



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



Revue générale

## Le diagnostic allergologique est-il en train de changer ?

### *Allergy diagnosis: Are changes under way?*

A. Labbé

UFR de médecine et des professions paramédicales, université Clermont-Ferrand Auvergne, place Henri-Dunant, 63000 Clermont-Ferrand, France

#### INFO ARTICLE

*Historique de l'article :*  
Reçu le 13 janvier 2020  
Accepté le 21 janvier 2020  
Disponible sur Internet le xxx

*Mots clés :*  
Allergie  
Enfant  
Diagnostic  
Biologie moléculaire

*Keywords:*  
Allergy  
Children  
Diagnosis  
Molecular biology

#### RÉSUMÉ

Les allergies chez l'enfant représentent un problème de santé publique en raison de leur fréquence et de l'altération de la qualité de vie qu'elles génèrent. Cette revue fait le point sur l'état actuel du diagnostic allergologique en pédiatrie, de la clinique à l'immunologie. De nombreux tests *in vivo* et *in vitro* sont à la disposition du clinicien qu'il soit ou non un spécialiste. Les prick tests restent incontournables pour la recherche d'une allergie respiratoire alors que les tests de provocation par voie orale sont indispensables pour affirmer une allergie alimentaire ou médicamenteuse. Les progrès de la biologie moléculaire ont modifié l'approche traditionnelle en offrant une détection plus précise des composants allergéniques.

© 2020 Publié par Elsevier Masson SAS.

#### ABSTRACT

Childhood allergies pose a public health problem on account of their frequency and their impairment of quality of life. The present review focuses on the current status of allergy testing in children from the clinical standpoint through to immunological studies. Numerous *in vitro* and *in vivo* diagnostic tests are available for allergy detection. Skin prick tests are useful in screening for respiratory allergies while oral challenge tests are best for identifying suspected food or drug allergies. Thanks to progress in biological engineering of recombinant and native allergens for the assessment of allergen-specific IgE antibodies, a patient's individual sensitization profile can now be obtained relatively simply.

© 2020 Published by Elsevier Masson SAS.

L'allergologie est à un tournant historique en France. En devenant une discipline à part entière de l'internat, elle gagne indiscutablement ses lettres de noblesse et finira bien pas faire taire quelques détracteurs qui continuent de considérer cette spécialité comme marginale. C'est vrai qu'elle a gardé pendant longtemps une image absconse tant elle conservait une part de pratique peu fondée sur les preuves notamment aux premières années des désensibilisations. Cette page est tournée depuis longtemps et les progrès de l'immunologie moléculaire ont concouru à faire rentrer l'allergologie dans une spécialité transversale incontournable. Le dérèglement climatique [1–5], l'arrivée des biothérapies [6], pas toujours bien supportées, vont modifier le paysage allergologique et justifier des diagnostics de plus en plus précis et la mise en route de stratégies thérapeutiques ciblées et bientôt

personnalisées. Cette synthèse a pour but de rappeler les fondamentaux du diagnostic allergologique, de la clinique à l'échelon moléculaire, avant que les applications de téléphonie mobile ne proposent leur propre algorithme. . .

### 1. L'étape clinique

#### 1.1. L'importance de l'interrogatoire

Tout allergologue sait bien qu'une grande partie du diagnostic soit réalisé lors de son premier contact avec la famille d'un enfant. En effet l'interrogatoire est essentiel puisque lui seul permettra de différencier sensibilisation et allergie. Il établira avec précision l'environnement domestique qui est un élément clé de la pollution chez l'enfant qui passe le plus clair de son temps dans un espace fermé surtout quand il est nourrisson. La présence d'animaux domestiques et non conventionnels (N.A.C pour nouveaux animaux

Adresse e-mail : [labbe.andre@wanadoo.fr](mailto:labbe.andre@wanadoo.fr)

<https://doi.org/10.1016/j.reval.2020.01.009>  
1877-0320/© 2020 Publié par Elsevier Masson SAS.

**Tableau 1**

Score CoMiSS : cow's milk related symptom score.

Symptômes	Score	
Pleurs	0	< 1 heure/jour
	1	< 1 heure à 1,5 heures/jour
	2	1,5 à 2 heures/jour
	3	2 à 3 heures/jour
	4	3 à 4 heures/jour
	5	4 à 5 heures/jour
Régurgitations	6	> 5 heures/jour
	0	0 à 2 épisodes/jour
	1	> 3 à < 5 épisodes/jour
	2	> 5 épisodes de plus d'1 cuillerée à café/ jour
	3	> 5 épisodes de ± la moitié de l'alimentation/ jour
	4	Régurgitations continues de petits volumes 30 mn après chaque repas
Selles	5	Régurgitations de la moitié à la totalité de l'alimentation sur au moins la
	6	régurgitation des rations complètes après chaque repas
	0	Normales
	1	Dures
	2	Molles
	4	Liquides
6	Aqueuses	

  

Peau	0 à 6	Eczéma atopique	Tête-Cou-Tronc	Bras-Mains-Jambes-Pied
		Absent	0	0
		Minime	1	1
		Modéré	2	2
		Sévère	3	3
Respiratoire	0	Aucun symptôme respiratoire		
	1	Symptômes minimes		
	2	Symptômes modérés		
	3	Symptômes sévères		

Si le score total est &gt; à 12 : forte probabilité d'intolérance au protéine du lait.

**Tableau 2A**

Classification de Mueller des réactions allergiques aux hyménoptères.

