

Recommandations pour la pratique clinique

Test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant. Quand, pour qui et comment ? Réalisation^{1,2}

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

C. Santos^a, A. Deschildre^{a,*}, E. Paty^b, L. Couderc^c, C. Marguet^c, F. Rancé^d

^a Unité de pneumologie-allergologie pédiatriques, clinique de pédiatrie, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU de Lille, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex, France

^b Service de pneumologie et allergologie pédiatriques, hôpital des Enfants Malades, Paris, France

^c Département de pédiatrie, CHU Charles-Nicolle, 1, rue de Germont, 76031 Rouen, France

^d Service d'allergologie et pneumologie pédiatriques, hôpital des Enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, TSA 70034, 31059 Toulouse cedex, France

Disponible sur internet le 26 septembre 2006

Résumé

La réalisation du TPO débute par une analyse précise de critères assurant la sécurité de l'enfant. Les conditions préalables au test (lieu de réalisation, voie veineuse, environnement, préparation de l'aliment), la méthodologie du TPO (ouvert, simple ou double insu) et la prise en charge d'une réaction survenant lors d'un TPO sont précisées.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The realization of the TPO begin with a precise analysis from criteria ensuring the safety from the child. The paper specify the prerequisites (place of realization, venous access, environment, food preparation), the methodology of the OFC (open, simple or double blind manner) and the management of a reaction occurring during the OFC.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Environnement ; Risque ; Enfant ; Tests de provocation par voie orale ; Allergie alimentaire ; Méthodologie ; Réaction ; Anaphylaxie ; Adrénaline

Keywords: Environment; Risk; Child; Oral food challenge; Food allergy; Methodology; Reaction; Anaphylaxy; Adrenaline

1. Environnement – Conditions nécessaires

Nous nous sommes intéressés aux conditions nécessaires à la mise en œuvre des tests de provocation orale (TPO) aux aliments chez l'enfant. Celles-ci regroupent des moyens matériels, des compétences, et un environnement assurant la sécu-

rité. Nous avons d'abord abordé la question du lieu de réalisation des TPO, en insistant sur les spécificités liées à l'enfant en termes d'accueil et de sécurité. Ensuite, nous nous sommes intéressés à la préparation de l'aliment à tester, et aux modalités particulières des tests en insu. Enfin, nous avons défini les conditions préalables à la réalisation du test liées au patient c'est-à-dire la préparation au test (régime alimentaire, médicaments à arrêter, état clinique), et la démarche à suivre le jour du test.

Les études analysées ont été identifiées par interrogation de la base de données PubMed[®] portant sur les années 1971 à 2005 avec les mots clés suivants : oral food challenge; child and oral food challenge; or risk; or challenge materials. Nous avons limité la recherche aux études écrites en anglais et en français. Certains articles ont également été identifiés à partir

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : adeschildre@chru-lille.fr (A. Deschildre), evelyne32@hotmail.com (E. Paty), laure.couderc@chu-rouen.fr (L. Couderc).

¹ La 1ère partie a été publiée dans le volume 46/6 octobre 2006.

² L'environnement et conditions nécessaires a été écrit par Claire Santos et Antoine Deschildre, Quelle est la méthodologie d'un TPO par Evelyne Paty, Quelle est la prise en charge d'une réaction allergique survenant lors d'un TPO par Laure Couderc, Christophe Marguet et Fabienne Rancé.

des références bibliographiques annexées aux articles sélectionnés par l'interrogation PubMed[®]. L'analyse a favorisé les revues systématiques, les études de cohorte d'enfants allergiques, et les recommandations de sociétés savantes. Elle s'est conformée au guide de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, concernant notamment le niveau de preuve (A, B, C, et accord d'experts) des recommandations proposées.

2. Le lieu

2.1. Où réaliser le TPO ?

Il est recommandé de réaliser le TPO dans une structure hospitalière, apte à prendre en charge des réactions allergiques graves, géographiquement proche d'une unité de soins intensifs, avec un personnel médical et paramédical spécialisé. Ces recommandations sont celles de la section pédiatrique de l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI) [1]. Elles figurent aussi dans le texte 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) [2]. Elles répondent à la nécessité de réunir des conditions d'accueil et de sécurité adaptées, et d'assurer la surveillance et l'évaluation requises. Il faut donc que le personnel infirmier ait l'expérience de la réalisation comme de la surveillance, et qu'un médecin soit présent sur le site. Ceux-ci auront été formés à la prise en charge des manifestations susceptibles de survenir pendant le test, y compris aux premiers gestes de réanimation [3–8].

Ces conditions sont justifiées par le risque de réaction potentiellement sévère encouru lors de la réalisation d'un TPO. Des chocs anaphylactiques, bien que rares, ont été décrits [9–11]. 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 β_2 -mimétiques dans 5 à 8 % [10]. Perry et al. ont analysé rétrospectivement les réactions survenues lors de 584 tests en double insu et leur prise en charge [12]. Ceux-ci étaient réalisés chez 382 enfants présentant un eczéma (67 %), un asthme (59 %), une rhinite (50 %), et plusieurs allergies alimentaires (86 %). Le TPO était proposé alors que la tolérance de l'aliment était pressentie sur l'évolution des IgE spécifiques (CAP system, Pharmacia). 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 (manifestation respiratoire basse, et/ou 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) ; aucune manifestation cardiovasculaire sévère n'était rapportée. Un traitement par adrénaline était toutefois délivré dans 11 % des cas. James et al. ont rapporté les manifestations respiratoires hautes et basses observées au cours des tests de provocation en double insu chez 320 enfants et

jeunes adultes allergiques suivis pour dermatite atopique associée à un asthme dans 55 % des cas [13] (Tableau 7). Pour 88 tests, un monitoring de la spirométrie était mis en œuvre. Dans 64 % des cas, les tests se sont avérés positifs, avec des symptômes respiratoires dans 17 % des cas. Treize (15 %) des patients (11 asthmatiques connus) suivis par spirométrie ont présenté des manifestations respiratoires basses. Une chute du VEMS supérieure à 20 % était mesurée chez six d'entre eux, tous asthmatiques. Ces résultats rejoignent ceux d'autres auteurs [14–16].

Les données de la littérature montrent que tous les aliments sont susceptibles de déclencher une manifestation sévère [12, 14]. Ni les antécédents du patient, ni les résultats des tests allergologiques (prick-tests, IgE spécifiques) ne permettent de prédire avec précision la survenue, la nature ou la gravité des manifestations [12,16–19]. L'analyse des critères prédictifs d'une réaction au TPO (IgE spécifiques, prick-test) rapportés dans la littérature doit tenir compte des caractéristiques des populations étudiées (prévalence de l'allergie, manifestations cliniques, âge). Ceux-ci ne sont pas nécessairement transposables à l'ensemble de la population allergique [20]. Les auteurs s'accordent sur le fait que l'asthme est un facteur de risque de manifestation sévère [21,22], et que les réactions les plus sévères sont déclenchées par des doses moindres par rapport aux autres réactions [12,19,23,24].

