

Revue générale

# L'immunothérapie au cours de l'allergie alimentaire : l'état des lieux en 2013

*Immunotherapy for food allergies: The situation in 2013*

D. Sabouraud-Leclerc

Service de pédiatrie A, hôpital américain, CHU de Reims, 47, rue Cognacq-Jay, 51100 Reims, France

Reçu le 25 octobre 2012 ; accepté le 28 novembre 2012

Disponible sur Internet le 3 janvier 2013

## Résumé

Cette revue sur l'immunothérapie alimentaire se propose d'en rappeler les principes et de décrire les principaux résultats des études selon les techniques utilisées pour les allergies au lait, à l'œuf de poule et à l'arachide. Nous évoquerons les nouvelles perspectives (utilisation de formes cuites de lait et d'œuf) et soulignerons l'importance de personnaliser le protocole de tolérance par des équipes spécialisées dans les allergies alimentaires de l'enfant.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Allergie alimentaire ; Immunothérapie orale ; Voie sublinguale ; Voie épicutanée ; Effets indésirables ; Protocole personnalisé ; Éducation thérapeutique

## Abstract

In this review of immunotherapy for food allergies, we propose to consider the principles and then to describe the main research results, considering the methods used to treat allergy to milk, egg and peanut. We will describe new approaches, e.g., the use of cooked milk and egg, and emphasize the importance of personalizing the protocol for induction of tolerance as used by specialists in food allergy in children.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Keywords:** Food allergy; Oral immunotherapy; Sublingual immunotherapy; Epicutaneous immunotherapy; Tolerance induction; Patient education

## 1. Introduction

L'éviction stricte et rigoureuse a été longtemps la seule prise en charge possible de l'allergie alimentaire IgE dépendante avec comme conséquences un retentissement important sur la qualité de vie [1]. Toutefois, depuis ces dix dernières années, plusieurs études visant à induire une tolérance alimentaire ont donné de nouveaux espoirs thérapeutiques. Les premiers aliments étudiés ont été les plus communs comme le lait de vache et l'œuf de poule. L'induction de tolérance pour les patients allergiques à l'arachide – allergie auparavant considérée comme définitive et potentiellement à risque mortel – ouvre des perspectives très intéressantes pour nos patients.

Le but de cette revue est :

- de rappeler les principes de l'immunothérapie alimentaire (ITA) ;
- de décrire les principaux résultats des études en fonction des techniques utilisées (induction de tolérance par voie orale, sublinguale ou épicutanée) ;
- d'indiquer les allergènes pour lesquels l'ITA peut être proposée.

Nous insisterons sur :

- les avantages et inconvénients de l'ITA ;
- les nouvelles perspectives selon les allergènes (lait, œuf, arachide) ;
- l'importance d'une prise en charge personnalisée par des équipes spécialisées dans les allergies alimentaires (AA) de l'enfant.

Adresse e-mail : dsabouraud@chu-reims.fr.

Si les AA au lait, à l'œuf, et aux fruits de mer étaient connues depuis très longtemps, on a assisté depuis 20 à 30 ans à une « explosion » de cas d'autres AA parfois sévères voire mortelles avec des aliments aussi divers que l'arachide, les fruits à coque (noix exotiques), le sésame, les fruits (kiwi), etc. [2,3]. La fréquence des AA est estimée à environ 4,7 % des enfants et 3,2 % des adultes [4,5]. La fréquence des accidents anaphylactiques sévères a doublé dans les pays anglo-saxons et aux États-Unis entre 1990 et 2000 [6]. En France, le réseau d'allergovigilance (RAV) enregistre, depuis 2002, les réactions allergiques sévères et les décès (14 cas en dix ans) par AA. En 2011, les 152 cas déclarés concernent 46 allergènes alimentaires différents avec une prédominance de l'arachide (14,1 %) et des fruits à coque (22,8 % dont 12,8 % de noix de cajou) [3].

L'éviction stricte et rigoureuse a été remise en cause après la description d'accidents sévères survenus après éviction prolongée alors que le régime avait été prescrit au départ pour des symptômes mineurs [7]. En 2007, Morisset et al., en comparant des enfants allergiques au lait ou à l'œuf pour lesquels les mesures prises avaient été soit une induction de tolérance orale alimentaire (ITO), soit la poursuite de l'éviction stricte, ont démontré que l'éviction stricte entraînait une augmentation de la sensibilisation [8].

## 2. Étude analytique

### 2.1. L'immunothérapie alimentaire : un progrès dans la prise en charge des allergies alimentaires

#### 2.1.1. Principes

De très faibles doses d'allergènes sont administrées per os et augmentées progressivement pour induire une désensibilisation (augmentation du seuil réactogène) ou une tolérance (guérison). Par analogie avec l'immunothérapie aux pneumallergènes, des équipes ont utilisé la voie sublinguale [9]. D'autres ont employé la voie épicutanée à l'aide de patch-tests aux aliments [10,11]. Dans certaines études la voie sublinguale est suivie par une ITO ou même comparée à l'ITO [12–15]. Une étude récente utilise un traitement par omalizumab avant et pendant l'ITO [16].

#### 2.1.2. Désensibilisation ou tolérance ?

La « désensibilisation » (ou accoutumance) entraîne seulement une augmentation du seuil réactogène : elle met le patient à l'abri d'une réaction provoquée par de faibles doses d'allergènes mais il faudra consommer très régulièrement l'aliment pour maintenir ce seuil de réactivité.

La « tolérance » est la guérison (absence définitive de réactivité à l'allergène) indépendamment de sa consommation régulière : elle doit mettre définitivement le patient à l'abri d'un accident allergique.

Au cours de l'ITO, il semble difficile d'affirmer la guérison, certains patients redevenant allergiques en absence de consommation régulière de l'aliment [13,17,18]. Cependant avec le lait et l'œuf, plusieurs publications montrent une véritable guérison de l'AA [8,19–23], même chez des enfants

auparavant très allergiques comme dans l'étude de Skripak où le seuil de réactivité initial au lait était de 1 mL [19].