Type de réaction	Stade	Manifestations cliniques
Réaction générale légère	Stade I	Urticaire généralisée, angioedème avec ou sans sensation de malaise ou d'anxiété
Réaction générale forte	Stade II	Un ou plusieurs symptômes du stade I associé à au moins deux symptômes suivants : oppression thoracique, douleurs abdominales, nausées, diarrhée, vertiges
Réaction générale grave	Stade III	Un ou plusieurs symptômes du stade II associé à au moins deux symptômes suivants : dyspnée, dysphagie, dysphonie, confusion, impression de mort prochaine
Réaction anaphylactique	Stade IV	Un ou plusieurs symptômes du stade III associé à au moins deux symptômes suivants : cyanose, hypotension, collapsus, perte de connaissance, syncope, incontinence

de compagnies) est consignée au domicile de l'enfant ou de ses proches (30 % vivant désormais dans des foyers partagés. . .). Le type de chauffage, les meubles de la chambre, la présence de peluches ou de doudous sont autant d'éléments importants dans l'appréciation de la charge environnementale. La temporalité, la saisonnalité, la périodicité des symptômes sont de nature à fixer la responsabilité de certains allergènes. La prise en compte des antécédents personnels est facilitée par la lecture des nouveaux carnets de santé qui donnent des indications précises sur la période périnatale (césarienne, chorio-amniotite, naissance prématurée, antibiothérapie précoce. . .) et postnatale (allaitement maternel ou artificiel, eczéma, bronchiolite. . .). Le mode de garde permet d'avoir une idée de l'exposition aux virus et bactéries qui auraient un effet sur l'évolution immunologique [7]. La notion d'un tabagisme passif doit être prise en compte en sachant qu'il est possible qu'il ait un impact non seulement sur les pathologies respiratoires ORL et bronchiques mais peut-être également sur la survenue d'une allergie alimentaire. Les symptômes en faveur d'une allergie aux protéines du lait ont été récemment précisés et méritent d'être rappelés. En effet si la forme d'allergie IgE médiée avec les symptômes de vomissements, pâleur, voir état de choc lors du premier biberon de lait

artificiel sont connus de tous, il existe des formes, non IgE médiées, dont le diagnostic peut demander beaucoup plus de temps. Ces nourrissons présentent un cortège de symptômes peu évocateurs dominés par les pleurs, les vomissements ou régurgitations, des modifications des selles pour ne citer que les plus gênants. Pour ces enfants l'établissement d'un score symptomatique : le Cow Milk Symptom Score (CoMiSS™) (Tableau 1) permet de préciser, dès l'interrogatoire le diagnostic, et de proposer une éviction alimentaire et l'utilisation d'un hydrolysate dont on jugera rapidement de l'efficacité [8,9]. Le diagnostic d'une réaction anaphylactique est facilité par l'utilisation d'un score symptomatique qui devrait rendre plus évident l'emploi en première intention de l'adrénaline. Plusieurs classifications sont utilisables (Tableaux 2A-2D).

### 1.2. L'examen clinique

Il s'attache à dépister des signes en faveur d'un terrain allergique. La sécheresse de la peau, le signe de Dennie-Morgan [10], la pâleur de la muqueuse nasale sont autant d'éléments connus pour accréditer une participation allergique. L'existence d'un eczéma n'est pas synonyme d'allergie. Certains éléments cliniques sont

**Tableau 2B**

Classification d'anaphylaxie de Ring et Messmer.

1	Signes cutanée-muqueux Urticaire, érythème, avec ou sans angioœdème
2	Atteinte multiviscérale modérée Signes cutané-muqueux ± hypotension artérielle ± tachycardie ± toux ± dyspnée ± signes digestifs
3	Atteinte mono- ou multiviscérale grave Collapsus cardiovasculaire, tachycardie ou bradycardie ± troubles du rythme cardiaque ± bronchospasme ± signes digestifs Les signes cutané-muqueux peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la restauration hémodynamique
4	Arrêt cardiaque

**Tableau 2C**

Score d'Astier anaphylaxie.

Grade	Symptômes
0	Absent
1	Douleurs abdominales résolution spontanée Urticaire < 10 papules Eczéma Rhino-conjonctivite
2	1. Organe atteint Douleurs abdominales nécessitant un traitement Angioœdème avec atteinte laryngée Asthme modéré : toux et DEP > 20 %
3	2. Organes atteints
4	3. Organes atteints ou Crise d'asthme nécessitant un traitement ou Œdème laryngé ou Hypotension artérielle
5	Atteinte cardiorespiratoire nécessitant une admission en SI

**Tableau 2D**

Une anaphylaxie est probable quand l'une des 3 situations cliniques apparaît brutalement  
Installation rapide d'une atteinte cutané-muqueuse type urticaire et au moins un des signes suivants  
Atteinte respiratoire<sup>a</sup>  
Hypotension artérielle ou signes de mauvaise perfusion  
Au moins 2 des éléments suivant après exposition à un allergène probable  
Atteinte cutané-muqueuse<sup>b</sup>  
Atteinte respiratoire  
Hypotension artérielle ou signes de mauvaise perfusion<sup>c</sup>  
Signes gastro-intestinaux persistant (douleurs abdominales ou vomissements)  
Hypotension artérielle après exposition à un allergène probable  
1 mois à 1 ans : pression artérielle < 70 mm Hg  
1 an à 10 ans : pression artérielle < 70 + (2 × âge) mm Hg  
11 ans à 17 ans : pression artérielle < 90 mm Hg

<sup>a</sup> Dyspnée, bronchospasme, hypoxémie, stridor, diminution du débit expiratoire de pointe.

<sup>b</sup> Éruption généralisée, prurit, flush, œdème des lèvres, de la langue ou de la luette.

<sup>c</sup> Syncope, collapsus, hypotonie.

en faveur de la forme atopique [11]. Ainsi dans la dermatite atopique les antécédents familiaux d'allergie sont souvent retrouvés tout comme des antécédents personnels (allergie alimentaire notamment et conjonctivites récidivantes). Quelques éléments dermatologiques sont plus souvent notés comme la présence de lésions de la face et des mains, la kératose pilaire, le pytiriasis *alba* (présence, sur les zones exposées à la lumière, de lésions dépigmentées, ovales ou arrondies) ou l'hyperlinéarité palmaire.

