiothérapie (céphalosporines de troisième génération, quinolones). Les protocoles s'étalent sur plusieurs heures et des réactions à la fois anaphylactiques, respiratoires (bronchospasme), et/ou cutanées immédiates ou non et/ou cardiovasculaire sont possibles (chez un quart des patients dans l'exemple portant sur le VIH) [59,60]. Cela traduit le danger de ces inductions de tolérance et l'obligation de les réaliser en milieu hospitalier. Toutefois, le bénéfice pour le patient est tel qu'il est possible de poursuivre l'induction de tolérance, l'accoutumance en cas de réactions mineures comme certaines réactions cutanées.

2. Conditions de réalisation

2.1. Lieu

Différentes sociétés savantes ont abordé le sujet du lieu de réalisation d'un TP (y compris d'une immunothérapie en rush). Il est recommandé de le réaliser dans une structure hospitalière, apte à prendre en charge des réactions allergiques graves, géographiquement proche d'une unité de réanimation ou de soins intensifs, avec un personnel médical et paramédical spécialisé. Cela suit les recommandations de la section pédiatrique de l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI) [61] mais aussi du groupe de travail sur l'anaphylaxie, publié en 2005 sous l'égide de l'*American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* (AAAAI) et de l'*American College of Allergy, Asthma and Immunology* (ACAAI) [62]. Des recommandations similaires ont été formulées par le groupe d'intérêt sur l'allergie médicamenteuse de l'EAACI (ENDA) [3,18].

Dans la majorité des cas, et afin de pouvoir effectuer les tests dans des conditions optimales, il est préférable d'hospitaliser le patient dans une structure de type hospitalisation de jour, une hospitalisation complète ne semblant pas nécessaire. Contrairement à une prise en charge en consultation externe, ce type d'hospitalisation est compatible avec la mise en place, la réalisation, et la surveillance des tests [3,18]. Afin de couvrir le délai de survenue des réactions sévères, deux à quatre heures de

surveillance (selon le type d'allergènes ou les antécédents) après la fin du TP sont habituellement nécessaires.

Les situations qui ne semblent pas nécessiter une hospitalisation de jour sont les tests de provocation bronchique réalisés avec de la métacholine ou de l'histamine, qui sont généralement pratiqués dans les unités d'allergologie ou d'exploration de la fonction respiratoire [22–24], la désensibilisation sublinguale et les tests de provocation nasale et conjonctivale, et la plupart des désensibilisations injectables (hormis les désensibilisations en rush aux venins d'hyménoptères).

Enfin, certaines situations relèvent de l'hospitalisation complète. Il s'agit des TP alimentaires nécessitant une préparation spéciale (régime strict, traitement d'un eczéma sévère ou stabilisation d'un asthme), des TP nécessitant de contrôler l'environnement, et des tests à répéter sur plusieurs jours, ou enfin la survenue d'une réaction sévère lors du TP justifiant de prolonger la surveillance [63–66].

2.2. Mesures de sécurité

La première mesure de sécurité est de s'assurer que l'indication du TP a été posée par des médecins formés en allergologie et entraînés à la pratique des tests de provocation.

La pratique d'un TP justifie de disposer d'une réanimation ou d'un secteur de soins intensifs sur le lieu du test (à proximité du service). Un choc anaphylactique ou un asthme aigu grave peut survenir. Il est donc nécessaire de pouvoir traiter le patient en urgence, d'assurer les premiers gestes et traitements de réanimation (pose d'une voie d'abord vasculaire, remplissage vasculaire, oxygénothérapie, ventilation à l'ambu, voire intubation et ventilation artificielle), et de poursuivre la prise en charge en unité de soins intensifs. Avant de commencer le test, il est conseillé de mettre en place une voie d'abord veineuse dans le meilleur des cas, sinon de s'assurer de la possibilité de mettre en place cet abord rapidement en cas de nécessité.

De plus, doivent être à disposition et à proximité, au mieux dans la salle ou dans le service où est effectué le test, le matériel de surveillance et de traitement. Le matériel minimal comprend un chariot d'urgence équipé selon les recommandations (matériel et médicaments), y compris le matériel nécessaire pour une réanimation cardiorespiratoire, une oxygénothérapie, des nébulisations, une aspiration (voies aériennes supérieures, digestives...) [62] et le matériel d'intubation. Il faut disposer d'un scope cardiovasculaire, d'un tensiomètre, et d'une oxymétrie de pouls. Ces appareils sont habituellement utilisés pour surveiller le TP et doivent être immédiatement disponibles en cas de besoin. Un débit-mètre de pointe voire un spiromètre peuvent être utiles pour compléter l'évaluation respiratoire. Il est impératif de disposer d'un kit « sans latex », en cas de TP chez un patient allergique au latex.

