

Allergies alimentaires et alternatives diagnostiques : test de provocation labial, test de provocation oral

G. Dutau

*Service d'allergologie et pneumologie, hôpital des Enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, BP 3119,
31026 Toulouse cedex 3, France*

Résumé

L'éviction stricte du ou des aliments mis en cause est la conséquence logique du diagnostic d'allergie alimentaire. Une telle décision ne peut être prise sans preuves suffisantes, en particulier chez les nourrissons et les jeunes enfants dont le développement nécessite une alimentation variée. Dans la pratique quotidienne, le diagnostic de l'allergie alimentaire IgE-dépendante peut être établi dans les circonstances suivantes : 1) symptômes d'anaphylaxie apparus de façon rapide après l'ingestion d'un aliment unique, bien caractérisé, chez un patient ayant des prick-tests positifs et/ou des Rasts positifs à cet aliment ; 2) syndrome oral à l'ingestion de fruits et/ou de légumes chez un patient atteint d'allergie pollinique ; 3) patients chez lesquels les symptômes adverses ont totalement et durablement disparu après une éviction suffisante de l'aliment d'au moins six mois. En cas de symptômes douteux, le test de provocation oral est indiqué pour préciser le diagnostic : anaphylaxie pouvant mettre en jeu la vie du patient, si l'allergène en cause ne peut être identifié par les prick-tests et/ou les dosages d'IgE sériques spécifiques ; vérification de la guérison d'une allergie. En routine, les tests de provocation oral ne doivent pas être réalisés chez les patients atteints de dermatite atopique ayant une histoire clinique claire et récente d'allergie alimentaire associée à une hyperréactivité bronchique, et chez les patients atteints de dermatite atopique qui, ayant fait l'expérience d'une réaction allergique sévère, ont des prick-tests et/ou des Rasts positifs. Au contraire, les enfants ayant des prick-tests négatifs aux aliments frais et des Rasts négatifs sont peu probablement atteints d'allergie alimentaire IgE-dépendante ; un test de provocation oral peut être utile pour éliminer le diagnostic lorsque les parents sont persuadés de l'existence d'une allergie (« névroses alimentaires »). Les tests de provocation oral en double insu sont indispensables pour toute étude clinique, en particulier portant sur l'estimation des nouvelles thérapeutiques. Avant de réaliser un test de provocation oral, toutes les précautions doivent être prises. Le consentement éclairé du patient et de sa famille est indispensable : sa compréhension doit être vérifiable. La prudence élémentaire, surtout pour les aliments « dangereux » (cacahuète, fruits de mer, sésame), nécessite la mise en place préalable d'une voie veineuse. Les tests de provocation alimentaire doivent être réalisés en milieu hospitalier et par une équipe entraînée. Ils sont sous la responsabilité du médecin prescripteur. Plusieurs équipes essayent de mettre au point des techniques autres que les tests de provocation oral compte tenu des réactions indésirables potentiellement graves auxquels ils peuvent exposer. © 2000 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

allergie alimentaire / allergologie / pédiatrie / test de provocation labial / test de provocation oral / test de provocation

Summary – Food allergies and diagnostic alternatives: labial food challenge, oral food challenge.

Strict elimination of the implicated food or foods is the logical consequence of the diagnosis of food allergy. Such a decision cannot be taken without sufficient proof, in particular in infants and young chil-

dren whose development requires a varied diet. In routine practice, the diagnosis of IgE-mediated food allergy can be established in the following circumstances: 1) rapid onset of anaphylactic symptoms after ingestion of a single, well-characterised food, in a patient with positive prick tests and/or RAST to the food in question; 2) an oral syndrome after ingestion of fruits and/or vegetables in a patient with pollen allergy; 3) patients whose adverse reactions have totally and durably disappeared after an adequate elimination diet for at least six months. If the symptoms are equivocal, labial food challenge is indicated to clarify the diagnosis: anaphylactic reaction which can be life-threatening if the allergen responsible cannot be identified by prick-tests and/or dosage of specific serum IgE; confirmation that the allergy is cured. Oral challenge tests should not routinely be used in patients with atopic dermatitis who have a clear and recent history of food allergy associated with bronchial hyper-reactivity, nor in patients with atopic dermatitis who after a severe allergic reaction have positive prick tests and/or RAST. On the contrary, children with negative prick tests to fresh foods and negative RAST are little likely to have IgE-mediated food allergy; oral challenge can be useful to exclude the diagnosis when the parents are convinced the child has an allergy ("food neuroses"). Double-blind oral food challenge tests are indispensable for any clinical study, especially those evaluating new treatments. Before carrying out an oral challenge, every precaution must be taken. The informed consent of the patient and his/her family is indispensable, and their understanding must be ensured. Elementary prudence requires preliminary placement of a venous line, in particular for "dangerous" foods (peanuts, seafood, sesame). Food challenges must be carried out in a hospital setting by a trained team. They are carried out under the responsibility of the prescribing physician. Several teams are attempting to develop alternative techniques to oral challenge because of the potentially serious adverse reactions incurred. © 2000 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

allergology / food allergy / food challenge / labial food challenge / oral food challenge / paediatrics

La conséquence logique du diagnostic d'allergie alimentaire est l'éviction stricte du ou des aliments mis en cause. Une telle décision ne peut être prise à la légère, en particulier chez les nourrissons et les jeunes enfants dont le développement nécessite une alimentation variée. Une éviction alimentaire est également lourde de conséquences chez un enfant scolarisé : sachant la fréquence croissante des allergies alimentaires, réelles ou supposées, en milieu scolaire et parascolaire, il n'est pas question de se contenter d'approximations diagnostiques susceptibles de conduire à des évictions non justifiées. De fait, une étude a mis récemment l'accent sur les perturbations de la qualité de vie, liées en particulier aux interdits diététiques chez les patients atteints d'allergies alimentaires [1].

Le diagnostic précis d'une allergie alimentaire ne peut être effectué que par des praticiens compétents, dans le cadre d'un environnement technique maîtrisant parfaitement les rouages du diagnostic général et ceux du diagnostic particulier de l'allergie alimentaire, aliment par aliment. Il comporte une étude soignée de l'anamnèse (sur laquelle il faut savoir revenir si les premiers résultats ne confirment pas

l'option initiale), des prick-tests cutanés, des dosages d'IgE sériques unitaires et des tests de provocation. De façon unanime, les spécialistes de l'allergologie alimentaire considèrent que les tests de provocation par voie orale en double insu constituent l'« étalon or » du diagnostic [2-9].

Toutefois, dans la pratique clinique quotidienne, la majorité des auteurs reconnaît que la réalisation des tests de provocation est longue et difficile, même en renonçant aux tests en double insu au profit des tests en simple insu ou ouverts. De plus, la plupart des allergologues ne pouvant effectuer ces investigations, les centres spécialisés (peu nombreux) sont de plus en plus sollicités. Ces difficultés sont accrues par l'apparente augmentation de fréquence des allergies alimentaires et par leur médiatisation accrue qui peut donner lieu à une demande abusive.

Par ailleurs, les praticiens ne doivent pas oublier que les tests d'allergie requièrent le consentement éclairé du patient et/ou de sa famille, ainsi qu'une bonne information dont la réalisation et la compréhension doivent être vérifiables. La question de la qualité du dossier médical est donc soulevée quel que soit le mode d'exercice, public ou privé.

Tableau I. Investigations allergologiques de l'enfant.

Âge (mois)	Prick-tests (induration/érythème)	IgE (DPC) (UI/mL / classe)	Test de provocation labial	Test de provocation oral
7	4 × 12	0,94 / II	Négatif	Positif (16 mg)*
38	0**	22,10 / IV	Négatif	Positif (8,766 g)***

*Érythème, réactivation des lésions d'eczéma, urticaire diffuse ; **prise récente d'antihistaminiques H1 ; ***douleurs abdominales (766 mg et 3,766 g), urticaire diffuse et choc anaphylactique (8,766 mg).