Une hospitalisation de jour peut être suffisante. Il faut alors accueillir l'enfant et ses parents en début de matinée, afin de débiter le test dans les meilleurs délais, et permettre en cas de test réalisé intégralement de poursuivre la surveillance après la dernière dose. Il n'y a pas de consensus sur le délai de surveillance. Il est de deux heures dans les dernières recommandations de l'EAACI [5], délai repris par d'autres auteurs [25] ; toutefois, certains préconisent de prolonger la surveillance pendant au moins quatre heures [26], ou de recourir à l'hospitalisation conventionnelle [27]. Pour les experts, une surveillance de quatre heures au moins paraît souhaitable, d'une part, pour couvrir le délai de survenue des réactions sévères, d'autre part, pour allonger le temps d'observation et donc de favoriser le diagnostic d'une éventuelle réaction non immédiate. Enfin, Des situations relèvent de l'hospitalisation : préparation au test de provocation (régime strict, traitement d'un eczéma sévère ou stabilisation d'un asthme), nécessité de contrôler l'environnement, tests à répéter sur plusieurs jours, éventualité d'une réaction tardive, réaction sévère survenue lors du test de provocation justifiant de prolonger la surveillance (manifestation laryngée ou respiratoire basse, manifestation digestive importante, hypotension, réaction anaphylactique) [4,5,27,28].

2.2. Mesures de sécurité

La pratique des TPO justifie de disposer sur le lieu de leur réalisation des moyens de surveillance (scope cardio-respiratoire, tensiomètre, saturomètre, débit-mètre de pointe \pm spiromètre, stéthoscope, lampe, abaisse-langue), du matériel de réanimation et des médicaments permettant de traiter une réaction quels que soient l'âge de l'enfant et le degré de gravité [2–5,9,10,25,27,29]. Un chariot d'urgence complet et

adapté à la pédiatrie doit donc être disponible, et régulièrement contrôlé. Le matériel permettant une oxygénothérapie, une nébulisation, et une aspiration doit être disponible. Il faut aussi disposer d'un kit « sans latex » [5]. Les locaux doivent être équipés d'une ligne téléphonique permettant de contacter à tout moment un réanimateur. Avant de commencer le test, le médecin qui assure la surveillance détermine et rédige le protocole de traitement d'une réaction. Les médicaments peuvent le cas échéant être préparés préalablement [2,9,10,30]. Le matériel requis et les modalités de traitement d'un choc anaphylactique ont fait l'objet de recommandations [2,9,31,32].

3. L'aliment

3.1. Préparation et stockage des aliments

Le matériel requis pour la préparation des aliments comprend un mixeur, un mortier, un pilon, et une balance de précision. Pour le stockage, il faut disposer d'une armoire, d'un réfrigérateur et d'un congélateur [10,29]. Le stockage des aliments doit se faire dans certaines conditions :

- pour les poudres de lait maternisé : boîtes fermées à température ambiante ;
- pour les farines de céréales : boîtes plastiques fermées, à + 4 °C, avec un délai d'utilisation de six mois maximum ;
- pour les pots d'aliments infantiles en récipient de verre : température ambiante, dans l'obscurité ;
- pour les huiles commerciales : bouteille à température ambiante ;
- tous les autres aliments — lait, viandes, poissons, œufs, fruits, légumes — sont achetés dans les 24 heures précédant le test de provocation orale ; les fruits et légumes de saison ou les fruits exotiques non disponibles commercialement toute l'année sont achetés surgelés ou achetés en saison et surgelés dans le service [10].

3.2. Les aliments

Le mode de préparation ou de cuisson des aliments est susceptible de modifier leur allergénicité [25,33–36]. La cuisson diminue l'allergénicité de l'œuf [36,37]. L'allergénicité de l'arachide bouillie est moindre par rapport à l'arachide crue ou grillée [33,35]. Le beurre de cacahuète et la poudre de cacahuète restent allergéniques [38]. Quant au lait de vache, la pasteurisation ou la cuisson n'altèrent pas son allergénicité [39, 40].

Dans la littérature, les aliments ont été administrés sous des formes variées : crus, cuits, ou transformés (lyophilisat, poudre protéique). Pour le lait de vache, différentes formes sont utilisées : lait entier ou écrémé ou demi-écrémé liquide, lait écrémé ou formule infantile en poudre [41]. Pour l'œuf, la plupart des investigateurs ont utilisé l'œuf entier cru ou le blanc d'œuf cru, parfois l'œuf cuit ou le blanc d'œuf en poudre. Le lait et le blanc d'œuf en poudre peuvent être plus faciles à utiliser que le lait et le blanc d'œuf liquides [42]. Pour l'arachide, elle est

habituellement utilisée grillée. Des auteurs ont recouru au beurre de cacahuète ou à la poudre de cacahuète dégraissée [19].

Les Tableaux 1–3 rapportent, pour les principaux aliments testés, la quantité de protéine contenue, la fraction de protéines allergisantes selon la présentation, et les équivalences poids net–poids sec.

Pour la pratique on peut retenir comme recommandations de tester l'aliment sous la forme consommée par le patient [35] (arachide grillée par exemple) ou sous la forme la plus allergénique quand l'aliment est consommé sous plusieurs formes (œuf cru par exemple) [18,20,29,34]. Les aliments testés peuvent également correspondre à la forme transformée utilisée dans l'industrie agroalimentaire [42]. Les lyophilisats en gélules ou en capsules ne sont plus recommandés chez l'enfant [25, 42].

3.3. Les véhicules

Le choix du véhicule dépend de la nature du test. En cas de test en ouvert, il doit permettre de rendre l'aliment acceptable par l'enfant. Lorsqu'il s'agit d'un test en insu, il a pour but de dissimuler l'aliment. On peut donc utiliser un aliment non suspect pour masquer l'aliment à tester et comme placebo [10,30, 43]. La préparation à tester et le placebo doivent alors avoir un goût, un aspect, une odeur, une texture et un volume similaires

Tableau 1
Quantité de protéines contenues par les aliments [42]

Aliment utilisé	Contenu en protéines		
	g/l	mg/ml	mg/g
Lait entier	30–36	30–36	
Lait maternisé	15	15	
Lait écrémé en poudre			350
Blanc d'œuf liquide	10	10	
Œuf entier liquide	13	13	
Blanc d'œuf en poudre			900
Œuf entier en poudre			500
Beurre de cacahuète			250
Poudre de cacahuète, dégraissée			500

Tableau 2
Contenu total et pourcentages en protéines en fonction de la présentation des aliments [58]

Aliment	Présentation	Contenu en protéines (par 100 g)	Fraction allergénique (%)
Lait de vache	Lait écrémé en poudre	37,5	100
	Lait entier liquide	3,6	100
	Lyophilisé	37,5	100
Œuf	Cru	26	80
	Poudre	84	80
	Blanc d'œuf	10	80
Cacahuète	Entière	25	100
	Poudre	45	100

Tableau 3
Équivalences en poids des aliments [29]