De même, avant de réaliser un test, il est impératif de s'assurer que le patient ne prend pas de traitement pouvant masquer, voire aggraver les réactions. Il s'agit principalement des traitements par β -bloquants qui peuvent aggraver un choc anaphylactique [67–69]. Pour certains auteurs, il est préférable d'éviter l'emploi des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de

l'angiotensine lors d'un test car ils pourraient aggraver les réactions immédiates anaphylactiques [18]. Si un de ces traitements est pris par le patient, il est préférable, en fonction de la sévérité de la pathologie sous-jacente, d'effectuer une fenêtre thérapeutique ou de substituer le traitement, si cela est possible et en concertation avec le spécialiste qui a prescrit ce traitement.

Les tests de provocation et l'immunothérapie ou rush injectable ne peuvent être dispensés que par une équipe comprenant au minimum un médecin et un infirmier. Cette équipe doit être disponible en permanence pendant les phases de réalisation et de surveillance du TP et formée à la prise en charge des manifestations susceptibles de survenir pendant le test, y compris aux premiers gestes de réanimation [63,64,70–73]. D'autres membres du personnel médical et paramédical présents dans le service et non directement affecté à la réalisation du TP doivent pouvoir intervenir rapidement en cas de réaction sévère.

Enfin, pour assurer une bonne coordination et une optimisation des soins, l'équipe de réanimation ou de soins intensifs susceptible de prendre en charge un patient doit être informée de la réalisation des tests, du lieu précis de leur réalisation, de leurs modalités et des éventuels effets engendrés. Les numéros de téléphone permettant de joindre rapidement le réanimateur de garde doivent être à disposition.

La conduite à tenir en cas de réaction et le traitement qui en découle doivent être écrits et facilement accessibles et visibles (classeur à disposition, affichage dans la salle de provocation) pour le personnel soignant. De plus, les posologies chez les enfants étant généralement indexées sur le poids, il est nécessaire de les calculer avant de débiter le test.

2.3. Traitement en urgence d'une réaction (liste non exhaustive)

Les différents traitements devant être à disposition en cas de réaction sont listés ci-après.

2.3.1. Arrêt du test

C'est bien évidemment la première mesure à effectuer avec un examen médical général évaluant la sévérité de la réaction. Les seuls cas où le TP peut éventuellement être poursuivi sont ceux de la désensibilisation et de l'induction de tolérance ; mais il est impératif de bien évaluer (et de ré-évaluer) le type de réaction et d'observer un suivi régulier. Par exemple, si la réaction est une réaction locale ou une réaction générale légère à modérée, la désensibilisation peut être poursuivie ultérieurement. S'il s'agit d'une anaphylaxie ou d'une réaction respiratoire basse, ou d'un signe associé à un risque de réaction plus sévère il faut arrêter le TP. Dans tous les cas, la notion de bénéfice–risque doit être évaluée en permanence.

2.3.2. Adrénaline

L'adrénaline, sympathomimétique direct entraîne une vasoconstriction intense, une bronchodilatation et une inhibition de la libération des médiateurs. C'est le traitement de

première intention de l'anaphylaxie, par voie intramusculaire [74].

L'injection, par voie intramusculaire, ne doit pas être retardée, d'autant que les contre-indications chez l'adulte sont peu nombreuses (arythmie ventriculaire et cardiomyopathie obstructive principalement) et qu'il n'y pas de contre-indication spécifique à la pédiatrie [62]. Le retard à l'injection est un facteur de mauvais pronostic et d'évolution défavorable, voire fatale [75,76]. En cas de contre-indication, le TP doit être remis en cause et s'il est strictement nécessaire, des conditions particulières doivent être mises en place, en accord avec les réanimateurs et les cardiologues.

Simons et al. ont montré la supériorité de l'injection par voie intramusculaire au niveau de la cuisse (vaste externe) par rapport à l'injection par voie sous-cutanée [77]. La dose préconisée est de 0,01 mg/kg (dose maximum par injection 0,5 mg) pour Sampson et al. [78] et de 0,2 à 0,5 mg chez l'adulte (0,01 mg/kg, maximum 0,3 mg chez l'enfant) pour Lieberman et al. [62]. Les doses peuvent être répétées toutes les cinq à dix minutes (voire plus rapprochées), si les symptômes persistent ou s'aggravent. La voie intraveineuse est réservée à l'arrêt cardiaque ou à l'hypotension sévère qui ne répond pas à la voie intramusculaire et au remplissage [78]. Il faut connaître le risque d'arythmie létale lors de l'utilisation intraveineuse de l'adrénaline (en bolus plus qu'en perfusion continue) justifiant un transfert en unité de réanimation pour surveillance par scope cardiovasculaire (fréquence cardiaque et tension artérielle, électrocardiogramme, monitoring hémodynamique). La posologie par voie intraveineuse, chez l'enfant, en cas d'hypotension sévère, est de 0,1 µg/kg/mn ; la dose en bolus est de 0,2 µg/kg (5 à 10 µg) (soit 0,2 ml/kg d'une solution au 1/10 000) ; la dose est de 0,1 à 0,5 mg en cas de collapsus ou d'arrêt cardiaque [78]. Chez l'adulte, la posologie est de 0,1 mg augmentée en fonction de la sévérité du choc et de la réponse tensionnelle.