## 2. Les tests « in vivo »

### 2.1. Tests cutanés

#### 2.1.1. Les prick tests

Ils sont utilisés en première intention car ils offrent des performances acceptables et sont dénués de risque [12]. Leur valeur prédictive positive avoisine les 95–100 % mais leur sensibilité dépend de la qualité des extraits utilisés. La batterie de tests standard intègre généralement les principaux pneumallergènes (acariens *Dermato pteronyssinus* et *farinae*, chat, chien, bouleau, cyprès, olivier, 5 graminées, Armoises, Plantain, Ambroisie, Platan) et trophallergènes (blanc d'œuf, jaune d'œuf, arachide, soja, moutarde, céleri, noix cajou, noisette), en sachant qu'il faut tenir compte de l'écologie régionale et de l'âge de l'enfant. Pour les trophallergènes, s'il n'existe pas de solution commerciale, l'emploi d'aliments crus est envisagé. Certaines règles doivent être respectées pour une efficacité maximum [13] en sachant que le respect de l'intervalle entre l'utilisation de médicaments (5 jours généralement pour les anti-histaminiques) pouvant impacter la réactivité cutanée est donnée à titre indicatif car ne reposant sur aucune contribution scientifique indiscutable. On considère comme positif tout test dont le la somme des deux diamètres (longueur et orthogonal) est supérieur de 3 mm au contrôle négatif. On reproche aux tests cutanés des performances variables liées à la qualité des extraits utilisés mais aussi aux techniques opérateurs dépendants. D'où l'idée de développer de nouveaux instruments [14] facilitant la pose des tests, diminuant l'inconfort des piqûres [15] ou permettant une lecture automatisée réduisant notablement les marges d'erreurs [16,17].

#### 2.1.2. Les tests intradermiques

Ils restent indispensables dans l'établissement de l'effet dose pour diagnostiquer une allergie médicamenteuse. Ils semblent même suffire à établir les responsabilités d'un produit de contraste dans des manifestations aiguës sans le recours au test de provocation par voie veineuse, difficile à mettre en route notamment chez l'enfant [18]. La technique des tests intradermiques nécessite le respect de pratique strict [13] comme l'inclinaison de l'aiguille et la maîtrise des dilutions obligeant les centres hospitaliers à utiliser de plus en plus le recours de la pharmacie centrale pour répondre aux contraintes réglementaires liées à l'utilisation de médicaments. Pour l'allergie aux hyménoptères il est certainement possible de proposer des procédures simplifiées éliminant les dilutions les plus basses < 0,01 µg/mL comme la démontrait un travail récent établissant que la réactivité cutanée des enfants était différente de celles des adultes et autorisait un protocole allégé de tests intradermiques [19]. L'allergie aux bêtalactamines est probablement surévaluée chez l'enfant [20]. Pour cette suspicion d'allergie aux antibiotiques la pratique d'IDR à la pénicilline ou à l'ampicilline reste justifiée pour certains avant de passer au test de provocation [21].

### 2.2. Les patch tests

Essentiellement utilisés en allergie de contact ils sont surtout les tests des allergies retardées et le domaine de l'allergo-dermatologie [22]. Plusieurs batteries standardisées permettent de rechercher une allergie à des produits chimiques. Chez l'enfant, ce sont surtout le nickel et le chrome qui sont responsables des manifestations cutanées. L'atopy patch test [23] a eu son heure de gloire pour rechercher des sensibilisations allergiques en cas de dermatite atopique sans preuve allergique (résultats négatifs des prick tests). Les travaux récents, notamment les méta-analyses démontrent une bonne spécificité mais une faible sensibilité pour le dépistage de l'allergie alimentaire en particulier chez les enfants ayant des symptômes gastro-intestinaux [24]. Le Diallertest® présenté

initialement comme le test permettant en ambulatoire de dépister l'allergie aux protéines du lait n'est plus commercialisé.

### 3. Les tests de provocation

#### 3.1. Tests de provocation orale (TPO)

Les TPO sont devenus incontournables pour le diagnostic de l'allergie alimentaire et les protocoles d'induction de tolérance [25]. En effet si on se basait uniquement sur les tests cutanés et le dosage des IgE spécifiques, en particulier chez les nourrissons porteurs d'une dermatite atopique, cela conduirait à des évictions alimentaires par excès. Le recours systématique au TPO en cas de suspicion d'allergie alimentaire permet de réduire significativement les coûts de santé induits par des évictions abusives [26]. Ce test reste néanmoins difficile à proposer en dehors d'une structure hospitalière et nécessite le plus souvent une hospitalisation de jour dont les tarifications sont soumises à l'humeur des Agences Régionales de Santé. Il est certainement possible dans beaucoup de cas de simplifier les protocoles, notamment vis-à-vis de l'arachide qui constitue l'aliment le plus souvent en cause [27]. Pour les médicaments il semblerait également possible de recourir à des tests de provocation simple surtout vis-à-vis des bêta-lactamines incriminées très souvent à tort dans le diagnostic d'allergie médicamenteuse [28,29]. Il est important de rappeler les conditions de réalisation (Tableau 3) de tout TPO synthétisé dans le document publié par l'organisation mondiale de l'allergie [13].

#### 3.2. Test de provocation nasale (TPN)

La rhinite est une manifestation commune de l'asthme allergique spécialement chez l'enfant et son diagnostic est facilement porté par la clinique et les tests classiques le plus souvent. Il est néanmoins des situations où ce symptôme s'individualise par sa chronicité, sa résistance aux traitements conventionnels et parfois à l'absence d'allergie prouvée par les moyens traditionnels (prick tests et IgE spécifiques). Le concept de rhinite allergique « locale », de découverte récente [30,31], explique que des enfants ou adultes souffrant de cette affection sont sous diagnostiqués et donc insuffisamment traités. La présence d'une réaction éosinophilique et d'IgE nasale accrédite l'hypothèse d'une inflammation de type IgE. Les TPN sont facilement réalisables avec les extraits commerciaux d'acariens ou de pollens et permettent, dans l'immense majorité des cas, de se passer des tests de provocation bronchique pour décider de l'utilité d'une désensibilisation spécifique [32]. Ils utilisent des techniques variées allant de l'application d'un disque imprégné d'allergènes à l'instillation ou à l'inhalation d'une dose d'extrait allergénique.