Aliment	Poids net (g)	Poids sec (g)
Œuf	2,36	0,59
Lait	6 (ml)	0,61
Cacahuète	1,83	0,44

[5,25,44,45]. La concentration de l'aliment testé dans le véhicule doit être aussi élevée que possible sans être détectable. L'utilisation de tout ingrédient susceptible de provoquer des réactions indésirables est à éviter [44]. Les ingrédients utilisés pour dissimuler l'aliment suspecté et pour préparer le placebo doivent être les mêmes [44,46]. Les véhicules doivent avoir une faible teneur en graisses, car les véhicules gras atténuent les symptômes oraux, diminuent l'absorption et la digestion protéique et peuvent ainsi modifier les réactions survenant lors d'un TPO [3,42,47,48]. Cela a été montré dans une étude récente concernant des TPO à l'arachide ; les auteurs ont observé que lorsque la teneur en graisses du véhicule passait de 31,5 à 22,9 %, les réactions étaient moins sévères [48]. Aucun véhicule ne permet de masquer complètement l'odeur, le goût et la texture d'un aliment. La difficulté est de masquer une grande quantité d'aliment. On ne dispose pas à l'heure actuelle de propositions standardisées et validées. En revanche, on dispose des données issues de l'expérience de nombreux auteurs. Les véhicules pâteux comme la purée de pomme de terre et la compote de pomme sont les plus couramment utilisés [10,30,43]. D'autres véhicules pâteux ont été proposés, notamment pour masquer l'arachide (mélange de riz, chocolat et menthe) [30]. Les véhicules liquides constituent une autre possibilité. Chez les nourrissons et les enfants, les aliments liquides peuvent être masqués dans des hydrolysats extensifs de lait de vache, ou dans des formules à base d'acides aminés [5,43]. Le lait peut être masqué dans des formules à base de soja ou un hydrolysate de protéines, servi éventuellement frais [3,10,43]. Des jus de fruits peuvent aussi être proposés.

Une équipe hollandaise a travaillé sur la création et la validation de recettes pour les TPO en double insu chez les enfants. En utilisant les aliments sous leur forme native (lait, œuf, arachide, soja, noisette, blé), ils ont élaboré pour chacun d'eux, des recettes pour le placebo et l'aliment à tester [46]. Les recettes ont été soumises à des goûteurs (personnel hospitalier puis jury professionnel au sein d'un laboratoire spécialisé). Certaines ont répondu aux critères définis pour valider le masquage. Il faut souligner que les quantités maximales masquées sont insuffisantes pour certains aliments, notamment l'arachide et les fruits à coque par rapport à la dose habituellement retenue pour la réalisation du TPO. D'autres recettes sont disponibles sur le site de l'European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) (<http://www.eaaci.org> ou <http://www.ig-food.org>). L'aide d'une diététicienne ou d'un pharmacien est très utile dans la mise au point des recettes et des protocoles de réintroduction [4,9,29].

4. Patient

4.1. Préparation au test

4.1.1. Régime alimentaire

L'aliment testé aura dans tous les cas fait l'objet d'une éviction du régime alimentaire de l'enfant [4]. L'éviction minimale de l'aliment à tester varie de sept à 14 jours pour les réactions IgE dépendantes à 12 semaines pour les manifestations digestives [25,49]. Pour la dermatite atopique, la dernière confé-

rence de consensus recommande un mois d'éviction [50]. Chez l'enfant allaité, on demandera à la mère une éviction de l'aliment à tester chez l'enfant [3]. L'aide d'une diététicienne peut être utile pour préciser les modalités pratiques de l'éviction, éviter la consommation d'allergènes cachés, prévenir les carences le cas échéant [28,51]. Une éviction prolongée ou un régime oligoantigénique, c'est-à-dire limité à un nombre restreint d'aliments, peut justifier l'intervention d'un pédiatre nutritionniste [28,51].

4.1.2. L'état clinique et le traitement de fond

Le test de provocation doit être réalisé en situation clinique stable, et en l'absence de manifestations intercurrentes, notamment infectieuses, susceptibles de gêner l'interprétation [3,5,10,25,51,52].

Certains traitements peuvent modifier la réponse au test. Ils doivent donc être arrêtés avant sa réalisation. Ainsi, les traitements par antihistaminiques sont interrompus avec des délais variables en fonction de la molécule, allant d'au moins trois jours pour la dernière génération à cinq semaines pour l'oxatomide (Tinset[®]). Pour le Kétotifène (Zaditen[®]), l'hydroxyzine (Atarax[®]), le délai est d'au moins trois semaines et 24 heures, respectivement [30,43,49]. À l'exception de Taylor et al. qui recommandent un arrêt d'une semaine, il n'y a pas dans la littérature de données concernant les antileucotriènes [42]. Certains traitements de fond comme les neuroleptiques, la corticothérapie générale et les immunosuppresseurs ne sont pas compatibles avec la réalisation d'un test [5]. L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent favoriser le déclenchement de manifestations. Les traitements par β bloquants ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont des contre-indications au test de provocation [2,10,53].

Le traitement de fond de l'asthme (corticoïdes inhalés, bronchodilatateurs de longue durée d'action) peut être poursuivi y compris le jour du test, à la posologie minimale permettant le contrôle de l'asthme [43]. Pour les bronchodilatateurs de courte durée d'action, ils ne doivent pas avoir été administrés depuis au moins quatre heures [43,54]. En cas de dermatite atopique, l'objectif est d'obtenir une amélioration de l'état cutané, puis de diminuer au maximum, voire d'interrompre la corticothérapie locale [28]. Cela peut justifier une hospitalisation de quelques jours avant le test.

4.1.3. L'enfant doit-il être à jeun ?

Cette condition apparaît dans les différents protocoles rapportés dans la littérature [3,25,29,51]. On peut proposer que la durée du jeûne soit réduite à deux heures, afin de ne pas créer d'interférence avec l'aliment testé (réaction immédiate), et par ailleurs, d'éviter la survenue de manifestations cliniques imputables au jeûne et susceptibles de gêner l'interprétation du test [4,10]. En cas de test de provocation au lait chez un nourrisson, il paraît souhaitable pour les experts, que celui-ci n'ait pas reçu de biberon le matin du test afin de ne pas gêner la réalisation du TPO. L'eau et le jus de pomme sont autorisés. Pendant le TPO, l'enfant pourra, le cas échéant, manger les aliments préparés à l'hôpital qui lui seront proposés.