Différentes spécialités d'adrénaline sont disponibles en milieu hospitalier. Nous préconisons d'avoir à disposition dans le chariot de réanimation une seule concentration d'adrénaline, par exemple 1 mg/ml, afin d'éviter les erreurs d'ampoule. Peuvent aussi être utilisées les seringues injectables (Anahelp[®] à conserver au réfrigérateur) ou stylo auto-injecteur à usage unique (Anapen[®] à conserver à température inférieure à 30 °C), prescrits essentiellement pour le domicile, le milieu scolaire et périscolaire (enfants), ainsi que les déplacements ou voyage.

2.3.3. Antihistaminiques

Les antihistaminiques H1 sont la classe thérapeutique la plus utilisée en première intention dans le traitement des manifestations allergiques bénignes telles que urticaire, angioœdème, rhinoconjonctivite, douleurs abdominales isolées [79]. Ils se fixent sur les récepteurs H1 de l'histamine et diminuent l'effet vasodilatateur ainsi que l'augmentation de la perméabilité capillaire [80].

On classe les antihistaminiques H1 en fonction de leur ancienneté ou de leur effet sur la vigilance. Les antihistaminiques de première génération sont disponibles par voie orale et injectable. Les antihistaminiques de seconde génération ont une bonne sélectivité sur les récepteurs H1, mais n'existent pas sous

forme injectable. La pharmacocinétique est très variable, avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes en moins d'une heure à trois heures, selon la molécule.

Utilisés seuls, ils sont inefficaces dans les réactions allergiques sévères (anaphylaxie, choc anaphylactique, œdème laryngé). Leur indication est le traitement des réactions légères, notamment cutanées. Un comprimé ou une ampoule injectable à répéter éventuellement suffit le plus souvent.

2.3.4. Bronchodilatateurs bêta2-mimétiques et anticholinergiques

Les bêta2-mimétiques de courte durée d'action, administrés par voie inhalée, sont utilisés en cas de crise d'asthme. Le choix du dispositif d'administration (spray, poudre, solution pour nébulisation) est fonction des équipes médicales, de la gravité de la situation clinique et dans le cas d'un TP réalisé chez un enfant, de son âge. Les bêta2-mimétiques sont aussi efficaces en spray associé à une chambre d'inhalation qu'en nébulisations dans la crise d'asthme légère à modérée [81]. Les bêta2-mimétiques d'action rapide exercent une action stimulante sur les récepteurs bêta-2 du muscle lisse bronchique, assurant ainsi une bronchodilatation rapide, significative en quelques minutes, persistant pendant quatre à six heures. Les posologies sont pour le spray et la chambre d'inhalation : quatre à 15 bouffées ou encore, chez l'enfant, une à deux bouffées par kilogramme avec un maximum de 20 bouffées. Le traitement peut être renouvelé si nécessaire toutes les dix à 15 minutes.

En cas de crise d'asthme grave, il faut utiliser les nébulisations de salbutamol ou de terbutaline délivrées avec de l'oxygène, à la posologie de 5 mg équivalent de salbutamol. Chez les enfants, lorsque le poids est inférieur à 16 kg, la posologie est de 2,5 mg (soit 0,1 à 0,2 mg/kg). Le traitement doit être renouvelé toutes les 20 minutes [82]. Il est possible d'associer des nébulisations d'ipratropium, à la dose 0,5 mg par nébulisation chez l'adulte, 0,25 mg chez l'enfant. L'ipratropium est un bronchodilatateur anticholinergique qui exerce une action compétitive préférentielle au niveau des récepteurs cholinergiques du muscle lisse bronchique, entraînant par effet parasympholytique une relaxation de celui-ci et une bronchodilatation. Son effet bronchodilatateur est moins puissant que celui exercé par les bêta-2-mimétiques par voie inhalée. L'action bronchospasmodique apparaît rapidement (3 minutes) et persiste pendant quatre à six heures. Une crise d'asthme réfractaire aux bêta2-mimétiques ou s'inscrivant dans un tableau d'anaphylaxie est une indication de l'adrénaline [62,78].

2.3.5. Corticothérapie

Les glucocorticoïdes possèdent de puissantes propriétés anti-inflammatoires. Ils diminuent la vasodilatation, la libération des médiateurs de l'inflammation, et augmentent la sensibilité des bronches aux médicaments bronchodilatateurs. Fréquemment utilisés dans le traitement des réactions allergiques sévères, leur efficacité dans ces circonstances n'a pourtant pas été prouvée. Ils pourraient être utiles chez le patient aux antécédents d'asthme. Leur rôle dans la prévention d'une réaction anaphylactique biphasique (réaction présentant une récurrence) n'est pas prouvé [62,78].