#### 3.3. Tests de provocation conjonctivaux (TPC)

L'identification de l'allergène et l'apparition de signes fonctionnels et physiques selon le score décrit par Abelson et al. [33] permettent de considérer que l'œil est le siège de la réaction allergique en réponse à l'allergène instillé. L'intérêt du TPC est d'établir un lien direct entre l'allergène impliqué en test cutané et la pathologie oculaire. Il est incontournable dans l'exploration des conjonctivites chroniques de l'enfant [34,35]. Ses modalités ont été précisées dans un document faisant désormais référence [36].

### 4. Les tests in « vitro »

#### 4.1. Eosinophilie sanguine

L'éosinophile joue un rôle majeur dans la cascade physiopathologique qui concourt à la pérennisation des symptômes et au remodelage tissulaire en particulier dans l'asthme et la rhinite. Plusieurs auteurs ont démontré qu'un taux d'éosinophiles sanguins au-dessus de 450 giga/L prédit une inflammation des voies aériennes à éosinophiles [37,38]. Cette valeur a été retenue dans les essais de l'anticorps monoclonal anti-IL-5 reslizumab [39]. Chez l'enfant asthmatique il n'est pas rare d'observer une éosinophilie sanguine élevée même en cas d'asthme modéré [40,41]. Nous avons démontré récemment [42], dans un groupe d'enfants asthmatiques consultant pour la première fois pour un asthme, qu'une proportion non négligeable avait une hyperéosinophilie > 500 giga/L et que celle-ci était corrélée avec un phénotype allergique. La pratique d'un hémogramme fait donc partie logiquement de la démarche analytique initiale avant la mise en route de thérapeutiques spécifiques.

#### 4.2. Tests de dépistage

Il est possible de demander en première intention un test multi-allergénique de détection d'IgE sériques dirigées contre différents allergènes fixés sur un même support [43]. Ces tests doivent être proposés aux médecins généralistes afin d'orienter l'enfant ou non vers une consultation spécialisée. Dans la pratique de consultations allergologiques, ils permettent un tri particulièrement utile et évitent des visites abusives. Il faut privilégier les tests à réponse à globale, qualitative, positive ou négative (Phadiatop®, Al atop®, Stallertest®, Trophatop®, Allergy Screen®) qui ont une bonne sensibilité et spécificité et écartent une origine allergique en cas de négativité. En revanche l'emploi des tests multi allergiques à réponse quantitative par allergènes (CLA-30®) expose à des confusions de la part des patients qui n'ont pas toujours la notion de la différence entre allergie et sensibilisation. Ils sont plus performants pour le dépistage de l'allergie respiratoire qu'alimentaire et rendent les consultations ultérieures particulièrement longues quand il faut expliquer aux parents que, contrairement à l'impression de ces tests de dépistage mettant en évidence un nombre important de résultats positifs, finalement leur enfant n'est pas allergique. . .

#### 4.3. IgE totale

Le taux d'IgE totales varie avec l'âge et ne permet pas de reconnaître le caractère atopique d'une manifestation même si son élévation chez le nourrisson siffleur est prédictive de l'évolution vers un asthme le plus souvent allergique [44]. En fait, actuellement, sa détermination reste justifiée lors de la prescription de l'omalizumab dont la posologie est fixée sur le taux d'IgE totales [45].

#### 4.4. IgE spécifiques

Le dosage des IgE spécifiques nécessite la fixation d'un allergène sur un support, une incubation avec le sérum et la révélation du complexe avec un anti IgE marqué. Plusieurs laboratoires proposent le dosage d'IgE spécifiques vis-à-vis des pneumallergènes, trophallergènes, insectes piqueurs et quelques médicaments. Les résultats, exprimés en kUI/L varient entre 0,1 kUI/L, seuil de détection, et une concentration > 100 kUI/L. Si certains considèrent qu'elles font double emploi par rapport aux tests cutanés, d'autres justifient leur dosage par le fait qu'elles précisent le degré de sensibilisation car on peut douter qu'un individu ayant un taux d'IgE spécifiques à

**Tableau 3**  
Conditions pour la réalisation d'un test de provocation par voie orale.

Lieu
Hôpital ou clinique disposant d'une unité d'hospitalisation ambulatoire
Personnel
Personnel para médical spécialisé comportant au minimum un médecin ayant une expérience des procédures et une compétence spécifique
Équipement d'urgence
Chariot d'urgence
Structure d'urgence ou de réanimation à proximité
Une équipe de réanimation ou d'urgence doit être disponible sur le site et pouvoir intervenir en moins de 5 minutes ou moins de 30 minutes en fonction du risque général évalué avant le TPO
Autres dispositifs
La possibilité de surveillance respiratoire (débit-mètre de pointe, spirométrie) doit être envisagée, tout comme l'utilisation d'un monitoring tensionnel. La pose d'un accès veineux est justifiée si le risque de réaction grave est probable et si cet accès veineux risque d'être compliqué à mettre en place rapidement
Durée de la période d'observation
Elle varie entre 1 heure minimum et 4 heures en fonction des réactions précédentes éventuelles. Une information concernant les réactions retardées doit être délivrée à la famille
Contre-indications
Le test ne doit pas être réalisé quand l'aliment a occasionné une réaction mettant en jeu le pronostic vital récemment ou si l'enfant a une condition médicale pouvant poser un problème lors des gestes d'urgence (affection cardiaque, atteinte respiratoire sévère, utilisation de $\beta$ bloquant)

0,3 kUI/L, seuil souvent retenu dans les publications internationales comme limite de positivité, soit identique à cet individu avec un taux de 70 kUI/L vis-à-vis du même allergène. Dans certaines conditions, notamment chez les enfants porteurs d'une dermatite atopique en poussée, il constitue la seule alternative diagnostic possible. Toute la question est de savoir si ce dosage d'IgE spécifiques doit succéder ou précéder la réalisation des tests cutanés comme le propose certaines équipes notamment chez les petits enfants [46].