4.1.4. Faut-il poser une voie veineuse ?

La pose d'une voie veineuse est recommandée avant de débiter le test de provocation orale [5]. Cela nous paraît justifié par le caractère imprévisible et parfois grave des réactions et par le recours potentiel à des traitements délivrés par voie veineuse (hypovolémie justifiant un remplissage vasculaire, vomissements empêchant la voie orale...) [4,25,55]. Toutefois, cette mesure, qui n'a pas fait l'objet d'une validation, peut être discutée au cas par cas en fonction de l'histoire clinique, de l'âge, du terrain, de l'aliment, et des résultats des examens complémentaires. À cet effet, on peut prescrire des patchs anesthésiques locaux, afin de faciliter la pose de la voie veineuse et d'éviter la survenue de signes cliniques secondaires à celle-ci. La voie veineuse sera obturée et laissée en place pendant toute la durée du test et la période de surveillance. Peu d'études ont évalué les critères justifiant cette mesure de précaution. Reibel et al. ont étudié rétrospectivement les critères justifiant le recours à la voie veineuse à partir des réactions survenues au cours de 349 TPO réalisés chez 204 enfants âgés de trois mois à 19 ans (médiane : 33 mois) [56]. Les aliments testés étaient l'œuf, le lait de vache, le blé, et le soja. Sur 120 tests ayant entraîné une intervention médicale, le recours à la voie veineuse était nécessaire dans 42 cas (lait : 19 cas, œuf : 21 cas, blé : deux cas). Les médicaments administrés n'étaient toutefois pas précisés.

4.2. Évaluation clinique avant le test

Avant de débiter le test, le médecin, qui assurera sa surveillance, pratique un examen clinique complet. Il valide ou non en fonction de l'état de l'enfant sa réalisation. Les parents auront reçu une information préalable sur le TPO, et le médecin s'assure du recueil du consentement éclairé (annexes A et B). L'état respiratoire y compris ORL (examen de la luette) et cutané du patient sera plus particulièrement évalué. Tout signe clinique doit être noté et son importance évaluée. Les constantes (fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, tension artérielle, saturation transcutanée en oxygène, débit expiratoire de pointe) seront mesurées. Sur le plan respiratoire, il faut s'assurer que le débit expiratoire de pointe est normal (> 80 % de la valeur attendue). La spirométrie (boucle débit-volume) peut être utile, notamment en cas d'antécédent de réaction respiratoire ou de terrain asthmatique. Sur le plan cutané, en cas de dermatite atopique, l'évaluation peut reposer sur la mesure d'un score (SCORAD) [57]. L'ensemble des données et des paramètres doit être reporté sur une feuille de surveillance, datée et signée par le médecin (Tableau 4) [29, 30].

Les conditions requises pour la réalisation des TPO en termes de préparation et d'environnement sont résumées dans le Tableau 5.

5. Quelle est la méthodologie d'un TPO ?

Ce chapitre analyse les différents types de TPO ainsi que leur procédure de réalisation. La progression des doses, et les particularités liées à l'aliment et aux indications sont plus par-

Tableau 4

Symptômes et paramètres à surveiller pendant et au décours du TPO [29,30]

Heure				
Fréquence cardiaque*				
Fréquence respiratoire				
Pression artérielle**				
SaO ₂ transcutanée				
Débit expiratoire de pointe ***				
± VEMS				
Toux				
Sifflements				
Dyspnée				
Modification voix				
Stridor				
Œdème laryngé				
Crise d'asthme				
Rhinite				
Conjonctivite				
Prurit cutané				
Urticaire, œdème (site, étendue)				
Eczéma (SCORAD)				
Œdème labial				
Prurit oropharyngé				
Dysphagie				
Syndrome oral				
Douleur abdominale				
Nausées				
Vomissements				
Diarrhée				
Pâleur				
Modification du comportement (décrire)				
Refus de la dose				
Malaise				
Perte de connaissance				
Choc anaphylactique				
Autres (décrire)				
Traitement(s)				

Alerte si : * FC : augmentation de plus de 20 % ; ** Pression artérielle : diminution > 20 mmHg ; *** DEP : chute > 20 %.

Tableau 5

Aspects pratiques de la réalisation des TPO

<i>Avant le test</i>
Vérification de l'éviction de l'aliment à tester
Arrêt des médicaments interférant avec le TPO (antihistaminiques par exemple)
État clinique stable ; traitement local minimal de l'eczéma
Programmation d'une hospitalisation de jour ou > 24 heures, en pédiatrie
Personnel infirmier et médical familial avec la réalisation du TPO
Conditions de sécurité réunies
<i>Le jour du test</i>
Hospitalisation en début de matinée
À jeun (≥ 2 heures)
État clinique stable
Recueil du consentement éclairé
Pose d'une voie veineuse
Vérification du protocole de provocation
Vérification des modalités de surveillance clinique et paraclinique
Vérification du protocole de traitement en cas de réaction
Test débuté sur avis médical
Sortie autorisée après avis médical

ticulièrement décrites, et les définitions des doses déclenchantes précisées.

Une méthodologie rigoureuse et adaptée à la situation clinique et à l'aliment est le préalable à une interprétation fiable.

5.1. Types de tests de provocation

Un TPO peut être réalisé en ouvert, simple insu ou double insu [30]. En première intention, le TPO est réalisé chez l'enfant en ouvert. Les tests en insu sont indiqués dans des situations particulières [5,27].

5.1.1. Test de provocation en ouvert

L'aliment est donné sous sa forme naturelle à doses croissantes sous haute surveillance médicale hospitalière. Le véhicule dans lequel est mélangé l'aliment facilite l'ingestion de l'aliment par l'enfant.

5.1.2. Test de provocation en simple insu

Dans ce cas, le médecin est au courant de l'histoire clinique du sujet et de l'aliment donné à l'enfant. Seul l'enfant ne devrait pas savoir s'il reçoit l'aliment ou le placebo.

5.1.3. Test de provocation orale en double insu contre placebo [3–5,10,27,29]

Pour effectuer un test en double insu, il faut s'assurer que ni les parents, ni l'enfant, ni le médecin, ni l'infirmière ne soient au courant de la composition du produit délivré à l'enfant. Le test de provocation par voie orale en double insu (TPODA) est la méthode de choix pour les protocoles de recherche scientifiques. Il est également recommandé pour l'étude de réactions tardives d'eczéma, de contexte psychologique particulier, de symptômes subjectifs (douleurs abdominales par exemple chez le grand enfant). Il est toujours suivi de la prise de l'aliment en quantité normale en ouvert, et sous surveillance. Différentes modalités de réalisation sont possibles.

5.1.4. Test de provocation labial (TPL) [59] (Tableau 6)

Il ne s'agit pas d'un test de provocation par voie orale. Néanmoins, il peut être la première étape d'un TPO. Le TPL utilise les caractéristiques anatomiques des lèvres : importante vascularisation, richesse en mastocytes et faible kératinisation du versant externe. Il s'agit d'un test de contact avec la muqueuse labiale dans le but de produire des réactions locales. Le test peut être effectué avec l'aliment frais. L'aliment est déposé sur le versant externe de la lèvre inférieure pendant dix secondes à deux minutes, selon le risque encouru. Le sujet ne doit pas parler pendant l'application. La lecture est réalisée 15 minutes plus tard. On décrit cinq stades de positivité de sévérité croissante (Tableau 6). La faible sensibilité du TPL impose de poursuivre par un TPO, s'il est négatif ou de stade inférieur à 3. Les réactions systémiques sont rares, et se limitent à une urticaire généralisée. Les réactions retardées à la quatrième heure sous la forme d'une rhinoconjonctivite, d'un

Tableau 6

Stades de positivité du test de provocation labiale [59]

Stade I : déplissement de la lèvre inférieure
Stade II : plaque d'érythème sur la lèvre
Stade III : urticaire de la joue et du menton
Stade IV : œdème gagnant la joue, rhinite, larmoiement
Stade V : réaction systémique, prurit sur zone d'eczéma, toux

angio-œdème du visage sont décrites dans 6 % des observations [59].