#### 2.1.3. Des modifications immunitaires documentées

Selon les études et les recherches effectuées, on observe une diminution progressive de la taille des tests cutanés et de la valeur des IgE spécifiques à l'allergène, une augmentation des IgG4 spécifiques, des IL10, une diminution des interleukines impliquées dans la réaction allergique (IL-5, IL-4, I-13) et une augmentation des lymphocytes T régulateurs [9,21–31].

### 2.2. À quels patients proposer une immunothérapie alimentaire ?

Les patients concernés par l'ITA sont ceux dont l'allergie n'évolue pas favorablement passé un certain âge pour des allergènes de consommation courante comme le lait ou l'œuf.

La disparition spontanée de l'allergie est évaluée à 80 % des cas pour le lait [32,33] et 50 % des cas pour l'œuf à l'âge de trois ans [34–36], mais des pourcentages de guérison plus faibles sont rapportés dans d'autres études [37,38].

Les patients ayant les plus forts niveaux de sensibilisation (taille des tests cutanés, valeur des IgEsp) sont, en général, ceux qui ont le moins de chances de voir disparaître spontanément leur allergie [39].

L'ITA s'adresse aussi aux patients à haut risque allergique (arachide, noisette), dont l'allergie ne va pas spontanément guérir [31,40,41].

Enfin, L'ITA ne peut être envisagée qu'avec des patients et familles motivés pour entreprendre une induction de tolérance qui durera des mois voire des années [42].

### 2.3. Conduite de l'immunothérapie alimentaire

#### 2.3.1. L'immunothérapie par voie injectable

L'immunothérapie par voie injectable qui avait été essayée pour l'arachide dans deux études a été rapidement abandonnée à la suite :

- du décès d'un patient placebo ayant reçu par erreur un extrait d'arachide ;
- des réactions systémiques constantes qu'elle entraînait ce qui la rendait éthiquement inconcevable [43,44].

#### 2.3.2. Induction de tolérance orale alimentaire

Dans l'ITO (lait, œuf, arachide), les protocoles diffèrent selon les équipes et les allergènes. L'allergie IgE dépendante est toujours confirmée par un test de réintroduction alimentaire en double insu (TPODA) qui détermine de plus le seuil de réactivité à l'allergène. Certaines équipes [45,46] s'appuient sur ce seuil pour définir les premières doses données. Il y a toujours deux temps : une phase d'induction ou d'escalade avec augmentation progressive des doses jusqu'à atteindre une dose optimale (par exemple 150 à 200 mL de lait, un œuf. . .) puis une phase d'entretien (ou de maintenance) avec consommation quotidienne de l'aliment pour maintenir l'état de tolérance.

La phase d'induction peut se faire en quelques heures ou jours (protocole Rush nécessitant une hospitalisation [47]) ou en plusieurs semaines ou mois selon les équipes [48,49] nécessitant ou non [48–50] des temps d'hospitalisation intermédiaires lors de l'augmentation des doses (Tableaux 1–3).

Les enfants peuvent être mis sous antihistaminiques pendant la durée de l'ITO ou non [47,48]. Une éducation à l'accident allergique est indispensable : les prises alimentaires quotidiennes ayant lieu au domicile, les familles de ces patients doivent être particulièrement averties des symptômes allergiques possibles et de la façon de les prendre en charge [42].

### 2.3.3. Immunothérapie par voie sublinguale

L'allergène est déposé en quantités progressivement croissantes sous la langue, maintenu en place deux minutes, puis avalé ou recraché. Cette technique a été d'abord décrite pour le kiwi en 2003 [24], puis la noisette [25], le lait [9,13], la pêche [26] et l'arachide [14,15,27].

### 2.3.4. L'immunothérapie par voie épicutanée ou transdermique

Elle consiste à déposer pendant plusieurs semaines l'allergène dans un patch sur le dos. Des études sont en cours pour le lait et l'arachide [51].

## 2.4. Résultats de l'immunothérapie alimentaire

Les études contre placebo montrent, quel que soit l'allergène, une très bonne efficacité de la méthode mais parfois au prix d'effets indésirables potentiellement graves dont nous discuterons.

### 2.4.1. Lait de vache

2.4.1.1. *Induction de tolérance orale alimentaire.* De nombreuses études, réalisées en ouvert ou randomisées (contre éviction, lait de soja ou placebo) d'ITO au lait ont été publiées depuis 2003 (Tableau 1) [8,12,19,20,23,30,47,48,52–62]. Elles montrent une efficacité de l'ITO au lait variant de 36 à 100 % pour une tolérance obtenue d'environ 100 à 200 mL de lait, chez des enfants dont le seuil de réactivité au lait était initialement très bas (moins de 5 mL pour la plupart). Certains enfants n'acquièrent qu'une tolérance partielle qui les met cependant à l'abri de réactions systémiques avec d'infimes doses d'allergènes.

La Cochrane review de 2011, rapportée par Brozek et al. dans *Clinical Experimental Allergy*, retient cinq études randomisées contrôlées [8,19,20,30,61] et cinq études de cas [12,56,59,63,64] incluant plus de 230 patients d'un à 17 ans [62].

Globalement, malgré des critères d'inclusion pas toujours homogènes, des protocoles différents dans la progression des doses et la durée de l'essai, l'ITO est efficace. En effet, la probabilité de tolérer au moins 150 mL de lait de vache et de consommer des produits laitiers est dix fois plus grande chez les enfants bénéficiant de l'immunothérapie que ceux mis uniquement sous un régime d'éviction strict. La probabilité

d'acquérir une tolérance partielle (entre 5 et 150 mL) est également plus forte chez les enfants sous immunothérapie. Cependant cette tolérance se fait souvent au prix d'effets adverses qualifiés de légers (prurit des lèvres, urticaire périorale), modérés (urticaire généralisée, symptômes gastrointestinaux, rhinoconjonctivite), et sévères (laryngo ou bronchospasme, hypotension et choc). Dans l'étude de Skripak où 17 patients sur 20 sont asthmatiques, les manifestations d'asthme sont fréquentes [19]. Le recours aux corticoïdes [20,30,61] est signalé dans trois études, et à l'épinéphrine dans quatre études [19,20,30,61].