#### 4.5. IgG/IgG4

L'immunothérapie, quelle qu'en soit la forme (injectable ou sublinguale), agit à la fois sur les mécanismes humoraux et cellulaires du système immunitaire. Par exemple, l'immunothérapie par voie sublinguale induit une augmentation de la production d'IgG4 spécifiques de l'allergène avec, en règle générale, un impact plus limité sur la production des IgE. Cette baisse du ratio IgE/IgG4 a pu être corrélée à l'efficacité clinique de l'immunothérapie dans certaines études [47,48]. Le dosage du ratio IgE/IgG4 spécifique est encore utilisé pour démontrer l'efficacité de la désensibilisation par voie orale en particulier dans l'induction de tolérance à l'arachide [49,50]. Pour les venins d'hyménoptères l'Académie européenne dans son document de synthèse sur la désensibilisation a tranché : le dosage d'IgG4 spécifiques, tout comme celui des IgE spécifiques, n'est d'aucune utilité dans l'évaluation du degré de protection des patients ayant subi une désensibilisation qui reste efficace malgré la baisse progressive de ces anticorps bloquants [50].

Rappels enfin que la recherche d'IgG anti-aliments n'est pas reconnue par les sociétés savantes et qu'une mise au point récente [51] fournie aux spécialistes des arguments solides pour dissuader leurs patients d'y recourir.

#### 4.6. Allergènes recombinants

Une source allergénique contient plusieurs composants allergéniques qui en fonction de leur degré d'homologie avec les constituants allergéniques d'autres sources vont permettre d'améliorer la précision diagnostique et pronostique [52]. Quatre grandes indications de l'utilisation des allergènes recombinants sont actuellement reconnues :

L'établissement d'un diagnostic de certitude avec pour corollaire la mise en place d'une immunothérapie ;

- la mise en évidence de réactions croisées (surtout dans le domaine alimentaire) ;
- l'estimation du degré de la sévérité des symptômes (arachide) et du risque de persistance de l'allergie ;

- la personnalisation de la prise en charge du patient en adaptant notamment le régime alimentaire selon les propriétés des composants allergéniques.

Il est désormais possible de préciser la nature immunologique précise de l'allergène [53,54] ce qui améliore indiscutablement le diagnostic dans de nombreux domaines de l'allergologie pratique (pollinose, phanères animales, allergologie alimentaire... ). On peut faire appel à des biopuces (microarrays) qui permettent de doser les IgE spécifiques vis-à-vis de plus de 100 allergènes en un seul test en routine [55].

#### 4.7. Test d'activation des basophiles

Le test d'activation des basophiles (TAB) utilise la cytométrie de flux pour mesurer l'expression des marqueurs d'activation à la surface des basophiles, libérés à la suite de la liaison des IgE aux récepteurs de haute affinité après stimulation allergénique. Il existe de nombreux marqueurs qui peuvent identifier le basophile et quantifier son activation par cette technique [56,57]. La place du TAB dans l'arsenal diagnostique se situe en troisième intention derrière les tests classiques (prick, IgE spécifique, TPO). Il est surtout intéressant quand il n'est pas facile de différencier sensibilisation et allergie car il n'expose pas le patient à des réactions aiguës. Ainsi le TAB est performant dans l'allergie alimentaire comme substitut du TPO pas toujours bien supporté et surtout accepté par les patients [56,58]. Pour l'arachide, plusieurs publications vont dans le sens de l'emploi du TAB comme alternative au TPO même si les résultats ne sont pas toujours probants [59] L'allergie médicamenteuse [60] fournit une autre partie importante des indications tout comme le suivi d'une immunothérapie [61].

#### 4.8. Histamine, tryptase, PAF acéther et anaphylaxie

L'anaphylaxie est la complication la plus redoutable de l'allergie immédiate. Son diagnostic essentiellement clinique demande parfois une confirmation biologique [62,63].

L'histamine, est un important neurotransmetteur cérébral et le principal médiateur de la phase précoce de l'hypersensibilité immédiate. Au niveau périphérique, l'histamine est concentrée dans les granules des mastocytes et des basophiles. Elle est libérée par dégranulation de ces cellules lorsque celles-ci sont mises en présence des allergènes auxquels le patient est sensibilisé. La libération d'histamine in vitro peut s'effectuer en présence d'anticorps anti-IgE, de complément ou de diverses substances pharmacologiques.

Le dosage de l'histamine fait appel à des techniques enzymo-isotopiques ou radio-immunologiques [64]. Cependant son interprétation se heurte à plusieurs difficultés. La demi-vie  $\leq 2$  minutes de l'histamine impose un prélèvement dans les 10 minutes suivant un accident anaphylactique ce qui est très difficile à obtenir en pratique. Les basophiles peuvent libérer in vitro une fraction variable de leur contenu en histamine, et ainsi conduire à des erreurs par excès. Toutefois pour certaines équipes, le dosage de l'histamine demeure d'un grand intérêt lors de la réalisation de tests de provocation (alimentaires, médicamenteux) sous surveillance médicale stricte en milieu hospitalier.

La tryptase sérique est un marqueur de la dégranulation mastocytaire. Son taux est spécifique à chaque individu et augmente rapidement lors d'une réaction systémique allergique [63]. On considère généralement qu'une augmentation de plus de 50 % des taux de base signe une réaction allergique [62]. Les valeurs de base ne sont pas différentes selon que le sujet est atopique ou non [65]. Chez l'enfant, particulièrement chez le nourrisson, les signes cliniques d'anaphylaxie sont difficiles à objectiver [66]. Beaucoup de symptômes (vomissements, douleur abdominale...) peuvent orienter, à tort, vers une origine infectieuse. De même, les épisodes d'urticaire sont très fréquents, mais rarement d'origine allergique quand ils sont isolés. Dans ce contexte d'incertitude diagnostique, une valeur très élevée de tryptase est un élément déterminant, même sans connaître les valeurs de base de l'enfant [67].