5.2. Réalisation d'un test de provocation orale

5.2.1. Progression des doses

L'aliment naturel est donné à l'enfant à doses croissantes, en partant d'une dose initiale dépendant de l'aliment et de l'indication du TPO. Celle-ci peut varier de 1 mg (voire moins) à 250 mg. Les doses les plus faibles sont utiles en cas d'antécédent de réactions sévères.

Les doses croissantes sont délivrées toutes les 20 à 30 minutes. En l'absence de manifestation clinique, la dose la plus élevée devrait correspondre à une quantité normalement ingérée dans l'alimentation en fonction de l'âge.

Il est utile de disposer de plusieurs types de progression en fonction de l'histoire clinique du sujet. Un protocole long est décidé si l'enfant a eu une réaction anaphylactique antérieure en débutant à 1 mg (voire moins), un protocole court si l'enfant n'a jamais présenté de manifestation clinique sévère avec une première dose de 100 ou 250 mg.

Différents protocoles de montées des doses ont été proposés. Il est possible de doubler les doses, de proposer une montée logarithmique (1, 3, 10, 30, 100, etc.), ou une progression intermédiaire (1, 5, 10, 50, 200, 500, 1000, 2000 et 5000 mg) [30]. La progression peut être adaptée aux symptômes et à l'âge : 5, 10, 50, 200, 700 mg, ou : 10, 100, 500, 1500, 5000 mg, ou 10, 20, 70 g (symptômes chroniques ou récidivants avec un aliment consommé épisodiquement) [10]. Une autre possibilité a également été décrite : le premier jour : 5,10, 50, 200, 700 mg, le deuxième jour en l'absence de réaction : 1000, 2000, 5000 mg, et le troisième jour en l'absence de réaction : 10, 20 g [30,10].

Il n'existe pas d'étude comparative de ces protocoles.

5.2.2. Particularités de la progression d'un TPO en double insu

Le placebo est donné avec la même progression, un autre jour après tirage au sort. Il est aussi possible d'intégrer la prise de placebo dans la progression [60]. Le TPO peut être effectué sur plusieurs jours en intercalant les prises d'aliments et de placebo. Cette dernière progression est utile pour des manifestations retardées ou subjectives. L'interprétation est précisée dans le Tableau 7.

5.2.3. Particularités liées à l'aliment

5.2.3.1. *Arachide*. Hourihane et al. débutent pour l'arachide par un test labial suivi d'un TPO jusqu'à une dose cumulée de 32 cacahuètes (une cacahuète : 600 mg) [60]. Ils proposent

Tableau 7

Interprétation des tests de provocation en double insu contre placebo [3]

Aliment	Placebo	Conduite à tenir
+	–	Régime d'élimination
+	+	Répéter le test
–	–	Pas de régime
–	+	Pas de régime

11 doses de *protéines* d'arachide intercalées avec quatre doses de placebo tirées au sort. D'autres progressions sont publiées [15,24]. La dose cumulée proposée par Hourihane est élevée de l'avis des experts ; il est habituel de s'arrêter à une dose cumulée autour de 8 g de graines d'arachide.

5.2.3.2. *Lait de vache*. La progression est en ml : 1, 5, 10, 25, 50, 100, 150, 210 ml, par exemple. La dose de lait est à adapter en fonction de l'âge du sujet. Niggemann utilise du lait frais pasteurisé avec des doses successives de 0,1 ml, 0,3 ml, 1, 3, 10, 30, 100 ml toutes les 20 minutes [61,62]. Il existe d'autres protocoles [30,63].

5.2.3.3. *Œuf de poule*. Il faut différencier le TPO avec l'œuf cuit et l'œuf cru. Pour ce dernier, il est recommandé de débiter le TPO avec une dose initiale faible. Des tables de dilution facilitent la réalisation pratique [30].

5.2.3.4. *Autres aliments*. Les doses varient avec le type d'aliment. La première dose administrée tient compte de la sévérité des manifestations déjà présentées, ou de l'aliment (poisson, sésame, fruits à coque). La dernière dose peut être élevée, notamment pour la farine de blé.

5.2.4. Progression des doses en cas de manifestations retardées

Devant des symptômes d'eczéma [51,61,64] ou digestifs chroniques, le TPO est effectué sur plusieurs jours avec une évaluation prolongée des symptômes. Il n'existe pas de protocole standardisé. Ce type de TPO est utile en cas de suspicion d'allergie à certains aliments comme la farine de blé [65].

5.2.5. Progression en cas d'entérocolite induite par les protéines alimentaires [66]

Les doses utilisées varient de 0,15 à 0,6 g de protéine de l'aliment suspecté/kg. La quantité totale est fractionnée, par exemple en trois prises sur 45 minutes. Une surveillance prolongée d'au moins six heures après l'ingestion est indispensable. En l'absence de réaction, une dose habituelle de l'aliment est donnée, suivie d'une nouvelle phase de surveillance. Les critères de positivité du TPO sont cliniques et biologiques (sang et selles).

5.3. Cas particuliers

Certaines situations cliniques nécessitent une procédure particulière. C'est le cas de l'anaphylaxie à l'effort ou le TPO doit être couplé à un exercice physique. Il n'existe pas de procédure validée.

5.4. Doses déclenchantes : définitions

La définition de la dose déclenchante figure dans le lexique. Cette dose est définie par le TPO pour un patient et pour un aliment, à un instant donné.

Des auteurs se sont intéressés à définir des seuils pour différents aliments à partir des résultats des TPODA réalisés chez

des patients allergiques [23,41,58,67]. L'objectif est de préciser la possibilité ou non de définir une dose minimale, déclenchante ou non déclenchante d'une réaction. Ces notions sont particulièrement importantes pour l'étiquetage des denrées préemballées et leur utilisation par le consommateur allergique. Elles font référence aux TPODA qui débutent par de très petites doses et qui s'arrêtent avant l'administration des doses habituellement consommées. Il s'agit de définir la plus faible quantité d'aliment qui déclenche une réaction, y compris chez des patients fortement allergiques (LOAEL pour Lowest Observed Adverse Effect Level) et de la plus petite dose qui ne déclenche pas de réactions chez les mêmes patients (NOAEL pour No Observed Adverse Effect Level). Ces doses ne semblent pas corrélées avec la sévérité de la réaction clinique (histoire du patient, TPODA), ni avec la taille du test cutané ou la valeur des IgE spécifiques [67]. La définition de ces doses pourrait intervenir sur la qualité de vie de l'allergique en lui autorisant ou non la consommation d'aliments en quantités minimales, parfois non connues.