Le problème des effets indésirables (EI) possibles est « modulé » par des publications plus récentes qui montrent que les réactions sévères, surviennent essentiellement en milieu hospitalier lors du premier TPODA et/ou lors des rushes et qu'elles sont facilement contrôlées [65]. Les EI sont fréquents pendant la phase initiale de la désensibilisation ; leur intensité et leur fréquence ont tendance à diminuer au fur et à mesure que les doses de lait augmentent [66]. Les enfants arrêtant l'ITO à cause des EI sont de 12 à 20 % selon les études.

Les échecs de l'induction de tolérance apparaissent de façon significative chez les enfants ( $p < 0,05$ ) dont les IgE spécifiques au lait de vache et à la caséine sont les plus élevées [59,60].

Nadeau et al. traitent 11 enfants allergiques sévères au lait par omalizumab avant et pendant l'ITO (rush puis augmentation des doses sur des temps hospitaliers) sur une durée de neuf semaines. Leurs résultats sont très bons puisque neuf enfants sur dix parviennent à tolérer 220 mL de lait, les effets indésirables observés n'étant que légers [16].

Nowak-Wegrzyn et al. montrent qu'il est possible d'induire une tolérance au lait cru en utilisant du « lait cuit » (lait chauffé plus de 30 minutes à 180 °C) sous forme de gâteaux, muffins ou gaufres [67–69]. En effet, le chauffage du lait à haute température permet de détruire les épitopes conformationnels et diminue l'allergénicité du lait. Leur étude concerne 88 enfants allergiques au lait et âgés de six mois à 21 ans. Ils observent que 75 % des enfants allergiques au lait cru (sur une cohorte de 88 enfants) tolèrent le lait cuit donné sous forme de muffins. Ces enfants ont alors consommé quotidiennement du lait cuit sous forme de muffins et ont été retestés avec du lait cru dans un délai de six à 35 mois : 60 % deviennent tolérant au lait cru, versus 22 % d'un groupe témoin (60 enfants allergiques au lait et continuant un régime strict d'éviction).

### 2.4.1.2. Autres voies possibles d'immunothérapie alimentaire.

De Boissieu et Dupont publient en 2006 une série de huit patients mis sous immunothérapie par voie sublinguale (augmentation progressive de 0,1 à 1 mL de lait demi-écrémé sur six mois). Au TPO réalisé à six mois, le seuil de réactivité augmente : trois patients tolèrent 200 mL et le régime a pu être normalisé chez 50 % des patients [9].

Keet et al. étudient 30 enfants de six à 17 ans mis, soit sous désensibilisation sublinguale (DSL) seule, soit sous DSL puis ITO. Leurs résultats montrent que la DSL suivie d'une ITO est plus efficace que la DSL seule mais est associée à plus d'effets

Tableau 1  
Induction de tolérance orale alimentaire (ITO) lait.

Auteurs référence	Nombre	Âge (en années)	Type protocole		Efficacité	Effets indésirables (EI)	ADR
			Induction	Maintenance			
Meglio et al., 2004, 2008 [48,52]	21	> 6	0,06 mg prot lait → 200 mL Augm/semaine (H) 6 mois	200 mL/j	71 % totale 200 mL 14 % partielle 40– 80 mL	Légers à modérés	0
Morisset et al., 2008 [8]	60 28A/32P	1 à 7	2 mois	210 mL 4 mois	90 % totale		0
Longo et al., 2008 [30]	30A/30P	5 à 17	Rush 10 j (H) → 20 mL	150 mL (5000 mg)	36 % totale : 150 mL 54 % partielle : 5– 150		0
Longo et al., 2012 [53]	118	1,5 à 14	Domicile 1 mL augm progressivement à 150 mL sur 4 mois		75 % totale 16 % partielle	Modérés chez 35 % des patients	0
Patriarca et al., 2007 [12]	18	?	DSL puis ITO (H) 0,01 à 130 mL 6 mois	6 à 8 mois	12/18 (66 %) : 130 mL	Modérés chez 3 patients avec arrêt ITO	?
Skripak et al., 2008 [19]	20 12A/7P	6 à 17	Rush 1 j (H) (4,4 à 50 mg) Augm/sem (H) → 500 mg	500 mg (15 mL) 3 à 4 mois	92 % totale 150 mL dans le groupe A versus 12 ml dans groupe P	Légers fréquents à modérés pour la plupart	4
Staden et al., 2008 [47]	9	3 à 14	Rush 3 à 7 j (H) (→ 120 mL)	100 mL/j	66,7 % totale (120 mL) 11 % partielle	modérés pendant le rush	0
Zapatero et al., 2008 [54]	18	4 à 8	Rush j1 (0,05 ml → 1 mL) Augm toutes les sem. (H) → 200 à 250 mL sur 10 semaines	Régime libre	88 % totale 5,5 % partielle	Légers à modérés	
Narisety et al., 2009 [55]	16	6 à 16	Reprise des patients Skripak, 2008, à domicile Augm de(500 à 4000 mg) à (1000 à 16 000 mg) (30 à 480 mL)	3 à 18 mois	6/16 : 380 mL 7/16 : 90 à 380 mL	Constants	6
Rodriguez-Alvarez et al., 2009 [56]	24 14 A/10 P	> 4	?		100 % groupe ITO	?	?
Kaneko et al., 2010 [57]	10	4 à 14	Augm/2 sem (H) 0,025 mL à 100 mL 200 jours		80 % totale (100 mL)	Légers	
Paasilta et al., 2010 [58]	28 18A/10P	6 à 14	Augm 0,6 à 6400 mg en hosp puis à domicile 6 mois	200 mL 12 mois	88 % groupe traité	Modérés : 2/18	0
Pajno et al., 2010 [20]	30 13A/15P	4 à 13	Augm chaque semaine (H) 1 goutte → 200 mL de lait (18 semaines)		77 % totale (200 mL) 8 % partielle	Fréquents Modérés à sévères (3 arrêts)	2
Reche et al., 2010 [59]	42	3 à 5	0,001 mg → 200 mL de lait 4 mois		93 % 200 mL	43 % : 0 EI 50 % EI modérés	?