Il est donc logique de rechercher des alternatives aux tests de provocation alimentaire par voie orale. La lecture attentive des articles des dix dernières années démontre l'évolution progressive des idées dans ce domaine. L'objectif de cette revue est d'analyser les possibilités et les limites de procédures de diagnostic pratique de l'allergie alimentaire IgE-dépendante en se posant la question cruciale de savoir s'il est possible de les alléger.

CAS CLINIQUE

Cette observation mérite une réflexion sur nos conduites diagnostiques face aux allergies alimentaires, au vu des évolutions (actuelles et prévisibles) en matière d'information et de responsabilité médicales. Bien entendu, cette réflexion peut être modulée selon l'expérience de chacun.

L'enfant, second enfant né d'une famille atopique (asthme allergique chez le père, eczéma chez la sœur aînée) est alimenté au sein. Toutefois, à l'âge de deux mois, il présente une dermatite atopique, puis des crises d'asthme à partir de l'âge de un an. Il est examiné pour un syndrome d'allergie multiples à l'âge de cinq mois : les investigations (anamnèse, prick-tests et Rasts) mettent en évidence des sensibilisations au lait de vache, à l'œuf et à l'arachide. On prescrit un lait à hydrolyse extensive (Prégestimil®) jusqu'à l'âge de dix mois, âge auquel une première réintroduction du lait de vache se solde par un échec (urticaire généralisée à 3 mL). L'eczéma est partiellement influencé par l'éviction des protéines lactées bovines (lait à base de soja) et de l'œuf. La réintroduction du lait de vache sera possible à l'âge de 18 mois, à la troisième tentative. À l'âge de trois ans et demi, son eczéma a disparu. À l'âge de trois ans, il est possible de réintroduire l'œuf.

Concernant l'arachide, les résultats des investigations sont indiquées dans le *tableau I*. On soulignera que, dans chaque cas, après délivrance des explications d'usage, le consentement éclairé des parents a été obtenu. Par ailleurs, à notre connaissance, cet enfant n'avait jamais consommé d'arachide (cacahuète).

À l'âge de six mois, le prick-test et le dosage des IgE spécifiques sériques (0,94 UI/mL) étaient modérément positifs, le test de provocation labial négatif et le test de provocation oral en simple insu (TPOSA) à l'arachide (cacahuète) est positif à 16 mg (1 mg + 5 mg + 10 mg) : érythème, réactivation des lésions d'eczéma, urticaire diffuse.

À l'âge de trois ans, les IgE spécifiques sont à 22,10 UI/mL (classe IV) ; le test de provocation labial est toujours négatif : on décide de refaire un test de provocation orale en simple insu à l'arachide pour juger ou non de la persistance de son allergie. Les premières doses (1 mg, 5 mg, 10 mg, 50 mg et 200 mg), données à partir de 10 heures 20 minutes, toutes les 20 minutes, n'entraînent pas le moindre symptôme indésirable. À 12 heures 5 minutes, la dose suivante (500 mg) donne lieu à des douleurs abdominales isolées. À 13 heures, la dose de 1 g est bien tolérée, mais à 13 heures 20 minutes, la dose suivante (2 g) entraîne à nouveau des douleurs abdominales, toujours isolées : ces symptômes sont interprétés comme liés au jeûne. Une dernière dose de cacahuète (5 g) est donnée à 13 heures 40 minutes : au bout de 15 minutes apparaît une urticaire diffuse qui progresse malgré l'injection d'antihistaminiques et de corticoïdes injectables. À 14 heures 15 minutes, apparaissent des signes d'anaphylaxie (urticaire diffuse, œdème du visage, agitation, prurit intense, pâleur, troubles de la conscience) qui motivent l'injection d'adrénaline (0,25 mg par voie intramusculaire, répété au bout de 20 minutes), de corticoïdes par voie intraveineuse et

Tableau II. Guide pour évaluer la probabilité d'une allergie alimentaire devant des symptômes indésirables à la suite de l'ingestion d'aliments [15, 19].

- . Les symptômes et l'histoire clinique sont incompatibles avec le diagnostic d'allergie alimentaire
- . L'allergie alimentaire est plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte (proportion de trois pour un) et chez l'enfant atteint de dermatite atopique
- . Cinq aliments (œuf de poule, arachide [cacahuète], lait de vache, poisson, moutarde) sont responsables de 80 % des allergies alimentaires chez l'enfant jusqu'à 15 ans [15], mais n'importe quel aliment peut être cause d'allergie [19]
- . Il est rare qu'un enfant soit réellement allergique à trois aliments ou plus
- . En cas d'allergies multiples, il faut d'abord éliminer l'ingestion d'un même allergène masqué, mais la fréquence du syndrome d'allergies alimentaires multiples semble en augmentation
- . Exception faite des symptômes gastro-intestinaux, la plupart des allergies alimentaires se manifestent dans un délai rapide de quelques minutes à quelques heures (inférieur à deux à quatre heures)
- . Les véritables allergies alimentaires se manifestent par des symptômes typiques intéressant la peau (urticaire, angioedème), le tube digestif (syndrome oral, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée) et l'appareil respiratoire (rhinoconjonctivite, spasme laryngé, asthme)
- . Les symptômes subjectifs (migraines) et les troubles du comportement ne sont pas des symptômes d'allergie alimentaire
- . Les réactions adverses aux additifs et aux colorants sont rares

de macromolécules qui permettent de contrôler progressivement la situation : l'enfant est hospitalisé dans le service de soins intensifs et la sortie est autorisée le lendemain.

Cet enfant bénéficie donc d'une éviction stricte de l'arachide (cacahuète) et d'un projet d'accueil individualisé à l'école et à la restauration scolaire.

Cette observation clinique peut servir de base à une réflexion sur la conduite pratique des explorations face à une allergie alimentaire et, en particulier, sur les indications idéales des tests de provocation.

LES DONNÉES CLASSIQUES

Les enquêtes fondées sur des questionnaires, effectuées dans la population générale tous âges confondus, estiment que 15 à 17 % des personnes pensent souffrir de « réactions allergiques aux aliments » [10]. Après un entretien avec les individus ainsi sélectionnés et la réalisation d'un test de provocation oral en double insu, le pourcentage de patients ayant réellement une allergie alimentaire n'excède pas 2 à 3 % de la population générale [11, 12]. Toutefois une estimation française donne à penser que ce chiffre peut être voisin de 4 % [13]. Par ailleurs, selon diverses statistiques, les tests de provocation oral en double insu ne sont positifs que chez 60 %, parfois beaucoup moins, des individus suspectés d'avoir une allergie alimentaire sur les données de l'anamnèse [in 6].

Importance de l'anamnèse

Le clinicien doit d'abord estimer si les symptômes indésirables qui suivent l'ingestion d'aliments sont compatibles ou non avec le diagnostic d'allergie alimentaire [14] (*tableau II*). Cette évaluation repose sur un interrogatoire minutieux et sur l'enquête alimentaire [15], permettant d'orienter le choix des prick-tests. Un nombre réduit d'allergènes rend compte de plus de 78 % des allergies alimentaires de l'enfant : œuf de poule, arachide (cacahuète), lait de vache, poisson, épices et condiments (moutarde) [15]. La nature et la fréquence relative des allergènes alimentaires potentiels dépendent aussi de l'âge de l'enfant et de la répartition régionale ou nationale des allergies alimentaires, étroitement liées aux habitudes culinaires culturelles et au niveau socioéconomique [15, 16].