6. Quelle est la prise en charge d'une réaction allergique survenant lors d'un TPO ?

Les symptômes cliniques survenant lors des tests de provocation par voie orale aux aliments vont des signes bénins le plus souvent cutanés jusqu'aux manifestations plus graves respiratoires et/ou cardiovasculaires. La reconnaissance des symptômes suivie de leur traitement permet d'éviter l'évolution vers des situations cliniques plus sérieuses.

6.1. Propriétés et modalités d'utilisation des traitements

6.1.1. Antihistaminiques

Les antihistaminiques H1 sont la classe thérapeutique la plus utilisée en première intention dans le traitement des manifestations allergiques bénignes telles que urticaire, angio-œdème, rhinoconjonctivite, douleurs abdominales [68]. Ils se fixent sur les récepteurs H1 de l'histamine et diminuent l'effet vasodilatateur ainsi que l'augmentation de la perméabilité capillaire [69].

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 (Polaramine®). 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 (Tableau 8).

Utilisés seuls, ils sont inefficaces dans les réactions allergiques sévères (choc anaphylactique, œdème laryngé).

6.1.2. Corticoïdes

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. Fré-

Tableau 8

Les antihistaminiques les plus utilisés dans des réactions allergiques survenant lors du test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant (d'après VIDAL 2006)

DCI	T _{max} (heure) ^a	Présentation	Doses usuelles quotidiennes
Desloratidine	1 à 3	Cp 5 mg Sirop 5 ml/2,5 mg	≥ 12 ans : 1 cp 1 à 5 ans : 2,5 ml, 6 à 11 ans : 5 ml, ≥ 12 ans : 10 ml
Loratidine	1,2 ± 0,3	Cp 10 mg Cp effervescent 10 mg Sirop 5 mg/mesure	> 12 ans : 10 mg 2 à 12 ans : 5 mg si < 30 kg 10 mg si ≥ 30 kg
Dexchlorphéniramine	2,8 ± 0,8	Cp sécable 2 mg Sirop à 0,5 mg/5 ml Injection à 1 ml/5 mg	2 à 3 fois/j pour cp et sirop : 6–12 ans : 1/2 cp et > 12 ans : 1 cp < 30 mois : 1/2 cm 30 mois–10 ans : 1 cm 10–15 ans : 2 cm i.m. ou i.v. si > 30 mois : 1 ampoule
Méquitazine		Cp sécable 5 mg Sirop 2,5 ml/1,25 mg	6 à 12 ans : 2,5 mg/10 kg > 12 ans : 10 mg
Cétirizine	1 ± 0,5	Sirop à 10 mg/ml	2–6 ans : 10 gouttes = 5 mg > 6 ans : 20 gouttes = 10 mg
Lévocétirizine	0,8 ± 0,5	Cp à 5 mg	> 6 ans : 1 cp

Cp : comprimé.

^a Temps nécessaire pour obtenir le pic plasmatique [69].

quemment 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 n'est pas prouvé.

Ils ont peu ou pas d'effet immédiat, le délai d'action étant d'environ quatre à six heures [31]. Ils sont donnés à la dose de 1 à 2 mg/kg de prednisone ou équivalent (maximum 60 mg) 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 [32].

6.1.3. Les bêta2-mimétiques

Les bêta2-mimétiques de courte durée d'action, administrés par voie inhalée sont utilisés en cas de crise d'asthme. Le choix du mode d'administration est fonction des équipes médicales, de l'âge de l'enfant et de la gravité de la situation clinique. 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 [70]. En revanche, en cas de crise d'asthme grave, il faut utiliser les nébulisations de salbutamol ou de terbutaline délivrées avec de l'oxygène. Les posologies sont pour le spray et la chambre d'inhalation : 4 à 15 bouffées ou encore une à deux bouffées par kg, maximum : 20 bouffées, à renouveler si nécessaire toutes les 10 à 15 minutes, et pour la nébulisation : 2,5 mg équivalent salbutamol lorsque le poids est inférieur à 16 kg et 5 mg lorsque le poids est supérieur à 16 kg, à renouveler toutes les 20 minutes [71].

6.1.4. 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, mais elle est encore sous-utilisée [31].

L'injection, par voie intramusculaire, ne doit pas être retardée, d'autant qu'il n'y pas de contre-indication en pédiatrie [2]. Il convient d'être prudent en cas d'antécédent de troubles du rythme. Le retard à l'injection est un facteur de mauvais pronostic et d'évolution défavorable, voire fatale [72,73].

Simons a montré la supériorité de l'injection par voie intramusculaire au niveau de la cuisse (vaste latéral) par rapport à l'injection par voie sous-cutanée [74]. La dose préconisée chez l'enfant est de 0,01 mg/kg (dose maximum par injection 0,5 mg) [32]. Les doses peuvent être répétées toutes les 5 à 15 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 [32]. La posologie par voie intraveineuse en cas d'hypotension est un bolus de 0,02 mg/kg (soit 0,2 ml/kg d'une solution au 1/10000) ; la dose est de 0,1 à 0,5 mg en cas de collapsus [32]. Il faut connaître le risque d'arythmie létale lors de l'utilisation intraveineuse de l'adrénaline (en bolus plus qu'en perfusion continue) justifiant une surveillance en unité de réanimation.

Différentes spécialités d'adrénaline sont disponibles en milieu hospitalier (Tableau 9). 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. Les seringues injectables (Anahelp[®] à conserver au réfrigérateur) ont été remplacées par le stylo auto-injectable à usage unique (Anapen[®] à conserver à température inférieure à 30 °C), prescrits essentiellement pour le domicile et le milieu scolaire.

6.1.5. Autres mesures

- Appel immédiat du réanimateur en cas de réaction sévère ;
- mise en position de sécurité : décubitus dorsal, membres inférieurs surélevés, tête en extension tournée sur le côté ;

Tableau 9

Les différentes formes d'adrénaline disponibles en France

Adrénaline	Dosage	Conservation
Anahelp	1 mg/ml	+2 à +8 °C
Piston 4 positions		Abri de la lumière
Anapen 0,1 %	0,3 mg/ml	Température ambiante
Anapen 0,05 %	0,15 mg/ml	
Adrénaline (Aguettant [®] ou Renaudin [®])	0,25 mg/ml 0,5 mg/ml 1 mg/ml	Température ambiante

- oxygénothérapie en cas de manifestations d'asthme ou de choc ;
- ventilation au masque et intubation, si nécessaire ;
- remplissage en cas d'hypotension avec un soluté cristalloïde (sérum physiologique à 9‰), à la dose de 20 ml/kg en 10 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. 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 [2] ;
- en cas d'hypotension persistante chez les patients recevant un traitement concomitant par bêtabloquant, l'administration de glucagon à la dose de 20 à 30 µg/kg (dose maximum de 1 mg par injection) est recommandée [32].