Tableau 1 (Suite)

Auteurs référence	Nombre	Âge (en années)	Type protocole		Efficacité	Effets indésirables (EI)	ADR
			Induction	Maintenance			
Martorell et al., 2011 [61]	60 30A/30P	2 à 3	Rush j1 à j2 : 0,001 mL à 2,5 mL Augm/sem (H) → 200 mL 200 mL 4 mois TPO à 12 mois		90 % groupe A versus 24 % P	80 % (47 % modérés, 33 % légers)	
Sanchez-Garcia et al., 2012 [60]	105	2 à 18	Augm chaque semaine (H) 0,5 mL → 200 mL de lait (16 semaines)	200 mL	81,9 % totale (200 mL)	29,5 % : OEI Induction : 70,5 % légers à modérés 3 sévères (H)	3

Augm : augmentation ; A : actif (ITO) ; P : placebo ; (H) : en hospitalisation ; ADR : adrénaline. 1000 mg de protéines de lait égale à 30 mL de lait.

indésirables, en majeure partie légers. Cependant, dans leur série, après arrêt de l'ITO, l'allergie au lait réapparaît dans quelques cas (dès la première semaine pour l'un des enfants) [13].

Dupont et al., en 2009, publient une série de 19 enfants mis sous immunothérapie par voie épicutanée (dix traités et dix placebo) en raison d'une APLV sévère (seuil de réactivité inférieur à 10 mL). Des patchs contenant 1 mg de poudre de lait sont posés tous les jours sur le dos pendant trois mois. Le TPO au lait de vache effectué à trois mois, montre une augmentation moyenne de 12 fois le seuil de réactivité initial chez les enfants traités versus 8 % chez les placebos. Les principaux effets indésirables étaient de possibles lésions d'eczéma aux endroits d'application des patchs [11].

#### 2.4.2. Œuf de poule

Depuis 2003, plusieurs publications ont concerné des essais cliniques d'ITO ayant pour but d'induire une tolérance à l'œuf chez des enfants dont l'allergie persistait [8,17,21–23,29,64,70–74]. L'œuf est introduit sous diverses formes : poudre d'œuf ou blanc d'œuf lyophilisé, œuf entier cru, œuf dur. Après un premier TPODA, les protocoles sont variables (Tableau 2). Le taux de réussite (tolérance complète acquise) varie selon les études de 36 à 92,5 %, les études les plus récentes ayant les meilleurs résultats [71–73].

Vickery et al. se basent sur la diminution des IgE spécifiques à l'œuf pour programmer les augmentations de doses lors de la phase d'induction [22].

Des effets indésirables, de légers, modérés à sévères peuvent être constatés en hospitalisation ou à domicile mais ils semblent moins fréquents et moins importants qu'avec le lait [70], et surviennent plutôt en début de protocole [71].

Ridolo et al. [75] décrivent une œsophagite à éosinophiles chez un enfant de dix ans très allergique, ayant bénéficié avec succès d'une ITO à l'œuf. Les premiers symptômes (blocages alimentaires) sont apparus six mois après le début de l'ITO. Un régime d'éviction stricte de l'œuf associé à une corticothérapie orale a permis un retour à la normale. D'autres publications soulignent aussi la possibilité de développer une œsophagite à éosinophiles au décours d'une ITO pour le lait [55,76] et l'arachide [77].

L'ITO à l'œuf cru est mieux tolérée chez les patients qui tolèrent déjà l'œuf cuit [72] et, comme pour le lait [69], est plus facile à induire chez les patients dont les tests cutanés et les IgE spécifiques sont les plus bas [34].

Clark et al. se sont intéressés aux différences de tolérance entre l'œuf cru et cuit et entre le jaune et blanc d'œuf [78]. Lemon-Mulé et al. montrent que 54 % (64/117) d'une cohorte d'enfants allergiques à l'œuf cru tolèrent l'œuf cuit sous forme de muffins ou de gaufres [79]. Nowak-Wegrzyn et al. démontrent que 61 % des enfants réactifs à l'œuf cru deviennent tolérants en 25 mois grâce à la prise quotidienne d'œuf cuit dans les muffins [80].

Comme pour le lait, les enfants ne tolérant pas l'œuf cuit dans les gateaux ont des pricks-tests et des IgE spécifiques à l'œuf (dont l'ovomucoïde) plus élevés que les enfants le tolérant [79].

#### 2.4.3. Arachide

**2.4.3.1. Induction de tolérance orale alimentaire.** Les premières tentatives d'IT par voie injectable s'étant terminées dramatiquement [43], les premiers essais concernant l'ITO pour l'arachide ne sont apparus qu'en 2006 [81,82], puis, les premières séries à partir de 2008 [18,31,45,46,50,77,82,83].

Les résultats de l'ITO à l'arachide sont très bons avec une efficacité de 60 à 100 % selon les études (Tableau 3). Les seuils de tolérance passent de 10 mg à 25 g d'arachide (environ 40 cacahuètes) ce qui permet à l'enfant d'avoir une vie sociale normale (restauration scolaire, pas de trousse d'urgence).

Les méthodes et protocoles ne sont pas uniformes. L'arachide est administrée, soit sous forme de farine (contenant environ 50 % de protéines d'arachide), soit sous forme de poudre d'arachide grillée (environ 25 % de protéines). Le seuil de réactivité à l'arachide, défini lors du TPODA, est exprimé soit en mg de protéines d'arachide, soit en mg d'arachide (farine ou cacahuète).