Ils ont peu ou pas d'effet immédiat, le délai d'action maximale étant d'environ quatre à six heures [74]. Cela explique qu'il est nécessaire de les administrer le plus tôt possible, une fois la réaction clinique observée afin de limiter cette réaction en intensité et en durée. Ils sont donnés à la dose de 1 à 2 mg/kg de predniso(lo)ne ou équivalent (maximum 60 mg chez l'enfant) par voie orale, ou 1 à 2 mg/kg de méthylprednisolone par voie intraveineuse, à répéter toutes les six heures, en cas de réaction sévère [78].

2.3.6. Remplissage

La physiopathologie du choc anaphylactique associe une hypovolémie vraie et relative nécessitant parfois la réalisation d'un remplissage vasculaire. En cas d'hypotension modérée, les solutés cristalloïdes (en fait le sérum salé isotonique) peuvent être utilisés en sachant qu'ils ont un pouvoir d'expansion moindre que les solutions à fort pouvoir expanseur comme les colloïdes. Cela peut toutefois être compensé par l'injection rapide d'adrénaline qui traitera la défaillance de tonus vasculaire. Le remplissage se fait à la dose de 20 ml/kg en dix à 15 minutes (en pratique aussi rapidement que possible) à répéter si nécessaire. Si le volume est supérieur à 40 ml/kg, le remplissage peut être poursuivi avec un colloïde.

Si l'hypotension est sévère (PAS < 90 mmHg) et/ou en présence d'une défaillance d'organes, il est nécessaire de rétablir rapidement une pression de perfusion et par conséquent une volémie efficace. La restauration d'une volémie efficace appelle un remplissage vasculaire rapide avec accélérateur de perfusion. Les solutés à fort pouvoir expanseur volémique sont souhaitables, notamment les moins allergéniques (hydroéthylamidons sans dépasser 30–50 ml/kg).

En cas d'hypotension ne répondant pas à l'adrénaline et au remplissage (volume supérieur à 40 ml/kg), un traitement vasopresseur (noradrénaline par voie intraveineuse par exemple, voire vasopressine) sera associé [62].

En cas d'hypotension persistante chez les patients recevant un traitement concomitant par β -bloquant, l'administration de glucagon à la dose de 1 mg, 20 à 30 μ g/kg chez l'enfant de moins de 25 kg (dose maximum de 1 mg par injection) est recommandée [78].

2.3.7. Autres mesures et réanimation

L'oxygénothérapie est indiquée en cas de réaction respiratoire (œdème laryngé, crise d'asthme) ou d'anaphylaxie.

En cas de réaction très sévère, l'appel du réanimateur s'impose, tout comme la mise en place des premières mesures de réanimation qui ne sont pas détaillées dans cet article, cela relevant plus d'une autre spécialité que de l'allergologie. Le patient sera transféré en secteur de réanimation, dès les premiers gestes réalisés.

2.4. Traitement lors du suivi

Quel que soit le type de réaction, il est impératif que le patient qui rentre chez lui ait à sa disposition : (1) les coordonnées du médecin référent ayant la responsabilité du TP ; (2) les coordonnées du centre de soins le plus proche, en

général un service d'urgence ou équivalent ; (3) une trousse d'urgence accompagnée d'un plan d'action, comprenant un antihistaminique, éventuellement un corticostéroïde oral, un bêta2-mimétique inhalé en cas de risque de bronchospasme, voire dans certains cas de l'adrénaline auto-injectable.

Le médecin doit informer le patient des éventuelles réactions pouvant survenir à distance du test (dans les heures, voire les un ou deux jours suivant le TP). Il est impératif de lui expliquer qu'en cas de manifestation clinique au décours du TP, même minime, il doit prendre le traitement adéquat, ne pas hésiter à consulter en urgence ou à se rendre dans un service d'urgence, et contacter le médecin référent qui analysera la nature de la réaction et ses conséquences. Si le patient vit seul, habite un lieu isolé et éloigné de tout service d'urgence, il est préférable de le garder en hospitalisation durant 24 heures. Cela se rapproche des conditions de la chirurgie ambulatoire avec peu d'accidents mais des précautions essentielles à prendre.

2.5. Cas particulier de la pédiatrie

De nombreux tests sont effectués chez les enfants, dès le plus jeune âge, en particulier les tests de provocation alimentaires et médicamenteux. Il est donc nécessaire de proposer des conditions d'accueil compatibles avec leur âge et leur pathologie, et d'adapter les pratiques. Les tests peuvent être réalisés en hospitalisation de jour pédiatrique ou adulte, en fonction des habitudes propres à chaque service. Dans tous les cas, il est impératif de s'assurer que le matériel de surveillance et de traitement comme les médicaments sont disponibles quel que soit l'âge de l'enfant. Cela sous-entend, notamment, une connaissance des modalités de réalisation des tests, de leurs spécificités pédiatriques et de prise en charge des éventuelles réactions. La proximité d'une unité de soins intensifs pédiatriques est impérative. La liaison entre le secteur de réalisation des TP et l'unité de soins intensifs doit être assurée et les numéros de téléphone permettant de joindre le réanimateur pédiatrique connus et immédiatement disponibles.