Arbres décisionnels

Les études publiées dans les revues d'audience nationale et internationale précisent que le test de provocation oral en double insu est l'« étalon or » du diagnostic de l'allergie alimentaire. Pour aussi importantes qu'elles soient, les données de l'anamnèse, la positivité des tests cutanés d'allergie et/ou des dosages unitaires d'IgE sériques spécifiques ne permettraient que la sélection des patients suspects d'allergie alimentaire [14]. Seuls les tests de provo-

Tableau III. Caractéristiques simplifiées des tests de provocation par voie orale.*Tests de provocation « ouverts »*

Le patient sait qu'il ingère l'aliment suspect : risque de symptômes subjectifs

L'examineur risque de surestimer les symptômes (inquiétude)

Le risque de faux positifs est important

Tests de provocation en simple insu

Le patient ne sait pas qu'il ingère l'aliment suspect

L'examineur risque de surestimer les symptômes (inquiétude)

Le risque de faux positifs est important

Tests de provocation en double insu

Ni le patient ni l'examineur ne connaissent la nature de la substance ingérée (aliment ou placebo)*

L'appréciation de l'examineur est objective**

Le risque de faux positifs est réduit

*Les aliments utilisés au cours des tests de provocation sont soit lyophilisés (dans des capsules opaques) soit frais (masqués dans de la compote de pomme, des jus de fruits, etc.). Les aliments testés peuvent être reconnus par le patient à cause de leur goût ou de leur odeur malgré les leurres (cacahuète, moutarde, poisson). **Les tests de provocation peuvent être « sensibilisés » par la mesure des débits expiratoires (VEMS, DEP), le dosage des médiateurs de l'inflammation allergique (histamine, dosage plasmatique des médiateurs, ECP, tryptase).

cation par voie orale, surtout les tests de provocation en double insu, permettent d'affirmer le diagnostic et de distinguer la sensibilisation (phénomène biologique) de l'allergie alimentaire (sensibilisation IgE-dépendante plus symptômes cliniques) [14].

Ainsi, au cours des 15 dernières années, plusieurs arbres décisionnels ont été construits [6, 7, 14].

En 1990, Metcalfe et Sampson [7] ont établi un protocole destiné à la recherche clinique, mais également applicable à la pratique (*figure 1*). Après une première sélection fondée sur l'étude de l'anamnèse et la réponse à un questionnaire, la seconde étape consiste à réaliser des prick-tests cutanés et une exploration fonctionnelle respiratoire : la négativité des tests cutanés et un VEMS inférieur à 70 % des valeurs prédites conduisent à récuser l'entrée dans le protocole [7]. Si le prick-test à l'aliment incriminé est nettement positif, si l'histoire clinique est très suggestive d'une allergie (urticaire, angioœdème, œdème laryngé, asthme, hypotension) et s'il existe une relation temporelle entre l'ingestion d'un aliment isolé et l'apparition rapide des symptômes, le diagnostic peut être porté et il n'est pas nécessaire d'effectuer d'autres examens [7]. En revanche, si l'histoire clinique est équivoque, des tests de provocation par voie orale sont nécessaires (*figure 1*). Metcalfe et Sampson [7] proposent alors deux tests de provocation en simple insu. Si ces deux tests sont négatifs, le diagnostic d'allergie alimentaire est récuser ; si un ou les deux tests de provocation par

voie orale en simple insu sont positifs (symptômes subjectifs ou objectifs), un ou plusieurs tests de provocation en double insu sont alors nécessaires. Si le premier test entraîne des symptômes d'allergie immédiate (anaphylaxie, urticaire généralisée, angioœdème, asthme, diarrhée) le diagnostic d'allergie alimentaire est porté. Si les symptômes sont moins évocateurs (par exemple, des vomissements), un second test de provocation oral en simple insu doit être effectué : si le second test est positif avec l'aliment suspect et que le placebo est négatif, le diagnostic est porté. Enfin, une réponse « subjective » n'est acceptable que si elle est reproductible à trois reprises, et si les trois tests avec le placebo sont négatifs (*figure 1*).

En pratique quotidienne, un tel arbre décisionnel est extrêmement difficile à observer pour les symptômes équivoques. Fort heureusement, ces patients sont relativement peu nombreux par comparaison avec ceux qui sont atteints d'allergie immédiate IgE-dépendante. Les patients auxquels s'adresse la seconde partie de l'arbre décisionnel de Metcalfe et Sampson [7] correspondent plutôt aux nourrissons atteints de symptômes digestifs subaigus ou chroniques faisant suspecter des réactions indésirables au lait de vache, au soja, aux céréales qui, dans notre expérience, sont beaucoup plus souvent des intolérances que des allergies véritables IgE-dépendantes. Enfin, cet arbre décisionnel ne nous paraît pas accorder suffisamment de place aux dosages unitaires

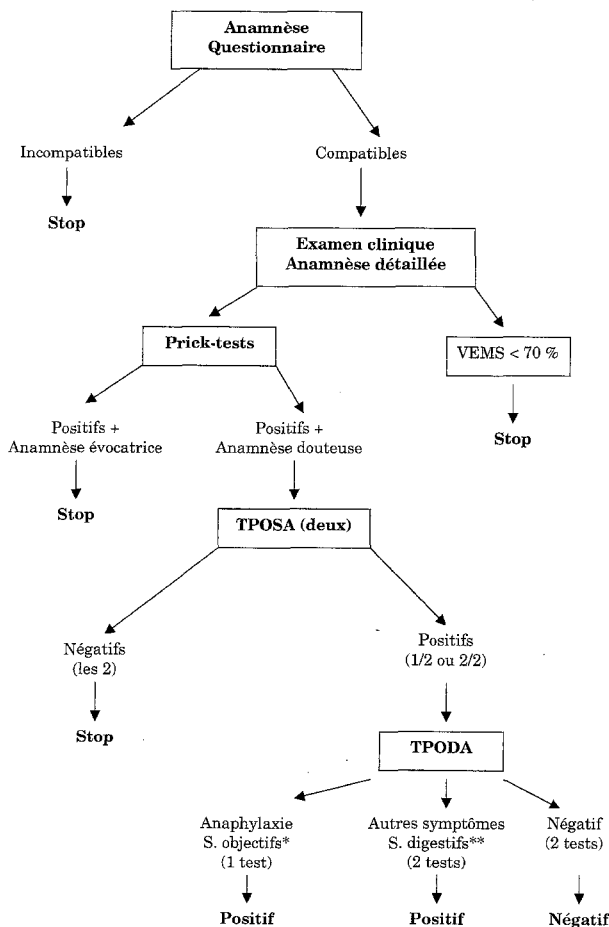


Figure 1. Arbre décisionnel du diagnostic d'allergie alimentaire (d'après Metcalfe et Sampson [7]).

d'IgE spécifiques qui, venant à l'appui d'une anamnèse compatible et des résultats positifs des prick-tests, pourraient diminuer la lourdeur de l'exploration, en particulier dans la seconde partie de l'arbre décisionnel (figure 1).