Dans l'étude de Moneret-Vautrin et al. [50], l'augmentation des doses d'arachide se fait de façon lente et progressive à domicile en 17 ou 34 semaines (durée choisie selon le seuil de réactivité et le profil allergique des patients) pour atteindre la dose de 4 g d'arachide. Dans toutes les autres publications, l'augmentation des doses lors de la phase d'induction se fait

Tableau 2  
Induction de tolérance orale alimentaire (ITO) œuf.

Auteurs référence	Nombre	Âge	Aliment utilisé	Type protocole		Efficacité	Effets indésirables (EI)	ADR
				Induction	Maintenance			
Patriarca et al., 2003 [64]	15	3 à 55	Œuf entier cru dilué puis pur	Domicile, DSL puis ITO 1 œuf/j puis 2 à 3 fois par semaine du 4 <sup>e</sup> au 8 <sup>e</sup> mois		11 sur 13 (85 %)	Oui 2 arrêts	0
Buchanan et al., 2007 [29]	7	1 à 17	Blanc d'œuf lyophilisé	Rush à j1 (H) 0,1 à 300 mg Augm 25 mg/2 sem (H) → 300 mg 24 mois	300 mg	4/7 totale, soit 15 g prot d'œuf 3/7 partielle, soit de 2 à 8 g	Modérés au rush 0 à domicile	0
Staden et al., 2007 [74]	21 (11A/10P)	0,5 à 13 ans	Œuf lyophilisé	Domicile  0,02 à 2800 mg (1/2 œuf) 67 jours	1600 mg (1/4 œuf) 18 à 24 mois	Partielle à totale 64 %	Constants Légers à modérés	0
Morisset et al., 2007 [8]	90 (51/39)	1 à 8	Poudre puis blanc d'œuf dur	Domicile 6 mois		70 % A/30 % P		0
Itoh et al., 2010 [21]	6	7 à 12	Poudre d'œuf puis œuf dur	Rush sur 9 à 18 j (H) Débuté à 1/10 <sup>e</sup> Dose réactive jusque 60 g (1 œuf entier)	1 œuf au moins 2 fois/sem 12 mois	100 %	Constants pendant le rush : légers à modérés Aucun ensuite	0
Vickery et al., 2010 [89]	8	3 à 13	Poudre de blanc d'œuf	Rush à j1 0,1 à 50 mg puis augm de 25 mg 2×/semaine (H) jusque 300 mg 6 mois	300 mg 4 mois puis 2400 mg 4 mois	75 % 2 abandons	83 % patients au rush induction : réactions légères à modérées maintenance : 0 EI	0
Garcia Rodriguez et al., 2011 [70]	23	5 à 17	Œuf cru pasteurisé	Rush 5 j (H) 0,001 mL → 1 œuf cuit + 8 mL œuf cru	1 œuf cuit/j 3 mois puis 1/2 3 mois puis 1 j/2 3 mois puis 1 j/3 9 mois	86,9 % tolère œuf cuit	78 % patients au rush	0
Fuentes Aperico et al., 2012 [71]	72 40A/32P	4 à 15	Poudre d'œuf	Rush 2 j → 30 mg puis augm (H)/semaine → 10 g (1 œuf) en 10 semaines (4 à 28)	2 œufs/semaine 6 mois	92,5 % versus 21,8 % (groupe témoin)	52 % patients modérés (25 %) sévéres (75 %) pendant augm des doses (H) 1 cas d'OE	6
Meglio et al., 2012 [49]	20 10A/10P	4 à 14	Œuf cru	À domicile Augm très lente de 0,27 à 13,6 g d'œuf cru 7 mois (6 à 9)		80 % totale, 1 arrêt, 10 % partielle	5 patients en début d'ITO	0
Ojeda et al., 2012 [72]	31	5 à 14	Œuf cru pasteurisé	À domicile 1 <sup>re</sup> prise à l'hôpital (H) puis augm de 0,15 mg à 6000 mg sur 37 j		80 % totale 13 % partielle	75 % patients 4 % légers 82 % modérés 14 % sévéres	4

Augm : augmentation ; A : actif (ITO) ; P : placebo ; (H) : en hospitalisation ; OE : œsophagite à éosinophiles ; ADR : adrénaline.

Tableau 3  
Induction de tolérance orale alimentaire (ITO) arachide.

Auteurs référence	Nombre	Âge (en années)	Aliment utilisé	Type protocole		Efficacité	Effets indésirables (EI)	ADR
				Induction	Maintenance			
Nash et al., 2008 [83]	13	?	FA	Rush j1 (H) 0,1 → 50 mg prot. ara Augm doses/2 sem (H) 300 mg	300 mg 4 mois	100 % 7,8 g FA (soit 3,9 g prot ara, environ 25 cacahuètes)	2 RSS au rush 8/13 : 0 EI 5/13 : modérés	0
Clark et al., 2009 [45]	4	9 à 13	FA	Progressif 5 à 800 mg Augm doses/2 sem (H) 12 semaines	800 mg 6 semaines	100 % 2,38 g protéines (environ 15 cacahuètes)	Légers à modérés	0
Jones et al., 2009 [31]	39	1 à 9	FA	Rush j1 0,1 à 50 mg prot ara Augm doses/2 sem → 300 mg 11 semaines	300 mg 12 mois puis augm à 1800 mg selon IgEsp 4 à 24 mois	10/39 : arrêt ITO 27/39 (69 %) : 3,9 g prot ara	26/28 à j1 et EI pendant augm doses peu fréquents à domicile 2 fois	2
Blumchen et al., 2010 [41]	23	3 à 14	AG	Rush sur 7 j → 500 mg de cacahuète (ara) si 500 mg non atteint Augm doses/2 à 4 sem (→ 7 mois)	500 mg/j 8 semaines	14/23 (60 %) : 0,25 à 4 g d'ara (soit de 1/2 à 6 cacahuètes)	Rush : fréquents Légers à modérés	0
Moneret-Vautrin et al., 2010 [50]	51	2 à 20	AG	Augmentation progressive à domicile 2 schémas d'augmentation définis selon le profil allergique du patient 17 semaines (groupe 1) 34 semaines (groupe 2) 10 mg à 12 g d'ara	12 g/semaine 12 g/semaine (environ 20 cacahuètes)	92,10 %	Bénignes : 84 % Sévères : 16 %  36,8 % groupe 1 53,1 % groupe 2	1
Varshney et al., 2011 [85]	28 16A/9P	1 à 16	FA	Rush à j1 0,1 à 6 mg prot Augm doses/2 sem (H) → 4000 mg 11 mois	4000 mg 1 mois	100 % 5000 mg A/280 mg P (environ 16 cacahuètes)	Rares, légères à modérées 1,2 % doses	0
Anagnostou et al., 2011 [46]	22	4 à 18	FA	Augm dose/2 sem (H) 0,5 à 800 mg prot 2 à 6 mois	800 mg 7 mois 1/2	19/22 : 6,6 g prot ara (environ 40 cacahuètes)	19/22 (86 %) Légers à modérés	0