La disponibilité d'un marqueur fiable d'anaphylaxie constitue une aide précieuse dans la mesure où elle peut permettre un diagnostic rétrospectif et si besoin une orientation ciblée des enfants nécessitant une consultation d'allergologie spécialisée.

Comme tout marqueur biologique, ce dosage se heurte à des contraintes techniques dont la réalisation rapide du prélèvement dans les 30 minutes à deux heures, dans l'idéal, après le début des symptômes. Ce délai court ne permet pas une utilisation plus large de cet outil en pratique de médecine d'urgence. Par rapport à d'autres dosages biologiques (histamine, cytokines...) il peut néanmoins être effectué dans des laboratoires conventionnels. En pédiatrie il y a peu de circonstances cliniques expliquant un taux de base élevé [62]. Récemment une équipe a mis en évidence une augmentation des taux de tryptase sérique en cas d'eczéma nummulaire [68]. De toute façon une augmentation de plus de 50 % du taux de base signe une réaction anaphylactique. Une autre contrainte concerne l'obtention plus ou moins rapide du résultat. La disponibilité immédiate de celui-ci est exceptionnelle. C'est surtout dans les jours qui suivent le passage de l'enfant que le résultat est connu, ce qui permet de le convoquer en consultation spécialisée. L'utilisation, en routine, du platelet-activating factor (PAF) comme marqueur biologique de réaction anaphylactique n'est pas encore d'actualité [62]. Pourtant il s'agit d'un dosage qui semble particulièrement intéressant en pédiatrie puisque son taux sérique serait corrélé à l'intensité de la réaction allergique. Ceci a été démontré par Vadas et al. [69] : le pourcentage de patients avec un taux élevé de PAF était respectivement de 20 %, 66,7 % et 100 % selon une échelle de 1 à 3 de gravité de la réaction allergique aiguë.

#### 4.9. Le diagnostic moléculaire va-t-il modifier l'algorithme diagnostique traditionnel ?

Le débat entre tenant d'une méthodologie traditionnelle du diagnostic allergologique (interrogatoire, tests cutanés  $\pm$ IgE spécifiques) versus diagnostic moléculaire d'emblée est ouvert [70,71]. En effet grâce au progrès de la biologie moléculaire et à l'utilisation de puce ADN il est désormais possible de recourir, en une seule prise de sang, à un panel élargi d'allergènes (112 avec la puce ISAC et probablement plus dans l'avenir). De là à proposer de modifier la façon d'envisager le dépistage est l'objet de discussions qui ne sont pas dénuées d'intérêt. En effet si les deux procédures (Puce ISAC

en premier ou prick tests en premier) ont des performances très voisines en termes de sensibilité et spécificité, il existe indiscutablement des avantages à recourir en premier à un inventaire élargi des allergènes pour effectuer dans un second temps des tests cutanés ciblés. Cette disposition permet de s'affranchir de contraintes techniques bien connues pour les tests cutanés (temps de réalisation, réactivité cutanée, réticence et limitation du nombre chez le petit enfant, utilisation récente d'antihistaminique...). Encore faudrait-il que ces tests multiples soient accessibles dans tous les pays et admis à la nomenclature ce qui n'est pas le cas actuellement. Néanmoins les algorithmes proposés par les organisations internationales s'inspirent de ces principes en réservant le recours aux allergologues aux situations où les tests de dépistage immunologiques sont concordants avec la clinique [72], ce qui pourrait raccourcir le délai pour obtenir une consultation spécialisée qui a tendance à considérablement s'allonger.

#### Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

#### Références

- [1] Haahela T. A biodiversity hypothesis. *Allergy* 2019;74:1445–56.
- [2] D'Amato G, Pawankar R, Vitale C, Lanza M, Molino A, et al. Climate change and air pollution: effects on respiratory allergy. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:391–5.
- [3] D'Amato M, Cecci L, Annesi-Maesano T, D'Amato G. News on climate change, air pollution, and allergic triggers of asthma. *J Investing Allergy Clin Immunol* 2018;28:91–7.
- [4] Patella V, Florio G, Magliacane D, Giuliano D, Crivellaro MA, et al. Urban air pollution and climate change: "the decalogue allergy safe tree" for allergic and respiratory diseases care. *Clin Mol Allergy* 2018;16:20.
- [5] Peden DB. The "envirome" and what the practitioner needs to know about it. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:542–9.
- [6] Koç R, Sönmez HE, Çakan M, Karadağ ŞG, Tanatar A, Çakmak F, et al. Drug reactions in children with rheumatic diseases receiving parenteral therapies: 9 years' experience of a tertiary pediatric rheumatology center. *Rheumatol Int* 2019, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-019-04498-z>.
- [7] Gern E, Calatroni A, Jaffee KF, Lynn H, Dresen A, Cruikshank WW, et al. Patterns of immune development in urban preschoolers with recurrent wheeze and/or atopy. *Allergy Clin Immunol* 2017;140 [836–844.e7].
- [8] Vandenplas Y, Salvatore S, Ribes-Koninckx C, Carvajal E, Szajewska H, Huysentruyt K, et al. The cow milk symptom score (CoMiSS™) in presumed healthy infants. *PLoS ONE* 2018;13:e0200603.
- [9] Salvatore S, Bertoni E, Bogno F, Bonaita V, Armano C, Moretti A, et al. Testing the Cow's milk-related symptom score (CoMiSS™) for the response to a cow's milk-free diet in infants: a prospective study. *Nutrients* 2019;11, <http://dx.doi.org/10.3390/nu11022402>.
- [10] Giovanni-Chami L. Dennie-Morgan fold plus dark circles: suspect atopy at first sight. *J Pediatr* 2015;166:1541.
- [11] Brenninkmeijer EEA, Spuls PI, Legierse CM, Lindeboom R, Smitt JHS, Bos JD. Clinical difference between atopic and atopiform dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:407–14.
- [12] Smith W. Skin prick testing for the diagnosis of allergic disease. A manual for practitioners. Australian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCA); 2016. Available from: [www.allergy.org.au/images/stories/pospaper/ASCA\\_SPT\\_Manual\\_March](http://www.allergy.org.au/images/stories/pospaper/ASCA_SPT_Manual_March).
- [13] Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber BK, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Org J* 2016;9:33, <http://dx.doi.org/10.1186/s40413-016-0122-3>.
- [14] Gong Z, Yang Z, Wu R, Ya H, Jia M, Zhang N, Bachert C. Comparison of a new skin prick test tape with the conventional skin prick test. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:424–7.
- [15] Tversky J. Performance and pain tolerability of current diagnostic allergy skin prick test devices. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:888–93.
- [16] Justo X, Diaz I, Giz JJ, Gastaminza G. Prick test evolution towards automated reading. *Allergy* 2016;71:1095–102.
- [17] Pineda J, Vargas R, Romero LA, Marrugo J, Meneseo J, Marrugo AG. Robusted automated reading of the skin prick test via 3D imaging and parameter surface fitting. *PLoS ONE* 2019;14(10):e0223623.
- [18] Trautmann A, Brockow K, Behle V, Stoevesandt J. Radiocontrast media hypersensitivity skin testing differentiates allergy from non allergic reactions and identifies a safe alternative as proven by intravenous provocation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2218–24.
- [19] Cichočka-Jarosz E, Stobiecki M, Brzyski P, Rogatko I, Nittner-Marszalska M, Sztelko K, et al. Simplification of intradermal skin testing in hymenoptera venom allergic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:326–32.