Plus récemment, Sampson [14] a proposé un nouvel arbre décisionnel intégrant les endoscopies digestives et les régimes d'éviction, ce qui témoigne des caractéristiques de son large recrutement, non limité aux symptômes IgE-dépendants (figure 2). Dans ce protocole, l'analyse de l'anamnèse permet de distinguer les symptômes IgE/Th2 dépendants et les symptômes non IgE-dépendants. Dans le premier cas, l'arbre décisionnel s'oriente vers l'exploration allergologique in vivo (prick-tests) et in vitro (dosages des IgE sériques spécifiques) : si elle est négative, le

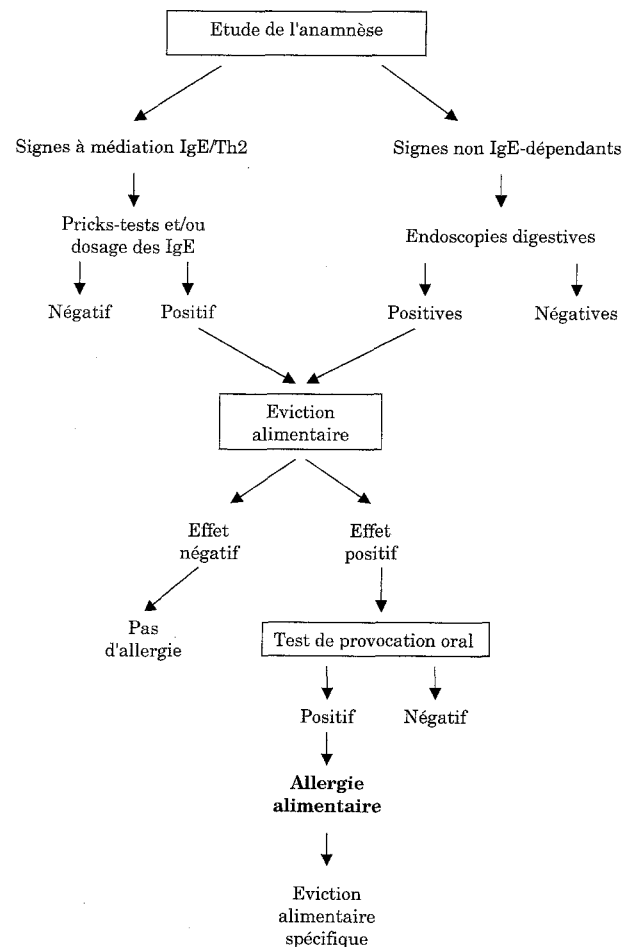


Figure 2. Arbre décisionnel face à une suspicion d'allergie alimentaire (d'après Sampson [14]).

diagnostic est éliminé. Si l'exploration allergologique est positive, on effectue un régime d'éviction de(s) aliment(s) suspect(s). Sont également soumis au(x) régime(s) d'éviction, les patients ayant des symptômes non IgE-dépendants et une endoscopie digestive (gastroscopie, rectosigmoïdoscopie, colonoscopie avec biopsies). Dans les deux cas, si le régime d'éviction n'influence pas les symptômes de façon positive, le diagnostic d'allergie alimentaire est éliminé. Dans le cas contraire, les auteurs ont recours au test de provocation oral en double insu qui permet, en définitive, d'établir le diagnostic (figure 1). On peut reprocher à cet arbre décisionnel sa trop grande rigidité et un certain mélange entre les manifestations IgE-dépendantes (allergies) et les manifestations non IgE-dépendantes (intolérances).

En fait, comme l'indiquent très bien Bock et al. [6], chaque patient doit bénéficier d'une exploration personnalisée. De plus, la conduite du diagnostic est différente selon l'aliment suspecté : le diagnostic d'une allergie au lait de vache chez un nourrisson n'a rien à voir avec celui d'une allergie à la cacahuète chez un enfant de plus de cinq ans ou d'une allergie à la noix du Brésil... Il nous semble donc logique de bien distinguer les patients atteints de symptômes IgE-dépendants et les autres. Les premiers sont principalement adressés aux allergologues ; les seconds sont presque exclusivement vus par les gastroentérologues. Cette distinction explique, en partie, les différences d'approche d'agnostic. Notre revue s'adresse principalement aux patients du premier groupe.

Dans l'étude de Bock [5], chez 206 enfants âgés de plus de trois ans, les tests de provocation par voie orale en double insu sont positifs dans 39 % des cas, le début des symptômes est précoce (moins de deux heures après l'ingestion de l'aliment), et la répartition des aliments incriminés est la suivante : cacahuète (38 cas), autres fruits secs (19 cas), œuf (18 cas), lait de vache (huit cas), poisson (quatre cas), soja, crevette, poulet (chacun deux cas), dinde, banane, pois (chacun un cas). Dans le groupe des 131 enfants, le pourcentage de tests de provocation par voie orale en double insu positifs est le même (39 % des cas). Toutefois, il existe des différences concernant le pourcentage d'enfants ayant des symptômes retardés, apparaissant dans un délai supérieur à quatre heures (15,7 % des cas), et la répartition des aliments en cause : lait de vache (29 cas), œuf (19 cas), soja (sept cas), cacahuète (cinq cas), blé (quatre cas), autres fruits secs (deux cas), riz, poisson, citron (chacun un cas) [5].

Le diagnostic en pratique

Finalement, les critères du diagnostic pratique de l'allergie alimentaire IgE-dépendante peuvent être les suivants :

- patients ayant présenté des symptômes d'anaphylaxie apparus de façon rapide après l'ingestion d'un aliment unique et bien caractérisé ayant des prick-tests positifs et/ou des Rasts positifs à cet aliment suspect ;
- patients présentant un syndrome oral à l'ingestion de fruits ou de légumes et une pollinose ;

- patients chez lesquels les symptômes aderses ont totalement et durablement disparu après une éviction suffisante de l'aliment (au moins six mois) ;
- patients ayant un test de provocation par voie orale positif dans le cadre d'un protocole standardisé [6-9, 17].

Toutefois, malgré un réel effort pour rendre le diagnostic d'allergie alimentaire plus accessible aux allergologues, un nombre important de patients devrait théoriquement bénéficier de ces explorations relativement lourdes que sont les tests de provocation par voie orale. Les limites des tests de provocation orale ouverts (symptômes subjectifs) et des tests de provocation orale en simple insu (appréciation non objective de l'examineur) sont bien connus. Les tests de provocation orale en double insu constituent donc l'examen de référence. Les principales caractéristiques des tests de provocation orale sont résumées sur la *figure 1*.

EXISTE-T-IL DES ALTERNATIVES AUX TESTS DE PROVOCATION ALIMENTAIRE PAR VOIE ORALE ?

Pour différentes raisons (voir supra), quelques allergologues spécialisés en allergologie alimentaire ont essayé de réfléchir aux possibilités de se passer des tests de provocation alimentaire par voie orale pour alléger les protocoles d'exploration en pratique clinique et pour diminuer les risques induits.

À cet égard, on se souviendra utilement que, dans un éditorial publié en 1990, Sampson [18] indiquait déjà que la gravité des allergies alimentaires dépendait étroitement de l'aliment en cause. Ainsi, au John Hopkins Hospital, il y a dix ans, le pourcentage d'enfants non soumis aux tests de provocation orale pour des raisons éthiques (symptômes d'anaphylaxie pouvant mettre la vie en danger) était de 47 % (17 enfants sur 36) pour l'arachide et seulement de 4,2 % pour l'œuf (cinq sur 119) et de 5,3 % pour le lait de vache [18]. Depuis, la liste des aliments responsables d'anaphylaxies et de choc anaphylactiques a considérablement augmenté [in 19]. Par ailleurs, l'asthme constitue un facteur aggravant les symptômes d'allergie alimentaire : un asthme pré-existant, souvent d'équilibration difficile, est associé aux décès et morts subites ratées [20, 21] ; l'asthme est significativement plus souvent associé à l'allergie

à la cacahuète (13,6 %) qu'aux autres allergies alimentaires (7,6 %) [22] ; au cours des tests de provocation par voie orale en double insu, dans l'expérience de Sampson [18], un bronchospasme survient dans 21 % pour l'arachide contre seulement 8 % pour l'œuf.