Augm : augmentation ; A : actif (ITO) ; P : placebo ; (H) : en hospitalisation ; FA : farine d'arachide ; AG : arachide grillée ; ADR : adrénaline. 1 mg de protéine d'arachide égal à 2 mg de farine d'arachide (FA) égal à 4 mg d'arachide (AG). Une cacahuète égale à environ 600 mg d'arachide (AG).

avec des temps hospitaliers (rush, semi-rush ou paliers). La phase de maintenance dure de quelques semaines à un an [84].

Anagnostou, Clarks et al. publient, en 2011, de très bons résultats (tolérance totale de 6,6 g de protéines, soit environ 40 cacahuètes, chez 19/22 des enfants au bout de sept à 15 mois) avec un protocole plus progressif que les précédents publiés [46]. L'augmentation des doses de la phase d'induction dure de huit à 38 semaines pour atteindre une dose de maintenance de 800 mg d'arachide sur cinq mois. Les quantités tolérées en fin de protocole sont bien supérieures à celles des études précédentes (3,9 g dans l'étude de Jones en 2009 [31] et 2 g pour Blumchen en 2010 [18]).

Quels que soient les protocoles utilisés, on rencontre des effets indésirables en milieu hospitalier (TPODA, rush) ou à domicile (Tableau 3). L'ensemble des auteurs insiste sur l'importance des conseils donnés à la famille pour gérer une réaction allergique. Les EI survenant à domicile sont d'autant plus rares que des conseils précis ont été donnés aux familles [46,50,77,85].

Dans l'étude d'Anagnostou et al., les EI restent légers à modérés. Pourtant 14 % des enfants inclus avaient des antécédents d'anaphylaxie et huit enfants avaient un seuil de réactivité très bas (1 mg de protéines d'arachide au premier TPODA). Ces valeurs de seuil de réactivité basses n'ont pas été un critère prédictif de réactions sévères pendant l'ITO ; de même, aucun des enfants ayant des IgE spécifiques inférieures à 27,3 KU/L n'a rencontré de difficultés pour terminer le protocole [46].

Au CHU de Reims, depuis 2009, en suivant l'expérience de l'équipe de l'hôpital Saint-Vincent de Paul-de-Lille, nous avons mis en place des inductions de tolérance pour nos patients allergiques à l'arachide [86–88].

Le protocole de Castelain et al. s'appuie sur le seuil de réactivité de l'enfant déterminé par le premier TPODA [88]. La phase d'induction démarre au 1/10<sup>e</sup> de la dose réactive sous forme de biscuits soufflés à l'arachide (équivalent à environ 100 mg d'arachide native) ou de friandise chocolatée à la cacahuète (environ 600 mg). Les quantités d'arachide sont ensuite augmentées tous les mois, en restant toujours en dessous la dose réactive initiale.

Dans notre série rémoise de 28 enfants, en six mois, les seuils moyens de réactivité passent de 2351 mg à 7690 mg. L'ITO est bien tolérée sans symptômes adverses chez 75 % des patients et avec des symptômes légers chez 25 % d'entre eux [87].

Vickery et al. débutent une ITO chez de très jeunes enfants dont le diagnostic d'allergie à l'arachide vient d'être fait (40 enfants de neuf à 36 mois) et dont la sensibilisation est globalement moins forte que chez des patients plus âgés. Les premiers résultats de leur étude montrent moitié moins d'effets indésirables et des IgE spécifiques plus basses comparés à leur groupe référent de patients plus âgés [89].

**2.4.3.2. IT par désensibilisation sublinguale.** Kim et al. mettent 18 enfants d'un à 11 ans, soit sous placebo, soit sous arachide (extraits d'arachide crue mélangés à une solution de phénol et glycérine et administrés à l'aide de pompe doseuse).

La dose initiale est de 0,25 µg et est augmentée progressivement sur sept semaines (deux fois par semaine sous surveillance médicale) pour atteindre 2 µg puis jusqu'à une phase de maintenance de 2000 µg par jour pendant six mois. Un TPODA est alors réalisé et montre que les patients traités tolèrent en moyenne 20 fois plus d'arachide que les patients placebo [27].

Narisety, Keet et al. étudient 21 enfants de sept à 13 ans traités, soit par DSL (dose de maintenance de 3696 µg/j), soit par ITO (dose de maintenance de 2000 mg de protéines d'arachide). Un TPODA est réalisé après six mois de maintenance. Dans les deux cas, le seuil de réactivité augmente (il passe d'un taux moyen de 21 mg à 276 mg), il y a plus d'effets indésirables dans le groupe ITO, les résultats à 12 mois et à plus long terme sont attendus [15].