- [20] Abrams EM, Wakeman A, Gerstner TV, Warrington RJ, Singer AG. Prevalence of beta-lactam allergy: a retrospective chart review of drug allergy assessment in a predominantly pediatric population. *Allergy Asthma Immunol* 2016;12:59.
- [21] Vylas D, Adams J, Chiu A, Simpson P, Nimmer M, Brousseau DC. Allergy testing in children with low-risk penicillin allergy symptoms. *Pediatrics* 2017;140:e201704/71.
- [22] Molkhou P. Place des patch-tests en allergie pédiatrique en 2009. *J Pediatr Puer* 2009;22:107–11.
- [23] Kalach N, Soulaïnes P, de Boissieu D, Christophe Dupont C. A pilot study of the usefulness and safety of a ready-to-use atopy patch test (Diallertest) versus a comparator (Finn Chamber) during cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1321–6.
- [24] Luo Y, Zhang GQ, Li ZY. The diagnostic value of APT for food allergy in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:451–61.
- [25] Fleischer DM, Bock SA, Spears GC, Wilson CG, Naomi K, Miyazawa NK, et al. Oral food challenges in children with a diagnosis of food allergy. *J Pediatr* 2011;158:578–83.
- [26] Alsagaf A, Murphy J, Leibel S. Estimating cost-effectiveness of confirmatory oral food challenges in the diagnosis of children with food allergy. *Glob Pediatr Health* 2019;6:1–11.
- [27] Hourihane JO'B, Allen KJ, Shreffler WG, Dunngalvin G, Nordlee JA, Zurzolo GA, et al. Peanut Allergen Threshold Study (PATS): novel single-dose oral food challenge study to validate eliciting doses in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1583–90.
- [28] Moral L, Caubet JC. Oral challenge without skin tests in children with non-severe beta-lactam hypersensitivity: time to change the paradigm. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:724–7.
- [29] Sarreta F, Mori F, Cardinale F, Liotti L, Franceschini F, Crisafulli G, et al. Pediatric drug hypersensitivity: wich diagnostic tests? *Acta Biomed* 2019;90:94–107.
- [30] Campo P, Eguiluz-Gracia I, Bogas G, Salas M, Plaza Serón C, Rondon C, et al. Local allergic rhinitis: Implications for management. *Clin Exp Allergy* 2019;49:6–16.
- [31] Tsiolochristou O, Kyriakakou M, Manolaraki I, Lakoumentas J, Tiligada E, Maragkoudakis P, Douladiris N, Papadopoulos NG. Detection of local allergic rhinitis in children with chronic, difficult-to-treat, non-allergic rhinitis using multiple nasal provocation test. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:296–304.
- [32] Fischl A, Eckrich J, Passlack V, Klenke SK, Hartmann D, Herrmann E, et al. Comparison of bronchial and nasal allergen provocation in children and adolescents with bronchial asthma and house dust mite sensitization. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31:143–9, <http://dx.doi.org/10.1111/pai.13147>.
- [33] Abelson MB, Chambers WA, Smith LM. Conjunctival allergen challenge: a clinical approach to studying allergic conjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 1990;108:84–8.
- [34] Fauquert JL, Dalens H, Chatron P, Beaujon JG, Labbé A. Conjonctivites chroniques et récidivantes de l'enfant : intérêt d'une exploration systématique. *Rev Fr Allergol* 1996;36:459–65.
- [35] Fauquert JL. Diagnosing and managing allergic conjunctivitis in childhood: the allergist's perspective. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:405–14.
- [36] Fauquert JL, Jedrzejczak-Czechowicz M, Rondon C, Calder V, Silva D, Kvenshagen BK, et al. Conjunctival allergen provocation test: guidelines for daily practice. *Allergy* 2017;72:43–54.
- [37] Fowler SJ, Tavernier G, Niven R. High blood eosinophil counts predict sputum eosinophilia in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135 [e822–4e2 [e822]].
- [38] Katz LE, Gleich GJ, Hartley BF, et al. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:531–6.
- [39] Ortega H, Katz L, Gunsoy N, et al. Blood eosinophil counts predict treatment response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:825–6.
- [40] Corren J, Weinstein S, Janka L, et al. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest* 2016;150:799–810.
- [41] Le Bourgeois M. Jusqu'où explorer une hyperéosinophilie associée à des manifestations pulmonaires. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47:457–62.
- [42] Labbé G, Egron C, Labbé A, Pereira B, Mulliez A. Quelle signification d'une hyperéosinophilie sanguine (plus de 500 giga/L) retrouvée lors du bilan initial d'asthme de l'enfant? *Revue Fr Allergol* 2019;59:447–53.
- [43] Nilsson C, Lilja G, Nordlund M, Berthold M, Borres MP. Phadiatop Infant<sup>®</sup> detects IgE-mediated diseases among pre-school children: a prospective study. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:159–65.
- [44] Al Obaidi AH, Al Samarai AG, Al Samarai AK, Al Janabi JM. The predictive value of IgE as biomarker in asthma. *J Asthma* 2008;45:654–63.
- [45] Amat F, Labbé A. Biomarkers for severe allergic asthma in children: could they be useful to guide disease control and use of omalizumab? *Expert Rev Respir Med* 2018;12:475–82.