Valeur de l'anamnèse

Nous n'avons pas trouvé d'étude corrélant les symptômes d'allergie alimentaire estimés à l'aide de scores et les tests de provocation. Il est admis que l'étude précise de l'anamnèse sert à distinguer les symptômes compatibles avec le diagnostic d'allergie alimentaire de ceux qui ne le sont pas. Toutefois, lorsque le mode de révélation est une anaphylaxie aiguë apparue rapidement après l'ingestion d'un seul aliment, bien défini, et si l'exploration allergologique (prick-tests et/ou Rasts) est positive, le diagnostic d'allergie alimentaire peut être retenu sans recourir aux tests de provocation. Il en est de même pour les patients présentant un syndrome oral à l'ingestion de fruits ou de légumes et une pollinose dont l'exploration (prick-tests et Rasts) est positive. La même attitude vaut pour les patients allergiques au latex, ayant un syndrome oral à l'ingestion de fruits ou légumes connus pour donner lieu à des réactions croisées avec le latex. Dans ces deux derniers cas, la positivité du test de provocation labiale contribue de façon élégante au diagnostic, sans faire courir de risque au patient [23]. À l'opposé, les tests de provocation par voie orale sont à récuser chez les patients atteints d'asthme avec fonction respiratoire perturbée (VEMS ou DEP inférieur à 70 % des valeurs prédites) [7].

Valeur des tests cutanés

La négativité des prick-tests cutanés aux allergènes alimentaires de bonne qualité est un bon critère pour éliminer le diagnostic d'allergie alimentaire IgE-dépendante [4, 24]. Cependant, la qualité des allergènes commerciaux peut laisser à désirer : défaut de stabilité, perte de l'allergénicité durant la fabrication des extraits.

En 1994, Rosen et al. [25] ont décrit 22 patients (dix enfants de moins de 15 ans et 12 adultes) atteints d'anaphylaxie faisant suspecter une allergie alimen-

taire. Leurs prick-tests, négatifs avec les allergènes alimentaires provenant de firmes reconnues, furent positifs avec les aliments natifs testés avec la technique du prick plus prick. Les aliments en cause étaient les cacahuètes (six fois, dont cinq enfants), les crevettes (quatre fois), les noix (trois fois), la pomme (trois fois), le thon (deux fois), la noix du Brésil (une fois), le lait (une fois), l'œuf (une fois), la pomme de terre (une fois) [25]. Il faut donc insister sur l'importance diagnostique des prick-tests avec les aliments frais, non seulement au cours du syndrome oral [26] mais aussi dans l'anaphylaxie aiguë [25].

Dans notre expérience, l'utilisation des aliments frais permet d'augmenter la rentabilité du diagnostic. Lorsque les prick-tests avec les allergènes commerciaux sont négatifs, les tests de provocation (test de provocation labial et test de provocation oral en simple insu) sont positifs dans 40,5 % des cas [24]. En revanche, lorsque les prick-tests sont négatifs avec les aliments frais, les tests de provocation orale ne sont positifs que dans 7,4 % des cas. Si l'on couple la positivité des prick-tests et celle des Rasts, le pourcentage de tests de provocation par voie orale positifs est significativement plus haut avec les pricks aux aliments natifs qu'avec les pricks aux allergènes commerciaux : blanc d'œuf ($p = 0,005$), jaune d'œuf ($p < 0,001$), arachide ($p < 0,001$) [24].

Valeur des IgE spécifiques

Bien que représentant l'examen de référence, les tests de provocation par voie orale, principalement ceux en double insu, réclament du temps, nécessitent la présence d'un personnel entraîné, requièrent une surveillance attentive compte tenu des risques encourus. Il est donc logique que les cliniciens aient essayé de développer des « alternatives biologiques » aux tests de provocation par voie orale.

Pour Sampson, la valeur prédictive d'avoir une allergie alimentaire est corrélée aux taux des IgE sériques spécifiques mesurées par le Rast Pharmacia CAP-System® [28, 29]. Les valeurs seuils des IgE sériques pour lesquelles les risques d'avoir une allergie alimentaire (valeur prédictive positive) sont supérieures à 95 % varient avec les aliments. Elles sont de 6 kU/L pour le blanc d'œuf, de 15 kU/L pour la cacahuète, de 32 kU/L pour le lait de vache et de

20 kU/L pour le poisson [28, 29]. Les valeurs seuils s'abaissent respectivement à 2 kU/L (blanc d'œuf), 9 kU/L (cacahuète), 23 kU/L (lait) et 9,5 kU/L (poisson).

Dans notre expérience, chez 274 enfants atteints d'allergies alimentaires confirmées par un test de provocation orale positif comparés à 61 enfants uniquement sensibilisés (présence d'IgE sériques spécifiques plus test de provocation orale négatif) et à 21 témoins, il n'a pas été possible de définir des valeurs seuils pour la valeur prédictive positive d'un taux élevé d'IgE spécifiques [30]. Toutefois, la technique de dosage utilisée n'était pas celle du CAP-Rast®. Néanmoins, il nous paraît utile de continuer à explorer cette approche diagnostique. Il faut s'attendre à des résultats disparates en fonction des équipes. Il est logique de proposer des études multicentriques pour mieux préciser ces valeurs seuils, aliment par aliment.

Valeur du test de provocation labial

La constatation du syndrome oral à l'ingestion non seulement de fruits et de légumes, mais aussi d'aliments non végétaux [26, 31, 32] nous a conduit à tester la faisabilité d'un test de provocation labiale [23, 33].

Le test de provocation labiale constitue un test de contact immédiat des aliments avec la muqueuse labiale, reproduisant les conditions réalistes du syndrome oral [23]. Effectué avec des extraits alimentaires commerciaux ou avec les aliments frais, il permet d'éviter des réactions indésirables sévères : seulement 5 % de manifestations systémiques dans notre expérience [23]. Sur 202 tests effectués chez 142 enfants, nous avons observé les grades de réaction suivants : grade 1 (déplissement de la lèvre inférieure) : 3 % ; grade 2 (érythème sous la lèvre inférieure) : 1 % ; grade 3 (urticaire de contiguïté de la joue et du menton) : 91 % ; grade 4 (œdème de la lèvre avec rhinite et conjonctivite) : 1 % ; grade 5 (réaction systémique) : 5 % [23]. À la suite de ces résultats, nous avons proposé de considérer le test de provocation labial comme positif à partir du grade 3 et de placer ce test de provocation dans notre arbre décisionnel (figure 3). Toutefois, un test de provocation labial négatif ne permettant pas d'écarter le diagnostic d'allergie alimentaire, l'exploration doit

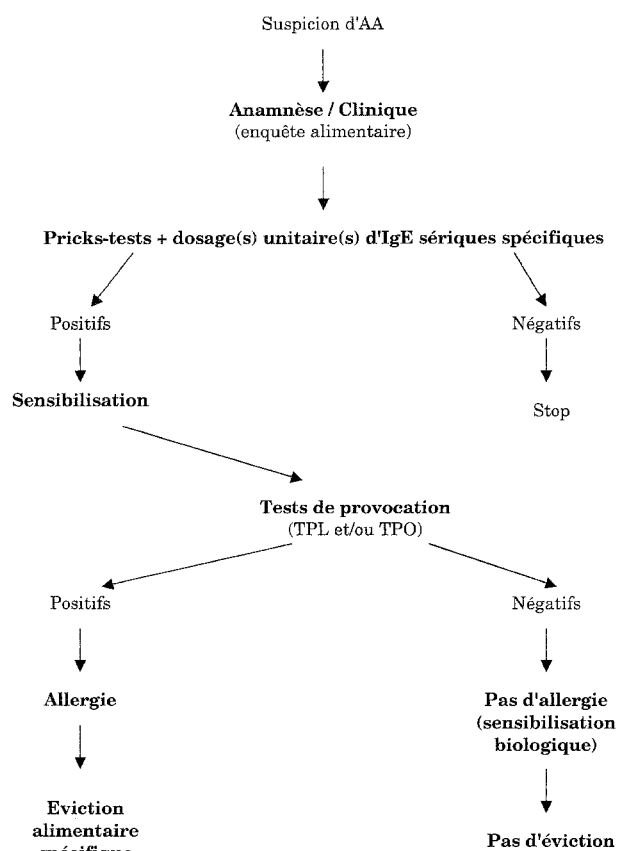


Figure 3. Arbre décisionnel simplifié du diagnostic d'allergie alimentaire IgE-dépendante [in 15].