De façon courante, il est préconisé de rédiger au préalable les modalités de surveillance et le protocole de traitement d'une réaction (en particulier les dosages et les voies à utiliser). La pose d'une voie veineuse est habituellement recommandée avant de débiter le TPO. Toutefois, ce geste peut être discuté au cas par cas (recommandations de l'EAACI).

3. Indications

3.1. Compétences allergologiques

Si le médecin doit être disponible et apte à détecter le plus tôt possible la survenue d'une réaction, et capable de prendre en charge une réaction sévère, il faut préalablement qu'il soit compétent en allergologie pour poser l'indication du TP et en interpréter le résultat.

De plus, même si l'allergologue n'est pas un médecin anesthésiste réanimateur, il doit être capable de donner les premiers soins en cas de réaction sévère (choc anaphylactique ou crise d'asthme aiguë grave), et de dispenser les premiers gestes

de réanimation cardiorespiratoire en attendant l'arrivée de l'équipe de soins d'urgence ou de l'anesthésiste réanimateur. Les techniques invasives comme l'intubation et la ventilation artificielle, ou l'utilisation par voie intraveineuse d'adrénaline ou d'autres amines vasoactives sont de la compétence du réanimateur.

Le TP est un soin dispensé en équipe. Cela implique la formation du personnel infirmier à la prise en charge de patients réagissant lors du TP, mais aussi à la détection des premiers signes pouvant prédire la survenue d'une réaction plus sévère. Le respect du protocole de réalisation et de surveillance limite le risque de survenue d'une réaction sévère. L'ensemble du personnel médical et non médical présent dans le service doit être tenu informé de la réalisation de TP afin de pouvoir donner l'alerte le plus rapidement possible en cas de doute sur l'état d'un patient.

Enfin, l'information délivrée au patient sur les conditions du TP doit être précise et accessible (Annexe 1).

3.2. Surveillance et prise en charge

La surveillance de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire, de la pression artérielle et éventuellement de la saturation transcutanée en oxygène, du débit expiratoire de pointe et du VEMS est recommandée pendant toute la durée du TP. La surveillance est renforcée dès l'apparition de signes cliniques évoquant une réaction d'allergie. Chez l'enfant, l'hypotension est définie selon l'âge (pression systolique <70 mm Hg d'un mois à un an, 70 mm Hg plus (2 × âge) d'un an à dix ans, <90 mm Hg au-delà) ou correspond à une chute de la pression artérielle systolique de plus de 30 % de la valeur initiale [78].

La prise en charge thérapeutique est fonction du degré de gravité du tableau clinique [62]. Les réactions bénignes à modérées telles que l'urticaire localisée, la réactivation d'un eczéma, les signes digestifs avec douleurs abdominales et/ou vomissements, l'angioœdème sans signes respiratoires ou cardiovasculaires associés, la rhinite et rhinoconjonctivite ont comme traitement un antihistaminique par voie orale. Un antécédent d'asthme ou de réaction sévère justifie l'association à une corticothérapie par voie orale.

L'association de signes d'anaphylaxie, la rapidité de leur apparition et/ou de leur progression constituent des critères de gravité et relèvent d'un traitement par adrénaline intramusculaire [78,83].

La crise d'asthme nécessite l'administration de bêta2-mimétiques inhalés, pouvant être renouvelés si besoin. Une corticothérapie orale et l'oxygénothérapie sont indiquées en cas de crise sévère. En cas de réponse insuffisante ou d'aggravation sous ce traitement, l'adrénaline est rapidement indiquée par voie intramusculaire.

Toute réaction sévère, a fortiori si elle a justifié une injection d'adrénaline, doit être suivie d'une surveillance en milieu hospitalier, notamment en raison d'une éventuelle réaction biphasique [84,85]. Selon le consensus sur l'anaphylaxie publié par Sampson et al. [78], la survenue d'une telle réaction lors d'anaphylaxie varie entre 1 et 20 %, sans qu'il soit possible de

prédire les personnes à risque de ce type de réaction. Un délai de surveillance de quatre à six heures après la survenue d'une anaphylaxie semble raisonnable dans la majorité des cas. Cette observation peut être prolongée, voire nécessiter une hospitalisation, lorsque le patient a présenté une anaphylaxie très sévère (anaphylaxie avec hypotension) ou est réfractaire au traitement.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier Guy Dutau, Joëlle Birnbaum et Benoît Wallaert pour leur relecture attentive du document.

Annexe A Lettre d'information des patients

Le texte doit être écrit dans un français simple à comprendre. Les phrases doivent être courtes et, de préférence, ne pas contenir de négation (en particulier de double négation). Les termes techniques sont explicités dans le langage courant (attention aux contresens et aux termes trop compliqués). Il est aussi important de s'adresser directement au patient (ce n'est pas « le test de provocation du patient » ; mais « votre test de provocation »), et d'éviter d'utiliser la troisième personne. Ne pas utiliser d'abréviations à outrance, et si des abréviations sont utilisées, donner le sens de chaque mot la première fois qu'elles sont utilisées. Choisir une police facile à lire, suffisamment grande (par exemple *Times* 12 voire 14 pour les sujets âgés). Aérer le texte, et s'il doit être disposé sur plusieurs pages, numéroter les pages (page/nombre de pages)

Enfin, ne pas oublier que pour les mineurs, il faut également donner l'information à son représentant légal qui doit être présent lors du test.