- [46] Jensen-Jarolim E, Jensen AN, Canonica GW. Debates in allergy medicine: molecular allergy diagnosis with ISAC will replace screenings by skin prick test in the future. *World Allergy Org J* 2017;10:33, <http://dx.doi.org/10.1186/s40413-017-0162-3>.
- [47] Kim EH, Yang L, Ye P, Guo R, Li Q, Kulis MD, Burks AW. Long-term sublingual immunotherapy for peanut allergy in children: clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:1320–6.
- [48] Uotila R, Kukkonen AK, Greco D, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Peanut oral immunotherapy increases IgG4 to Ara h 1, 2, and 6 but does not affect IgG4 to other allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:248–52.
- [49] Bianchini R, Roth-Walter F, Ohradanova-Repic A, Flicker S, Hufnagl K, Fischer MB, et al. IgG4 drives M2a macrophages to a regulatory M2b-like phenotype: potential implication in immune tolerance. *Allergy* 2019;74:483–94.
- [50] Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018;73:744–64.
- [51] Chabane H, Doyen V, Bienvenu F, Adel-Patient K, Vitte J, et al. Les dosages d'IgG anti-aliments : méthodes et pertinence clinique des résultats. Position du groupe de travail de biologie de la Société française d'allergologie. *Rev Fr Allergol* 2018;58:334–57.
- [52] Dramburg S, Matricardi PM. Molecular diagnosis of allergy: the pediatric perspective. *Frontiers Pediatr* 2019;7:369, <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2019.00369>.
- [53] Nilsson C, Berthold M, Mascialino B, Orme M, Sjölander S, Hamilton R. Accuracy of component-resolved diagnostics in peanut allergy: systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;24, <http://dx.doi.org/10.1111/pai.13201> [Epub ahead of print].
- [54] Palladino C, Breiteneder H. Peanut allergens. *Mol Immunol* 2018;100:58–70.
- [55] Buzzulini F, Da Re M, Scala E, Martelli P, Conte M, et al. Evaluation of a new multiplex assay for allergy diagnosis. *Clin Chim Acta* 2019;493:73–8.
- [56] Hemmings O, Kwok M, McKendry R, Santos AF. Basophil Activation Test: old and new applications in allergy. *Current Allergy Asthma Reports* 2018;18:77.
- [57] Aljazi Z, Kalm K, Nilsson C, Winqvist O, Russom A, Lundahl J, Nopp A. A novel tool for clinical diagnosis of allergy operating a microfluidic immunoaffinity basophil activation test technique. *Clin Immunol* 2019;209:108268, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2019.108268> [Epub 2019 Oct 24].
- [58] Ruinemans-Koerts J, Schmidt-Hieltjes Y, Jansen A, Savelkoul HFJ, Plaisier A, van Setten P. The Basophil Activation Test reduces the need for a food challenge test in children suspected of IgE-mediated cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2019;49:350–6.
- [59] Chapuis A, Thevenot J, Coutant F, Messaoudi K, Michaud E, Pereira B, et al. Ara h 2 basophil activation test does not predict clinical reactivity to peanut. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1772–4.
- [60] Salas M, Fernández-Santamaría R, Mayorga C, Barrionuevo E, Ariza A, Posadas T, et al. Use of the basophil activation test may reduce the need for drug provocation in amoxicillin-clavulanic allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6 [1010-1018.e2].
- [61] Kim EH, Yang L, Ye P, Guo R, Li Q, Kulis MD, Burks AW. Long-term sublingual immunotherapy for peanut allergy in children: clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144 [1320-1326.e1].
- [62] Simons FER. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S161–81.
- [63] Murano A, Roberts G, Clark A, Eigemanmann PA, Halken S, Lack G, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2007;62:857–71.
- [64] Tomasiak-Łozowska MM, Klimek M, Lis A, Moniuszko M, Bodzenta-Łukaszyk A. Markers of anaphylaxis – a systematic review. *Adv Med Sci* 2018;63:265–77.
- [65] Komarow HD, Hu Z, Brittain E, Uzzaman A, Gaskins D, Metcalfe DD. Serum tryptase levels in atopic and non atopic children. *J Allergy Clin Immunol* 2009;24:845–8.
- [66] Braganza SC, Acworth JP, McKinnon DR, Peake JE, Brown AF. Pediatric emergency department anaphylaxis: different pattern from adults. *Arch Dis Child* 2006;91:159–63.
- [67] George H. Tryptase, genetics and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1411–4.
- [68] Lange L, Rietschel E, Hunzelmann N, Hartmann K. Elevated levels of tryptase in children with nummular eczema. *Allergy* 2008;63:941–50.
- [69] Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:144–9.
- [70] Larenas-Linnemann D, Luna-Pech JA, Mösges R. Debates in allergy medicine: allergy skin testing cannot be replaced by molecular diagnosis in the near future. *W Allergy Org J* 2017;10:32, <http://dx.doi.org/10.1186/s40413-017-0164-1>.
- [71] Mothes-Luksch N, Jordakieva NG, Hinterhölzl L, Jensen AN, Hallmann PK, Kundi M, et al. Allergy diagnosis from symptoms to molecules, or from molecules to symptoms: a comparative clinical study. *W Allergy Org J* 2018;11:22, <http://dx.doi.org/10.1186/s40413-018-0199-y>.
- [72] Demoly P, et al. Development of algorithms for the diagnosis and management of acute allergy in primary practice. *W Allergy Org J* 2019;12:100022.