être poursuivie par un test de provocation oral en double insu ou en simple insu [15, 16]. Le pourcentage de tests de provocation labiale positifs par rapport à l'ensemble des tests de provocation positifs (provocation labiale plus orale) est le suivant : 89 % pour le blanc d'œuf, 87,5 % pour le poisson, 81,7 % pour la cacahuète, 69,6 % pour la moutarde, 23 % pour le lait de vache [23].

Valeur du test de provocation cutanée

Un autre test de provocation « locale », le SAFT (*skin application food test*) a été décrit par Oranje et al. [34-36]. Pour ces auteurs, ce test est utile chez les enfants âgés de moins de quatre ans atteints de dermatite atopique chez lesquels ils considèrent que les prick-tests sont trop invasifs. Le SAFT consiste à appliquer directement l'allergène (lait de vache, œuf, cacahuète) sur la peau saine du dos au moyen d'une

chambre de Finn. La lecture a lieu au bout de dix, 20 et 30 minutes. Les résultats sont exprimés de la façon suivante : 0 (absence de réaction), 1 (érythème), 2 (érythème et œdème à l'endroit où a été placé l'allergène), 3 (érythème et œdème débordant cet endroit) [34, 35].

Chez les enfant âgés de deux à quatre ans, la corrélation entre les résultats du SAFT et des prick-tests est satisfaisante pour l'arachide (●●●● 0,84), l'œuf (● = 0,70) et, à un degré moindre, pour le lait de vache (● = 0,50) [36]. De plus, de Waard-van der Spek et al. [36] ont comparé les résultats des SAFT et des tests de provocation orale chez 64 enfants âgés de moins de quatre ans : ils sont tous deux positifs chez 19 enfants et tous deux négatifs chez 41 enfants. Chez quatre enfants, il existe une discordance entre un SAFT négatif suivi d'un test de provocation oral positif [36]. Dans l'ensemble, la corrélation entre SAFT et test de provocation oral est excellente (●●●● 0,86, $p < 0,001$) [36]. Finalement, le SAFT est proposé pour remplacer les prick-tests chez les enfants de moins de trois-quatre ans atteints de dermatite atopique et suspects d'allergie alimentaire. Comme le test de provocation labial, il pourrait être inclus chez ces patients dans l'arbre décisionnel du diagnostic de l'allergie alimentaire au titre de « test cutané de provocation » [36]. Ce test semble prometteur, mais des travaux complémentaires menés par d'autres équipes nous semblent utiles pour mieux le valider.

Valeur des évictions alimentaires

Dans notre expérience, l'apport diagnostique des évictions alimentaires varie selon les aliments en cause ou suspectés. En cas d'allergie IgE-dépendante aux protéines du lait de vache chez le nourrisson, l'éviction des protéines lactées bovines et leur substitution par un lait à hydrolyse extensive permettent d'établir le diagnostic, conforté par la positivité des prick-tests et des dosages d'IgE sériques spécifiques [37, 38]. Dans ce cas, les tests de provocation par voie orale n'ont pas d'indication.

Il en va autrement en cas de symptômes digestifs chroniques (diarrhée, vomissements, douleurs abdominales, constipation), mais la situation clinique est toute autre : c'est le plus souvent celle d'une « intolérance » aux protéines du lait de vache où le rôle de

l'allergie IgE-dépendante est faible ou nul [37, 39, 40]. Le soja, allergène alimentaire confidentiel en France mais plus important dans d'autres pays (États-Unis), pose des problèmes similaires.

Face aux allergènes comme la cacahuète, l'œuf, le poisson, les fruits de mer, les fruits et légumes, responsables de symptômes d'allergie immédiate, souvent « explosifs », l'éviction alimentaire à titre diagnostique n'a pas d'intérêt. Par ailleurs, les régimes comportant des exclusions multiples ou effectués sans preuve, « pour voir », en particulier dans la dermatite atopique, peuvent avoir des répercussions nutritionnelles (carences). Ils sont d'ailleurs rarement suivis par les parents.

IMPLICATIONS PRATIQUES : LES INDICATIONS DES TESTS DE PROVOCATION PAR VOIE ORALE

Les examens de référence pour le diagnostic de l'allergie alimentaire restent les tests de provocation orale, principalement le test de provocation orale à double insu. Toutefois, la lourdeur de cet examen, ses risques potentiels, l'évolution des données concernant la responsabilité médicale, la nécessité d'obtenir non seulement un consentement éclairé mais de pouvoir démontrer que celui-ci a été bien compris, expliquent que plusieurs équipes aient tenté de mettre au point des alternatives crédibles.

Simplification et sensibilisation des tests de provocation par voie orale

Les tests de provocation par voie orale à double insu peuvent être simplifiés en intercalant la prise de placebo de façon aléatoire.

Pour Wahn et al. [41], la sensibilité des tests de provocation orale peut être augmentée en mesurant le nombre des polynucléaires éosinophiles circulants et l'ECP avant et 24 heures après les tests, surtout chez les enfants atteints de dermatite atopique suspects d'allergies alimentaires ($p < 0,02$) [41].

Plus récemment, des modifications du nombre des leucocytes et les lymphocytes circulants ont été décrites au cours des tests de provocation orale à double insu chez les enfants atteints de dermatite atopique (diminution des cellules T CD3+ et B CD19+), indépendamment des résultats positifs ou négatifs

des tests. Toutefois, ces modifications sont aléatoires et n'ont aucun intérêt pour l'interprétation clinique des tests de provocation par voie orale [42].

André et al. [43] ont observé une augmentation significative de la production d'IL-4 par les cellules mononucléées du sang périphérique au cours de tests de provocation par voie orale en simple insu chez les patients atteints d'allergie alimentaire comparés aux témoins ; en revanche la production d'interféron gamma n'est pas affectée.

Indications particulières des tests de provocation par voie orale

Au cours du syndrome d'anaphylaxie dépendant de l'ingestion d'aliments et de l'exercice physique [44, 45], les tests de provocation réalistes faisant succéder un test de provocation orale à double insu et un exercice physique standardisé sont théoriquement indispensables au diagnostic [in 46]. Toutefois, cette forme particulière d'anaphylaxie n'est pas toujours reproductible : un test de provocation négatif n'élimine pas le diagnostic [47]. Pour Guinépain et Laurent [48], la notion d'un effort déclenchant suffit en pratique pour poser le diagnostic et conseiller la « règle des trois heures » : pas d'exercice physique moins de trois heures après la prise d'un repas [48]. Malgré ces réserves, Caffarelli et al. [49] ont démontré l'intérêt du test de provocation (aliment plus exercice) chez deux patients âgés de 19 ans. Chez le premier, sur les huit aliments suspectés par les tests cutanés et les Rasts, le test de provocation ne fut positif que pour deux d'entre eux, la tomate et la farine de blé [49]. Chez le second, sur les six aliments initialement suspectés, le test de provocation incrimine trois aliments (pomme de terre, cacahuète, tomate). Les symptômes induits furent un bronchospasme, une rhinoconjonctivite, un angioedème et une urticaire généralisée [49]. Ainsi, pour Caffarelli et al. [49], le test de provocation a permis d'éviter des évictions alimentaires injustifiées.