Les points suivants doivent figurer sur la lettre d'information des patients :

1. En-tête du service ;
2. Type et modalités de l'examen réalisé :
 - test de provocation ;
 - modalités de réalisation : prises à intervalles réguliers et à doses croissantes de l'allergène testé avec surveillance rapprochée avant et après chaque prise ;
 - conditions de sécurité : l'examen est effectué dans un service hospitalier, en présence de personnel spécialement formé à cet effet. . . ;
 - indiquer au patient qu'il doit durant toute la durée de l'examen rester dans le service.
3. But de l'examen :
 - confirmer ou infirmer l'existence d'une allergie ;
 - dans le cadre de l'allergie alimentaire observer si la personne ne présente plus de symptômes en présence d'un allergène donné et sinon à quelle dose il réagit.
4. Réactions prévisibles lors de l'examen ou dans les suites immédiates :
 - possibilité de survenue de réaction : dont des réactions cutanées, un bronchospasme, une anaphylaxie, voire un choc anaphylactique en utilisant des mots accessibles pour le patient ;

- indiquer au patient qu'en cas de survenue de symptômes, il doit immédiatement avertir le personnel médical ;
 - en cas de négativité de l'examen : absence de réaction immédiate et selon les cas, possibilités de réactions retardées.
5. Réactions possibles à distance de l'examen :
 - types de réactions à décrire ;
 - conduite à tenir en cas de réaction en dehors de la structure hospitalière : appel immédiat d'un médecin (faire le 15 si nécessaire, 112 d'un portable), prise immédiate du traitement d'urgence et avertir le médecin responsable du test de la survenue d'une réaction.
 6. Responsable de l'examen : Nom du médecin ;
 7. Traitement d'urgence : corticostéroïdes, antihistaminiques et adrénaline. Expliquer que ces traitements sont disponibles pendant la surveillance et expliquer l'ordonnance qui sera éventuellement remise en cas de possibilités de réactions retardées ;
 8. Si le patient peut rentrer dans le cadre d'une étude, il faut indiquer :
 - le titre complet et en français ;
 - l'objectif principal (et éventuellement les objectifs secondaires) ;
 - le responsable : identité du promoteur de l'étude et de l'investigateur local ;
 - indiquer que les personnes sont libres de refuser de participer ou de se retirer de l'étude à tout moment sans avoir à se justifier et sans que cela ne change leur prise en charge ;
 - indiquer que le traitement des données se fera de façon anonyme ;
 - indique que les données seront saisies de façon informatique et anonyme. Qu'à cet effet, le patient a un droit d'accès, de rectification et de refus à quelque moment que se soit et sans avoir à se justifier ;
 - il est évident que cette section pourrait faire partie d'un document à part entière. Il peut être succinct et intégré à la lettre d'information quand l'étude en question est un simple recueil de données.

Exemple :

« Une fois les données collectées, elles seront anonymisées et saisies de façon informatique conformément à loi n° 2004–801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78–17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Votre nom n'apparaîtra dans aucune analyse ni publication. Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (article L 1111–7 du Code de la santé publique), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification, ces droits s'exercent auprès du responsable de l'étude, le docteur X, au X-nom service et de l'établissement de santé. »

Références

- [1] Rancé F, Dutau G. Labial food challenge in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:41–4.