6.2. Les indications

La prise en charge thérapeutique est fonction du degré de gravité du tableau clinique (Fig. 1) [2]. La surveillance de la

fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire, de la pression artérielle, de la saturation en oxygène et éventuellement du débit expiratoire de pointe est recommandée pendant toute la durée du test de provocation. La surveillance est renforcée dès l'apparition des signes cliniques évoquant une réaction d'allergie. L'hypotension est définie selon l'âge (pression systolique < 70 mmHg d'un mois à un an, 70 mmHg + (2 × âge) d'un 1 à dix ans, < 90 mmHg de 11 à 17 ans) ou correspond à une chute de la pression artérielle systolique de plus de 30 % de la valeur initiale [31].

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'angio-œdème sans signes respiratoires ou cardiovasculaires, la rhinite et rhinoconjonctivite ont comme traitement un antihistaminique par voie orale. Un antécédent d'asthme ou de réaction sévère avec l'aliment justifie l'association à une corticothérapie par voie orale. Dans ces cas de réaction allergique bénigne, le traitement est poursuivi à domicile et une ordonnance de sortie est rédigée.

La crise d'asthme nécessite l'administration de bêta2-mimétiques inhalés, pouvant être renouvelés. Une corticothé-

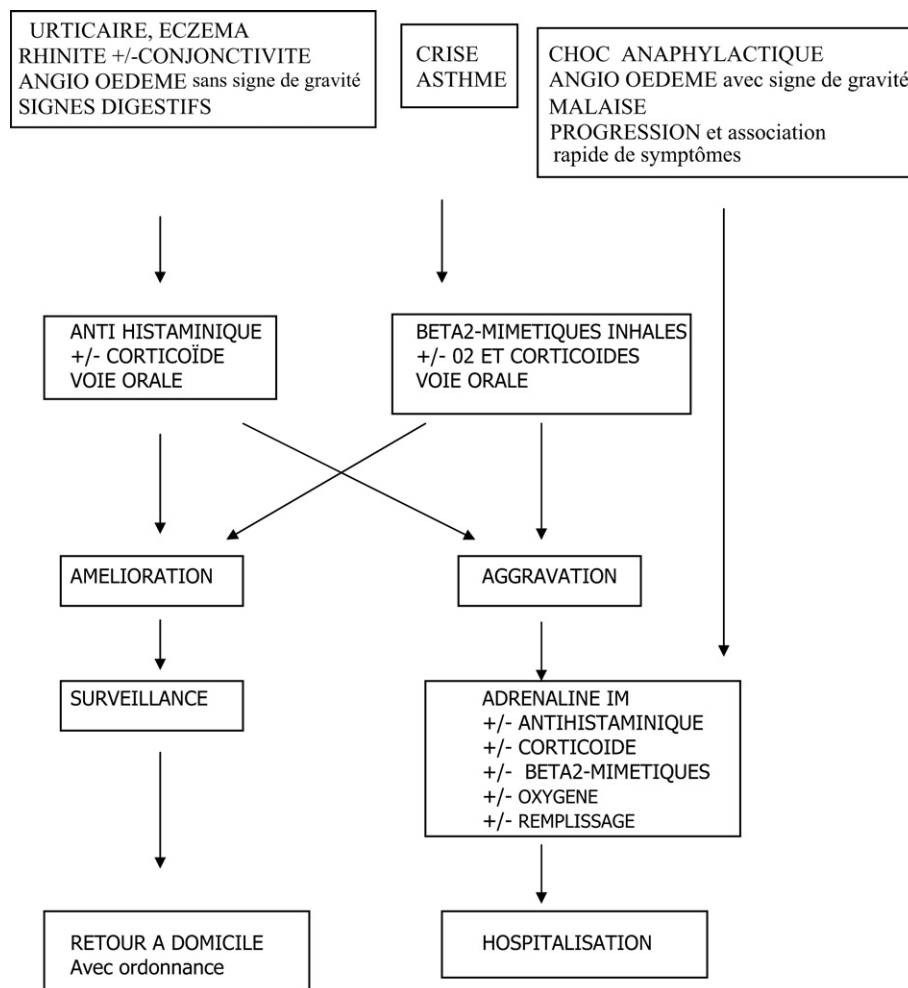


Fig. 1. Traitement des réactions allergiques survenant au cours du test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant.

pie 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 indiquée par voie intramusculaire.

L'anaphylaxie (selon les critères détaillés dans le lexique) impose une injection immédiate d'adrénaline par voie intramusculaire dans la cuisse [32]. L'adrénaline par voie intramusculaire est également indiqué devant une progression et une association rapide de symptômes, par prudence, sans attendre l'asphyxie ou le collapsus [32,75].

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 de réactions biphasiques qui peuvent survenir dans les 24 heures [76].

Références

- [1] 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.
- [2] Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer JJ, Land I, Bernstein IL, Nicklas RA, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(Suppl):S483–523.
- [3] Niggemann B, Wahn U, Sampson H. Proposals for standardization of oral food challenge tests in infants and children. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:11–3.
- [4] Sicherer SH. Food allergy: when and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:226–34.
- [5] Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods: position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690–7.
- [6] Aalberse RC, Kleine Budde I, Stapel SO, van Ree R. Structural aspects of cross-reactivity and its relation to antibody affinity. *Allergy* 2001;56 (Suppl 67):27–9.
- [7] AAAI Executive Committee. Ec. Personnel and equipment to treat systemic reactions caused by immunotherapy with allergic extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:271–3.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Moneret-Vautrin D, Kanny G, Beaudouin E, Morisset M. Méthodologie des tests de provocation orale standardisés à double insu pour le diagnostic de l'allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2000;40:237–40.
- [11] Tanaka L, El-Dahr J, Lehrer S. Double blind, placebo-controlled corn challenge resulting in anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:744.
- [12] Perry T, Matsui E, Conover-Walker M, Wood R. Risk of oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1164–8.
- [13] 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.
- [14] Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr* 1990;117:561–7.
- [15] 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.
- [16] Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891–6.
- [17] Osterballe M, Bindslev-Jensen C. Threshold levels in food challenge and specific IgE in patients with egg allergy: is there a relationship? *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:196–201.
- [18] Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA. Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:582–6.
- [19] Hourihane JB, Kilburn SA, Nordlee JA, Hefle SL, Taylor SL, Warner JO. An evaluation of the sensitivity of subjects with peanut allergy to very low doses of peanut protein: a randomised, double blind, placebo-controlled food challenge study. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:596–600.
- [20] Niggemann B, Beyer K. Diagnostic pitfalls in food allergy in children. *Allergy* 2005;60:104–7.
- [21] Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191–3.
- [22] Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992;327:380–4.
- [23] Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Guenard L, Beaudouin E, Flabbee J, et al. Thresholds of clinical reactivity to milk, egg, peanut and sesame in immunoglobulin E-dependent allergies: evaluation by double blind or single blind placebo-controlled oral challenges. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1046–51.
- [24] Wensing M, Penninks A, Hefle S, Koppelman S, Bruijnzeel-Koomen C, Knulst A. The distribution of individual threshold doses eliciting allergic reactions in a population with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:915–20.
- [25] Muraro M. Diagnosis of food allergy: the oral provocation test. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12(Suppl 14):31–6.
- [26] Perry T, Matsui E, Kay C-W, Wood R. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:144–9.
- [27] 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.
- [28] Werfel T, Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:379–85.
- [29] Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, et al. Double blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:986–97.
- [30] Rance F, Bidat E. Allergie alimentaire chez l'enfant. Genève: Médecine et Hygiène, Médecine et Enfance; 2000.
- [31] Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, Chowdhury BA, et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:584–91.
- [32] Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson Jr. NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391–7.
- [33] Beyer K, Morrow E, Li XM, Bardina L, Bannon GA, Burks AW, et al. Effects of cooking methods on peanut allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:1077–81.
- [34] Caffarelli C, Petroccione T. False-negative food challenges in children with suspected food allergy. *Lancet* 2001;358:1871–2.
- [35] Maleki SJ, Viquez O, Jacks T, Dodo H, Champagne ET, Chung SY, et al. The major peanut allergen, Ara h 2, functions as a trypsin inhibitor, and roasting enhances this function. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:190–5.
- [36] Eigenmann PA. Anaphylactic reactions to raw eggs after negative challenges with cooked eggs. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:587–8.
- [37] Romeira AM, Pires G, Gaspar A, Arede C, Morais-Almeida M, Rosado-Pinto J. Egg allergy: to be or not to be boiled. *Allergy* 2003;58:533–4.