Les tests de provocation par voie orale sont également utilisés pour vérifier l'évolution d'une allergie alimentaire si celle-ci est susceptible de guérir. À cet égard, en pratique, la dose d'allergène qui provoque les symptômes au cours des tests de provocation orale (« dose réactogène ») est assez bien corrélée avec la gravité de l'allergie. Les mesures de préven-

tion doivent être draconiennes si la dose réactogène est faible, ce qui ne signifie pas, bien sûr, qu'elles doivent être relâchées si cette dose est plus élevée. Dans ce dernier cas, il est raisonnable de penser que les symptômes seront moins sévères en cas d'ingestion d'un met contaminé par l'allergène causal. En l'état actuel, il nous semble que ces indications sont discutables et qu'il faut raisonner en fonction de l'aliment en cause : les seules allergies IgE-dépendantes susceptibles de guérir sont l'allergie aux protéines du lait de vache (environ 80 % de guérisons) et l'allergie à l'œuf de poule (environ 50 % de guérisons) [in 15]. Les autres allergies alimentaires (poissons, fruits de mer, arachide et autres légumineuses, fruits exotiques) sont classiquement considérées comme définitives [15, 50].

Toutefois, au cours d'une étude cas-témoins publiée en 1998, Hourihane et al. [51] ont observé que 22 enfants sur 120 qui avaient eu un test de provocation par voie orale en double insu positif à l'arachide (soit 18 %) pouvaient guérir de leur allergie, même s'ils avaient eu initialement des symptômes évocateurs. Dans cette étude, chez les 15 enfants « guéris » de leur allergie à l'arachide (cacahuète) comparés aux 15 enfants toujours allergiques, la dernière réaction était plus ancienne (40 mois contre 12 mois) mais pas de façon significative (extrêmes : 15–72 mois contre 3–72 mois, $p = 0,10$). Par ailleurs, si les prick-tests à l'arachide étaient positifs chez les 15 enfants toujours allergiques, huit des 13 enfants « guéris » avaient des prick-tests négatifs, et aucun des cinq autres enfants « guéris » ayant des prick-tests positifs n'avait de papule supérieure à 5 mm ($p < 0,0001$) [51]. Toutefois, les taux d'IgE sériques totales et spécifiques anti-arachide n'étaient pas différents dans les deux groupes [51]. Ces résultats ont été critiqués, en particulier par David [52] – tous ces enfants étaient-ils réellement allergiques à l'arachide ? – et les auteurs ont reconnu ne pas fournir de preuve absolue d'une guérison de leurs patients. On remarquera que l'âge des enfants au moment des symptômes initiaux de leur allergie à l'arachide était basse (en moyenne 11 mois, extrêmes : cinq à 38 mois) [51].

Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour éviter de donner un faux espoir aux patients et à leurs familles à un moment où on commence à entrevoir les effets psychologiques (largement mése-

timés) et les répercussions sur la qualité de vie (très importantes) des allergies alimentaires [1]. À cet égard, il peut être intéressant de savoir si l'augmentation de la dose réactogène d'aliment capable d'induire un test de provocation par voie orale positif reflète une meilleure tolérance de l'aliment. Toutefois, la définition de la dose réactogène n'est pas toujours facile, tributaire des conditions de déroulement du test et de l'interprétation des symptômes. Dans l'exemple que nous avons indiqué au début, les douleurs abdominales isolées et modérées, sans symptôme d'anaphylaxie, n'ont pas été interprétées comme un symptôme objectif de positivité du test de provocation par voie orale.

CONCLUSIONS

Le diagnostic d'allergie alimentaire se fonde sur un ensemble de données (*figure 3*) : anamnèse suggestive, positivité des prick-tests cutanés d'allergie (surtout pour les aliments frais), présence d'IgE sériques spécifiques, positivité des tests de provocation, disparition des symptômes après éviction alimentaire. Toutes les publications académiques indiquent que les tests de provocation par voie orale en double insu constituent l'examen de référence pour le diagnostic d'une allergie alimentaire. Toutefois, en pratique quotidienne, cet examen est très loin d'être réalisé dans tous les cas. Des alternatives sont recherchées (forte élévation des IgE sériques spécifiques, test de provocation labial, SAFT), mais elles doivent être mieux validées ; toutefois leur positivité fournit matière à réflexion au clinicien pour peser l'indication de chaque test de provocation oral. Ainsi, dans notre expérience, un test de provocation labial positif en concordance avec les autres critères (anamnèse, prick-tests, IgE spécifiques) représente un bon test de diagnostic permettant d'éviter les tests de provocation par voie orale. Il convient enfin de remarquer qu'un test de provocation orale classique prive souvent le clinicien de la reproduction d'un syndrome oral, ce qui n'est pas le cas avec le test de provocation labial.

En définitive, dans la pratique quotidienne, le diagnostic pratique de l'allergie alimentaire IgE-dépendante peut être établi sur les critères suivants :

- symptômes d'anaphylaxie apparus de façon rapide après l'ingestion d'un aliment unique et bien caractérisé chez un patient ayant des prick-tests positifs et/ou des Rasts positifs à cet aliment ; la positivité du test de provocation labial fournit sans risque un élément d'appoint ;

- syndrome oral à l'ingestion de fruits et/ou de légumes chez un patient atteint d'allergie pollinique bien documentée (bouleau, composées) ; compte tenu de la physiopathologie du syndrome oral, la positivité du test de provocation labial procure un élément d'appoint précieux ;

- patients chez lesquels les symptômes adverses ont totalement et durablement disparu après une éviction suffisante de l'aliment (au moins six mois) ;

- en cas de symptômes douteux, le test de provocation oral est indiqué pour préciser le diagnostic. En cas d'anaphylaxie pouvant mettre en jeu la vie du patient, uniquement si l'allergène en cause ne peut être identifié par les prick-tests et/ou les examens de laboratoire, un test de provocation oral en double insu est indispensable au diagnostic [14]. Il en est de même si l'on pense que le patient a guéri de son allergie [14] ;

- en routine, les tests de provocation oral ne doivent pas être réalisés d'une part chez les patients atteints de dermatite atopique ayant une histoire clinique claire et récente d'allergie alimentaire associée à une hyperréactivité bronchique [53] et, d'autre part, chez les patients atteints de dermatite atopique qui, ayant fait l'expérience d'une réaction allergique sévère, ont un test de détection des IgE spécifiques positifs (prick-test et/ou Rast) [53] ;

- a contrario, les enfants ayant des prick-tests négatifs aux aliments frais et des Rast négatifs sont peu probablement atteints d'allergie alimentaire IgE-dépendante, bien sûr lorsque les conditions optimales de l'interprétation des résultats sont réunies (tests cutanés interprétables, technique de dosage des IgE fiable) ;

- les tests de provocation oral, spécialement ceux en double insu, sont indispensables pour toute étude clinique, en particulier portant sur l'étude de nouvelles thérapeutiques ;

- avant de réaliser un test de provocation oral, toutes les précautions doivent être prises. Le consentement éclairé du patient et de sa famille est indispensable : sa compréhension doit être vérifiable. Avant de commencer un test de provocation oral, les instruments et médicaments (en particulier l'adrénaline et les corticoïdes injectables d'action rapide) nécessaires

à la réanimation immédiate du patient doivent être présents dans la chambre, ainsi que les éléments nécessaires à sa surveillance. La prudence élémentaire, surtout pour les aliments « dangereux » (caca-huète, fruits de mer, sésame), nécessite la mise en place préalable d'une voie veineuse. Les tests de provocation alimentaire doivent être réalisés en milieu hospitalier et par une équipe entraînée. Ils sont sous la responsabilité du médecin prescripteur. Les modalités techniques des tests de provocation sont détaillées dans des revues complètes [2-8, 14, 23, 34-36, 46, 49, 53].