- [2] Rancé F, Bidat E. Allergie alimentaire chez l'enfant. Médecine et enfance. Paris, Genève: Médecine et hygiène ed.; 2000.
- [3] Santos C, Deschildre A, Paty E, Couderc L, Marguet C, Rancé F. 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.
- [4] Hamilos DL, Oppenheimer JJ, Nelson HS, Wenzel S, Driscoll S, Lockey RF, et al. Suggested approaches for research protocols involving the potential for life-threatening reactions. J Allergy Clin Immunol 1993;91:1101–20.
- [5] Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Beaudouin E, Morisset M. Méthodologie des tests de provocation orale standardisés à double issu pour le diagnostic de l'allergie alimentaire. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2000;40:237–40.
- [6] Tanaka LG, El-Dahr JM, Lehrer SB. Double-blind, placebo-controlled corn challenge resulting in anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2001;107:744.
- [7] Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. Risk of oral food challenges. J Allergy Clin Immunol 2004;114:1164–8.
- [8] James JM, Eigenmann PA, Eggleston PA, Sampson HA. Airway reactivity changes in asthmatic patients undergoing blinded food challenges. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:597–603.
- [9] Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. J Pediatr 1990;117:561–7.
- [10] Rance F, Abbal M, Lauwers-Cances V. Improved screening for peanut allergy by the combined use of skin prick tests and specific IgE assays. J Allergy Clin Immunol 2002;109:1027–33.
- [11] Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. J Allergy Clin Immunol 2001;107:891–6.
- [12] Co-Minh HB, Bousquet PJ, Fontaine C, Demoly P. Systemic reactions during skin tests with β -lactams: a risk factor analysis. J Allergy Clin Immunol 2006;117:466–8.
- [13] Benahmed S, Picot MC, Dumas F, Demoly P. Accuracy of a pharmacovigilance algorithm in diagnosing drug hypersensitivity reactions. Arch Intern Med 2005;165:1500–5.
- [14] Benahmed S, Picot MC, Hillaire-Buys D, Blayac JP, Dujols P, Demoly P. Comparison of pharmacovigilance algorithms in drug hypersensitivity reactions. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:537–41.
- [15] Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. Allergy 1999;54:999–1003.
- [16] Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. Allergy 2003;58:961–72.
- [17] Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, Aberer W, Ring J, Pichler WJ, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. J Invest Allergol Clin Immunol 2005;15:91–101.
- [18] Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Allergy 2003;58:854–63.
- [19] Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. Allergy 2002;57:45–51.
- [20] Haute Autorité de Santé. Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques. Saint-Denis-la-Plaine; mai 2005.
- [21] Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, Arnoux B, Torres MJ, Blanca M, et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. Allergy 2007;62:47–52.
- [22] Straus C, Similowski T. Seconde édition française des recommandations européennes pour les explorations fonctionnelles respiratoires. Rev Mal Respir 2001;18(6S):6–119.
- [23] International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. Bethesda, Maryland 20892. Publication no. 92-3091, March 1992. Eur Respir J 1992;5:601–641.
- [24] Popa V. ATS guidelines for methacholine and exercise challenge testing. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:292–3.
- [25] Bronsky EA, Ellis EF. Inhalation bronchial challenge testing in asthmatic children. Pediatr Clin North Am 1969;16:85–94.
- [26] Booij-Noord H, De Vries K. Protection tests on allergen challenge with disodium cromoglycate. Beitr Klin Erforsch Tuberk Lungenkr 1969;141:173–4.
- [27] DeSwarte RD. Provocative challenge in the etiologic diagnosis of bronchial asthma. Univ Mich Med Cent J 1968;34:16–21.
- [28] Pepys J. New tests to assess lung function. Inhalation challenge tests in asthma. N Engl J Med 1975;293:758–9.
- [29] Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J 1993;16:53–83.
- [30] Palczynski C, Walusiak J, Ruta U, Gorski P. Nasal provocation test in the diagnosis of natural rubber latex allergy. Allergy 2000;55:34–41.
- [31] Gosepath J, Amedee RG, Mann WJ. Nasal provocation testing as an international standard for evaluation of allergic and nonallergic rhinitis. Laryngoscope 2005;115:512–6.
- [32] Litvyakova LI, Baraniuk JN. Nasal provocation testing: a review. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;86:355–64.
- [33] Société Française d'ORL. Recommandations pour la pratique clinique « Prise en charge des rhinites chroniques ». J Soc Fr Otorhinolaryngol 2005;87:44–58.
- [34] Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108:147–334.
- [35] Malm L, Gerth van Wijk R, Bachert C. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency airflow and airflow resistance. International Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinology Society. Rhinology 2000;38:1–6.
- [36] Fauquet JL, Mortemousse B, Brémond-Gignac D, Creuzot-Garcher C, Hellebois L, et al. Le test de provocation conjonctival allergénique : recommandations pratiques pour le diagnostic des conjonctivites allergiques. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2004;44:689–99.
- [37] Moller C, Bjorksten B, Nilsson G, Dreborg S. The precision of the conjunctival provocation test. Allergy 1984;39:37–41.
- [38] Bonini S, Bonini S, Berruto A, Tomassini M, Carlesimo S, Bucci MG, et al. Conjunctival provocation test as a model for the study of allergy and inflammation in humans. Int Arch Allergy Appl Immunol 1989; 88:144–8.
- [39] Abelson MB, Chambers WA, Smith LM. Conjunctival allergen challenge. A clinical approach to studying allergic conjunctivitis. Arch Ophthalmol 1990;108:84–8.
- [40] Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. J Allergy Clin Immunol 1998;102:558–62.
- [41] Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. J Allergy Clin Immunol 2006;117: 169–75.
- [42] Muller U, Berchtold E, Helbling A. Honeybee venom allergy: results of a sting challenge 1 year after stopping successful venom immunotherapy in 86 patients. J Allergy Clin Immunol 1991;87:702–9.
- [43] Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). J Allergy Clin Immunol 1987;79:660–77.
- [44] Birnbaum J, Charpin D, Vervloet D. Rapid Hymenoptera venom immunotherapy: comparative safety of three protocols. Clin Exp Allergy 1993;23:226–30.
- [45] Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F, Leung DY. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1992;90:256–62.
- [46] Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. J Allergy Clin Immunol 1997;99:744–51.
- [47] Mempel M, Rakoski J, Ring J, Ollert M. Severe anaphylaxis to kiwi fruit: immunologic changes related to successful sublingual allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2003;111:1406–9.
- [48] Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagana M, Tella R, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized,