- [38] Nordlee J, Taylor S, Jones R, Yunginger J. Allergenicity of various peanut products as determined by RAST inhibition. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:376–82.
- [39] Host A, Samuelsson EG. Allergic reactions to raw, pasteurized, and homogenized/pasteurized cow milk: a comparison. A double-blind placebo-controlled study in milk allergic children. *Allergy* 1988;43:113–8.
- [40] Gjesing B, Osterballe O, Schwartz B, Wahn U, Lowenstein H. Allergen-specific IgE antibodies against antigenic components in cow milk and milk substitutes. *Allergy* 1986;41:51–6.
- [41] Taylor S, Hefle S, Bindslev-Jensen C, Bock S, Burks Jr. A, Christie L, et al. Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:24–30.
- [42] Taylor S, Hefle S, Bindslev-Jensen C, Atkins F, Andre C, Bruijnzeel-Koomen C, et al. A consensus protocol for the determination of the threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *Clin Exp Allergy* 2004;34:689–95.
- [43] Bock SA. Diagnostic evaluation. *Pediatrics* 2003;111:1638–44.
- [44] Huijbers GB, Colen AA, Jansen JJ, Kardinaal AF, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BP. Masking foods for food challenge: practical aspects of masking foods for a double blind, placebo-controlled food challenge. *J Am Diet Assoc* 1994;94:645–9.
- [45] Noe D, Bartemucci L, Mariani N, Cantari D. Practical aspects of preparation of foods for double blind, placebo-controlled food challenge. *Allergy* 1998;53:75–7.
- [46] Vlieg-Boerstra B, Bijleveld C, Van der Heide S, Beusekamp B, Wolt-Plompen S, Kukler J, et al. Development and validation of challenge materials for double blind, placebo-controlled food challenges in children. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:341–6.
- [47] van Odijk J, Ahlstedt S, Bengtsson U, Borres MP, Hulthen L. Double blind placebo-controlled challenges for peanut allergy the efficiency of blinding procedures and the allergenic activity of peanut availability in the recipes. *Allergy* 2005;60:602–5.
- [48] Grimshaw KE, King RM, Nordlee JA, Hefle SL, Warner JO, Hourihane JO. Presentation of allergen in different food preparations affects the nature of the allergic reaction: a case series. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1581–5.
- [49] Burks AW, Sampson HA. Diagnostic approaches to the patient with suspected food allergies. *J Pediatr* 1992;121:S64–71.
- [50] Société française de dermatologie. Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant. Texte court. *Ann Dermatol Venerol* 2005;132:81–91.
- [51] Niggemann B. Role of oral food challenges in the diagnostic work-up of food allergy in atopic eczema dermatitis syndrome. *Allergy* 2004;59 (Suppl 78):32–4.
- [52] Bindslev-Jensen C. Standardization of double blind, placebo-controlled food challenges. *Allergy* 2001;56(Suppl 67):75–7.
- [53] Moneret-Vautrin DA, Blain H, Kanny G, Bloch Y. Anaphylaxis to walnuts and pine nuts induced by ACE. *Allergy* 1998;53:1233–4.
- [54] Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319–38.
- [55] David TJ. Hazards of challenge tests in atopic dermatitis. *Allergy* 1989;44(Suppl 9):101–7.
- [56] Reibel S, Rohr C, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. What safety measures need to be taken in oral food challenges in children? *Allergy* 2000;55:940–4.
- [57] European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology* 1993;186:23–31.
- [58] Bindslev-Jensen C, Briggs D, Osterballe M. Can we determine a threshold level for allergenic foods by statistical analysis of published data in the literature? *Allergy* 2002;57:741–6.
- [59] Rance F, Dutau G. Labial food challenge in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:41–4.
- [60] Hourihane JO, Grimshaw KE, Lewis SA, Briggs RA, Trewin JB, King RM, et al. Does severity of low-dose, double blind, placebo-controlled food challenges reflect severity of allergic reactions to peanut in the community? *Clin Exp Allergy* 2005;35:1227–33.
- [61] Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U. Outcome of double blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:91–6.
- [62] Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35:268–73.
- [63] Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:9–15.
- [64] Niggemann B, Reibel S, Roehr C, Felger D, Ziegert M, Sommerfeld C, et al. Predictors of positive food challenge outcome in non-IgE-mediated reactions to food in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1053–8.
- [65] De Boissieu D. Dermatite atopique de l'enfant et allergie au blé. *Rev Fr Allergol Immunol* 2005;45:411–5.
- [66] Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:149–56.
- [67] Flinterman AE, Pasmans SG, Hoekstra MO, Meijer Y, van Hoffen E, Knol EF, et al. Determination of no-observed-adverse-effect levels and eliciting doses in a representative group of peanut-sensitized children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:448–54.
- [68] 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.
- [69] Simons F. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004;351:2203–17.
- [70] Cates CJ, Rowe BH. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 (CD000052).
- [71] GRAPP (Groupe de Recherche sur les Avancées en Pneumologie Pédiatrique). Traitement de la crise d'asthme de l'enfant. *Rev Mal Respir* 2006 (in press).
- [72] Sicherer SH, Forman JA, Noone SA. Use assessment of self-administered epinephrine among food-allergic children and pediatricians. *Pediatrics* 2000;105:359–62.
- [73] Kane KE, Cone DC. Anaphylaxis in the prehospital setting. *J Emerg Med* 2004;27:371–7.
- [74] Simons F, Roberts J, Gu X, Simons K. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:33–7.
- [75] Labrune P, Oriot D, Labrune B, Huault G. Urgences Pédiatriques. Paris: Eds Première édition; 2004.
- [76] Brazil E, MacNamara AF. "Not so immediate" hypersensitivity: the danger of biphasic anaphylactic reactions. *J Accid Emerg Med* 1998;15:252–3.