Chin et al. comparent deux groupes d'enfants traités, soit par DSL (dose de maintenance de 2 mg), soit par ITO (dose de maintenance de 4000 mg de protéines d'arachide) et montrent que les modifications immunitaires (taille des prick-tests, valeur des IgE sp et des IgG4sp) sont plus importantes dans le groupe traité par ITO [14].

**2.4.3.3. Voie épicutanée.** Une étude est en cours (Dupont et al.), utilisant des patchs tests à l'arachide, les résultats sont attendus.

### 3. Étude synthétique

L'efficacité de l'IT alimentaire, quelles que soient les études publiées et les allergènes utilisés, n'est plus à démontrer [9,11,27,34,62,84]. Cependant plusieurs points méritent d'être éclaircis :

- Faut-il parler de désensibilisation (augmentation du seuil de réactivité) ou de tolérance (guérison) ? Y-a-t-il une dose d'entretien ou de maintenance à atteindre et laquelle ?
- Quelles techniques (orale, sublinguale, épicutanée ?) utiliser, selon quels protocoles et pour quels allergènes ?
- Peut-on éviter les effets indésirables et comment ?
- À quel âge pourrait-on commencer ? précocément ?
- Faut-il réserver ce traitement à des équipes ultraspecialisées ?
- Peut-on proposer ce traitement à tous les enfants atteints d'AA ?
- Peut-on l'étendre à d'autres allergènes (blé, fruits à coque...) ?

La réponse à ces questions n'est pas univoque et dépend à la fois de l'allergène en cause et du profil de réactivité du patient.

#### 3.1. Désensibilisation ou tolérance ? dose d'entretien ?

Pour l'œuf et le lait, de véritables guérisons ont été obtenues grâce à l'ITO, même chez des enfants très allergiques auparavant. La consommation courante et quotidienne, d'œuf et de lait dans l'alimentation permet de maintenir la tolérance, une fois celle-ci acquise [23,90,91].

Pour l'arachide, l'arrêt de l'ITO dans l'étude de Blumchen, avait montré la réapparition rapide d'une perte de tolérance



chez 80 % des patients [18]. Il semble donc que pour cet aliment, qui n'est pas de consommation courante, il soit nécessaire de continuer une maintenance régulière dont la dose et la durée restent à définir.

La baisse des IgE spécifiques au cours du temps est inconstante selon les études et longue à obtenir. Elle ne peut donc pas constituer un critère d'arrêt de l'ITO [46].

### 3.2. Choix de la technique, du protocole, intérêt des formes cuites

L'avantage des voies sublinguale et épicutanée, comparées à l'ITO, est certainement l'absence d'effets indésirables autres que légers.

La voie sublinguale est efficace. Il semble cependant qu'elle n'ait qu'un effet partiel en augmentant le seuil réactogène et ne soit pas suffisante pour obtenir la tolérance à des doses plus importantes, de consommation courante, tout du moins pour l'arachide [91].

Pour la voie épicutanée, les résultats des études la concernant (lait, arachide) devront préciser l'efficacité clinique mais aussi comment passer à la consommation per os de l'allergène, sans risques pour le patient (notamment pour l'arachide).

Pour l'ITO, les protocoles publiés (Tableaux 1–3) sont pour la plupart relativement lourds et coûteux, (préparation des doses, hospitalisations fréquentes, utilisation d'omalizumab...) et difficilement applicables en pratique courante.

L'ITO au lait ou à l'œuf cuits, basée sur la destruction thermique des allergènes conformationnels, apporte de nouvelles perspectives. Puisqu'environ 70 % des patients tolèrent le lait ou l'œuf sous forme cuite et que la prise quotidienne des formes cuites accélère le développement d'une tolérance aux formes crues, il devient licite de commencer l'ITO par les aliments cuits [92].

La voie sublinguale serait réservée aux cas les plus sévères d'allergie au lait, ne tolérant pas le lait cuit, puis poursuivie par une ITO [90,91,93]. Pour l'œuf, (comme pour l'arachide) la voie sublinguale semble difficile à mettre en place en routine (nécessité de quantités standardisées et reproductibles).

L'ITO à l'arachide est un grand progrès dans la prise en charge des patients. Les dernières études publiées, montrent que pour obtenir une tolérance optimum à l'arachide, le protocole d'augmentation des doses doit être progressif, sur plusieurs semaines ou mois (à l'inverse des protocoles rush trop rapides) et la dose de maintenance suffisamment élevée [31,46,94]. De plus, il faut personnaliser et adapter le protocole au profil allergique de l'enfant (applicable aussi aux autres allergènes). Ainsi, Anagnostou et al. adaptent le choix de la dose de départ en fonction du seuil de réactivité et l'augmentation des doses pendant la phase d'induction tient compte des EI éventuels [46]. L'équipe de Castelain et al. [86,88] personnalise aussi le protocole à l'enfant : la dose quotidienne prise au domicile sera toujours inférieure à son seuil de réactivité et le met donc à l'abri d'un EI grave. De plus, l'utilisation d'aliments de la vie courante, riches en arachide, facilite la réalisation pratique de l'ITO.

### 3.3. Limiter les effets indésirables

Des EI, parfois sévères, sont décrits dans toutes les études, cependant ils sont plus ou moins fréquents selon les protocoles utilisés et selon les allergènes (très fréquents dans les premières études publiées avec le lait et avec l'arachide, ils sont moins importants en sévérité pour l'œuf). Les enfants les plus à risque de développer des EI sont souvent ceux dont le niveau de sensibilisation est le plus élevé [34,60,94]. La plupart des auteurs rapportent les accidents les plus sévères lors du 1er TPODA déterminant le seuil de réactivité.

Ces EI sont moins fréquents et moins importants au fur et à mesure que les doses d'ITO augmentent [46]. C'est ce que nous avons observé avec nos patients : les réactions au deuxième TPO à six mois sont nettement moins intenses que lors du premier TPO [87].