- double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1073–9.
- [49] Passalacqua G, Canonica GW. Sublingual immunotherapy: update 2006. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:449–54.
- [50] Passalacqua G, Guerra L, Pasquali M, Lombardi C, Canonica GW. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:3–12.
- [51] Tripodi S, Di Rienzo Businco A, Benincori N, Scala G, Pingitore G. Safety and tolerability of ultra-rush induction, less than one hour, of sublingual immunotherapy in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;139:149–52.
- [52] Gammeri E, Arena A, D'Anneo R, La Grutta S. Safety and tolerability of ultra-rush (20 minutes) sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinitis and/or asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005;33:142–4.
- [53] Rossi RE, Monasterolo G. A pilot study of feasibility of ultra-rush (20–25 minutes) sublingual-swallow immunotherapy in 679 patients (699 sessions) with allergic rhinitis and/or asthma. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005;18:277–85.
- [54] Musarra A, Cilia M, Pecora S, Passalacqua G. Survey on the safety of a non-uposing regimen of sublingual immunotherapy. *Allerg Immunol (Paris)* 2006;38:313–4.
- [55] Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, Bartolozzi F, De Pasquale T, et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:459–65.
- [56] Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004;59:980–7.
- [57] Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, Hamelmann E, Beyer K, Niggemann B. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy* 2005;60:1320–2.
- [58] Imbart-Comte L, Demoly P. Les accoutumances médicamenteuses. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004;44:308–14.
- [59] Demoly P, Messaad D, Reynes J, Faucherre V, Bousquet J. Trimethoprim-sulfamethoxazole-graded challenge in HIV-infected patients: long-term follow-up regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:588–9.
- [60] Demoly P, Messaad D, Sahla H, Fabre J, Faucherre V, Andre P, et al. Six-hour trimethoprim-sulfamethoxazole-graded challenge in HIV-infected patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:1033–6.
- [61] Host A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vazquez C, Dreborg S, Eigenmann PA, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003;58:559–69.
- [62] Lieberman P, Kemp S, Oppenheimer JJ, Land I, Bernstein IL, Nicklas RA. The diagnosis and management of anaphylaxis: an update practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:483–523.
- [63] Sicherer SH. Food allergy: when and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:226–34.
- [64] Bindsløv-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods—position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690–7.
- [65] Niggemann B, Rolinck-Werninghaus C, Mehl A, Binder C, Ziegert M, Beyer K. Controlled oral food challenges in children—when indicated, when superfluous? *Allergy* 2005;60:865–70.
- [66] Werfel T, Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:379–85.
- [67] Muller UR, Haeberli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:606–10.
- [68] TenBrook Jr JA, Wolf MP, Hoffman SN, Rosenwasser LJ, Konstam MA, Salem DN, et al. Should beta-blockers be given to patients with heart disease and peanut-induced anaphylaxis? A decision analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:977–82.
- [69] Toogood JH. Risk of anaphylaxis in patients receiving beta-blocker drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:1–5.
- [70] Niggemann B, Wahn U, Sampson HA. Proposals for standardization of oral food challenge tests in infants and children. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:11–3.
- [71] Aalberse RC, Kleine Budde I, Stapel SO, van Ree R. Structural aspects of cross-reactivity and its relation to antibody affinity. *Allergy* 2001;56:27–9.
- [72] Personnel and equipment to treat systemic reactions caused by immunotherapy with allergenic extracts. American Academy of Allergy and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:271–3.
- [73] Torr T, Gaughan M, Roberts G, Bynoe Y, Semple E, Lack G, et al. Food challenges: a review and audit. *Paediatr Nurs* 2002;14:30–4.
- [74] Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, Chowdhury BA, et al. In: Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:584–91.
- [75] Sicherer SH, Forman JA, Noone SA. Use assessment of self-administered epinephrine among food-allergic children and pediatricians. *Pediatrics* 2000;105:359–62.
- [76] Kane KE, Cone DC. Anaphylaxis in the prehospital setting. *J Emerg Med* 2004;27:371–7.
- [77] Simons FE, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:33–7.
- [78] Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson Jr NF, Bock SA, Branum A, et al. In: Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391–7.
- [79] Clark S, Bock SA, Gaeta TJ, Brenner BE, Cydulka RK, Camargo CA. Multicenter study of emergency department visits for food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:347–52.
- [80] Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004;351:2203–17.
- [81] Cates CJ, Rowe BH. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000. CD000052.
- [82] GINA (Global Initiative for Asthma). Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI workshop report. National Institute of Health, Heart, Lung and Blood. 2006.
- [83] Labrune P, Oriot D, Labrune B, Huault G. Urgences pédiatriques. Paris; 2004.
- [84] Brazil E, MacNamara AF. Not so immediate hypersensitivity—the danger of biphasic anaphylactic reactions. *J Accid Emerg Med* 1998;15:252–3.
- [85] Lieberman P. Biphasic anaphylactic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:217–26.