RÉFÉRENCES

- Primeau MN, Kagan R, Joseph L, Lim H, Dufresne C, Duffy C, et al. The psychological burden of peanut allergy as perceived by adults with peanut allergy and the parents of peanut-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2000 ; 30 : 1135-43.
- Bock SA, Wai-Ying Lee, Remigio LK, May CD. Studies of hypersensitivity reactions to foods in infants and children. *J Allergy Clin Immunol* 1978 ; 62 : 327-34.
- Bock SA. Food sensitivity. A critical review and practical approach. *Am J Dis Child* 1980 ; 134 : 973-82.
- Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984 ; 74 : 26-33.
- Bock SA. A critical evaluation of clinical trials in adverse reactions to foods in children. *J Allergy Clin Immunol* 1986 ; 78 : 165-74.
- 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.
- Metcalfe DD, Sampson HA. Workshop on experimental methodology for clinical studies of adverse reactions to foods and food additives. *J Allergy Clin Immunol* 1990 ; 86 : 421-42.
- Bruijnzeel-Kooman C, Aas K, Binslev-Jensen C, Bjorksten B, Moneret-Vautrin DA, Wüthrich B. Position paper: adverse reactions to food. *Allergy* 1995 ; 50 : 623-35.
- Bousquet J, Metcalfe DD, Warner JO. Food allergy. Position paper of the Codex alimentarius. *ACI International* 1997 ; 9 : 10-21.
- Altman DR, Chiaramonte LT. Public perception of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 97 : 1247-51.
- Young E, Stoneham MD, Petruckewitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994 ; 343 : 1127-31.
- Niestijl Janssen JJ, Kardinaal AFM, Huijbers G, Vlieg-Boerstra J, Martens BPM, Ockhuizen T. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult dutch population. *J Allergy Clin Immunol* 1994 ; 93 : 446-56.
- Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Thevenin F. A population study of food allergy in France: a survey concerning 33,110 individuals. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; 101 : S87.
- Sampson HA. Food allergy. Part 2: Diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 103 : 981-99.
- Dutau G. Les allergies alimentaires de l'enfant. *Concours Méd* 2000 ; 122 : 669-75.
- Rancé F, Kanny G, Dutau G, Moneret-Vautrin DA. Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 1999 ; 10 : 33-8.
- Klein JS, Yocum MW. Underreporting of anaphylaxis in a community emergency room. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; 95 : 637-8.
- Sampson HA. Peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1990 ; 86 : 1-3.
- Dutau G. Le dictionnaire des allergènes (2^e édition). Paris : Phase 5 Éditions ; 2000.
- Yunginger JW, Sweeney KG, Sturmer WQ, Gianandrea LA, Teigland JD, Bray M, et al. Fatal food-induced anaphylaxis. *JAMA* 1989 ; 260 : 1450-2.
- 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.
- Rancé F, Kanny G, Abbal M, Juchet A, Brémont F, Moneret-Vautrin DA, et al. allergie à l'arachide. À propos de 132 observations pédiatriques. *Sem Hôp Paris* 1998 ; 74 : 887-94.
- Rancé F, Dutau G. Labial food challenge in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1997 ; 8 : 41-4.
- Bock S, Buckley J, Holst A, May C. Proper use of skin tests with food extracts in diagnosis of food hypersensitivity. *Clin Allergy* 1978 ; 8 : 559-64.
- Rosen J, Selcow J, Mendelson L, Grodofsky M, Factor J, Sampson H. Skin testing with natural foods in patients suspected of having food allergies: is it necessary? *J Allergy Clin Immunol* 1994 ; 93 : 1068-70.
- Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, Ansaloni R, Magri GC. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RASTs in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989 ; 83 : 683-90.
- Rancé F, Juchet A, Brémont F, Dutau G. Correlation between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy* 1997 ; 52 : 1031-5.
- Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescent. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 100 : 444-51.
- Sampson HA. Predictive value of food-specific IgE in food allergy. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1998 ; 38 : 914-20.
- Rancé F, Abbal M, Bousquet J, Dutau G. Allergies alimentaires de l'enfant : prick-tests, IgE spécifiques et tests de provocation orale en double insu [abstract]. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2000 ; 40 : 151.
- Amlot PI, Kemeny DM, Zachary C, Parkes P, Lessof MH. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy* 1987 ; 17 : 33-8.
- Liccardi G, d'Amato G. Oral allergy syndrome in a subject with highly relevant monosensitization to egg. *J Allergy Clin Immunol* 1994 ; 94 : 931-2.
- Moneret-Vautrin DA. Food allergy: present problems and perspectives. In: Godard P, Bousquet J, Michel FB, eds. *Advances in allergology and clinical immunology. The proceedings of the plenary sessions and afternoon Symposia of the XVth European Congress of Allergology and Clinical Immunology Paris, France, 10-15 May 1992*. Paris : The Parthenon Publishing Group ; 1992. p. 473-83.

- 34 Oranje AP, van Gysel D, Mulder PG, Dieges PH. Food-induced contact urticaria (CUS) in atopic dermatitis: reproductibility of repeated and duplicated testing with a skin provocation test, the skin application food tests (SAFT). *Contact Dermatitis* 1994 ; 31 : 314-8.
- 35 Oranje AP, Waard-van der Spek FB de, van Oostende L, Aarsen RSR, van Toorenenbergen AW, Dieges PH. Food-induced contact urticaria syndrome (CUS) in young children with atopic dermatitis: practical consequences. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1994 ; 3 : 295-301.
- 36 Waard-van der Spek DE, Elst EF, Mulder K, Devillers ACA, Oranje AP. Diagnostic tests in children with atopic dermatitis and food allergy. *Allergy* 1998 ; 53 : 1087-91.
- 37 Paupe J. Allergie au lait de vache. Données récentes. XXIV^e Journée parisienne d'immuno-allergologie infantile, 16 novembre 1996. Paris : Stallergènes Édit. ; 1996. p. 6-92.
- 38 Isolauri E. Le traitement de l'allergie aux protéines du lait. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1996 ; 36 : 347-8.
- 39 Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Carrocio A. Cow's milk-protein allergy as a cause of anal fistula and fissures: a case report. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; 101 : 125-7.
- 40 Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florean A, Tumminello M, Soresi M, et al. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1100-4.
- 41 Wahn U, Niggemann B, Kleinau I, Beyer K. Monitoring inflammation during challenge tests in children. *Allergy* 1993 ; 48 : 107-9.
- 42 Beyer K, Renz H, Wahn U, Niggemann B. Changes in blood leukocytes during double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis and suspected food allergy. *Intern Arch Allergy Immunol* 1998 ; 116 : 110-5.
- 43 André F, André C, Cavagna S. Oral food challenge increases in vitro IL-4 production by peripheral blood mononuclear cells in allergic patients. *J Interferon & Cytokine Res* 1998 ; 18 : 369-75.
- 44 Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol* 1979 ; 63 : 433-44.
- 45 Kidd JM, Cohen SH, Sossman AJ, Fink JN. Food-dependent exercise induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1982 ; 71 : 407-11.
- 46 Dutau G, Rancé F, Juchet A, Brémont F. Anaphylaxie induite par l'ingestion d'aliments et l'exercice physique. *Sem Hôp Paris* 1998 ; 74 : 933-42.
- 47 Sabbah A, Drouhet M, Bonneau JC. L'anaphylaxie induite par l'exercice. *Allergie & Immunol* 1989 ; 21 : 381-8.
- 48 Guinnepain MT, Laurent J. Anaphylaxie induite par l'effort : la sensibilisation à la farine y est fréquente. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1997 ; 37 : 562-7.
- 49 Caffarelli C, Cavagni G, Goirdano S, Terzi V, Perrone F. Reduced pulmonary function in multiple food-induced, exercise-related episodes of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 98 : 762-5.
- 50 Dutau G, Rancé F. Allergie à l'arachide. *J Pédiatr Puéricult* 2000 ; 13 : 195-205.
- 51 Hourihane JO'B, Roberts SA, Warner JO. Resolution of peanut allergy: a case-control study. *Br Med J* 1998 ; 316 : 1271-5.
- 52 David TJ. Patients have not been proved to grow out of peanut allergy. *Br Med J* 1998 ; 317 : 1317.
- 53 Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 104 : s114-22.