Les différentes équipes pratiquant l'ITO s'accordent sur les recommandations qu'il est indispensable d'expliquer au patient et à sa famille :

- diminution ou fractionnement des doses lors des épisodes infectieux, en période d'exposition pollinique chez les allergiques aux pollens, en période menstruelle ;
- nécessité d'un bon contrôle de l'asthme chez les patients asthmatiques ;
- prises des doses à distance d'un effort physique, d'une exposition au soleil, possibilité aussi de réaction lors d'un excès de fatigue, d'un stress [42,46,50,77,85].

Pour Anagnostou et al., l'asthme n'est pas un facteur prédictif d'EI, probablement parce que tous leurs asthmes étaient bien contrôlés [46].

Bidat et al. soulignent l'importance de la motivation de l'enfant et de sa famille pour mettre en place un tel traitement : « le désir profond de l'enfant de consommer l'aliment allergène est un prérequis absolu » [42]. C'est en effet indispensable, sinon, l'ITO risque d'être arrêtée, surtout en cas d'ITO à l'arachide. Ces enfants ont souvent un dégoût spontané de l'aliment et une grande anxiété qu'il convient d'atténuer par des explications précises aidées par une éducation thérapeutique concernant le protocole et les accidents éventuels.

La survenue d'une œsophagite à éosinophiles (OE), lors d'une ITO à l'œuf, démontre l'importance d'un suivi rapproché des patients sous ITO par des équipes spécialisées dans la prise en charge des allergies alimentaires et capables de repérer et traiter une OE [75].

### 3.4. À quel âge débiter l'immunothérapie alimentaire ?

L'immunothérapie au lait ou à l'œuf ne sera proposée qu'à partir de l'âge de trois à six ans, en l'absence de guérison spontanée. Pour l'arachide, il est important que l'enfant soit acteur de son traitement et en ait bien compris l'intérêt ce qui est rarement possible avant cinq ou six ans, même si l'ITO semble donner de meilleurs résultats chez de jeunes enfants [61,89].

### 3.5. Immunothérapie alimentaire pour tous les allergiques alimentaires ?

Les enfants à haut risque anaphylactique, et donc supposés plus à risque d'EI, ont d'abord été exclus des premières études d'ITO [29,31]. On sait maintenant, que grâce à l'ITA, ces enfants peuvent devenir tolérants ou au minimum augmenter leur seuil de réactivité ce qui les met à l'abri de réactions sévères lors d'une absorption accidentelle, parfois minime de l'allergène [19,42,46]. Ils ne doivent donc pas être exclus de l'ITA ; en revanche, en raison de leur profil allergique, ils devront bénéficier d'un encadrement médical rapproché avec une éducation thérapeutique à l'accident allergique.

### 3.6. Immunothérapie alimentaire pour tous les allergènes alimentaires ?

Le principe d'induction de tolérance est théoriquement applicable à tous les allergènes alimentaires et ce d'autant plus qu'ils sont à risque de provoquer des réactions allergiques sévères menaçant la vie du patient et qu'ils sont ubiquitaires dans l'alimentation.

On trouve dans la littérature des publications concernant des inductions de tolérance par voie orale pour le blé [95,96], le poisson [64], la tomate [97], ou la pomme [98,99], et pour le kiwi [24] et la noisette par voie sublinguale [25].

### 3.7. Réserver l'immunothérapie alimentaire à des équipes spécialisées ?

La grande variabilité des techniques, des protocoles, des patients, des allergènes implique une prise en charge spécialisée par une équipe rompue à l'allergie alimentaire et capable de proposer ou non une induction de tolérance selon l'âge du patient et la nature de l'allergène. L'induction de tolérance devra être adaptée au profil allergique du patient et encadrée par une éducation thérapeutique à l'adaptation des doses, le cas échéant, et à la gestion de l'accident allergique (trousse d'urgence).

## 4. Conclusion

L'ITA constitue un grand progrès dans la prise en charge de l'allergie alimentaire mettant le patient à l'abri de réactions graves avec des doses minimales d'allergènes.

Cette revue de l'ITA montre, certes, l'hétérogénéité des méthodes et des protocoles utilisés, mais l'efficacité et l'intérêt de l'ITA, en termes de qualité de vie, ne sont plus à prouver.

Ses modalités devront encore d'être précisées à court, moyen et long terme par des études prospectives et de suivi en tenant compte de la nature des allergènes et du profil allergique des patients. Il faut souligner l'intérêt d'utiliser du lait et de l'œuf sous forme cuite et l'importance de mettre en place un protocole personnalisé, guidé par le seuil de réactivité initial. La surveillance médicale doit être étroite et régulière, associée à l'éducation thérapeutique du patient et de sa famille. Cette approche thérapeutique spécialisée ne peut se concevoir que

dans un milieu rompu au diagnostic et au traitement des allergies alimentaires de l'enfant.

## Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Références

- [1] King RM, Knibb RC, Hourihane JO. Impact of peanut allergy on quality of life, stress and anxiety in the family. *Allergy* 2009;64(3):461–8.
- [2] Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(4):1016–8.
- [3] Moneret-Vautrin DA, Vodoff MV, Sabouraud D, Auriol P, Nootens C, Jarlot S, et al. Emergency treatment of food anaphylaxis: a report of 152 cases registered by the Allergy Vigilance Network [à paraître].
- [4] Rancé F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy* 2005;35(2):167–72.
- [5] Moneret-Vautrin D. Épidémiologie de l'allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol* 2008;48:171–8.
- [6] Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):594–602.
- [7] Barbi E, Gerarduzzi T, Longo G, Ventura A. Fatal allergy as a possible consequence of long-term elimination diet. *Allergy* 2004;59(6):668–9.
- [8] Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guénard L, Cuny JM, Frenzt P, Hatahet R, et al. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39(1):12–9.
- [9] de Boissieu D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy* 2006;61(10):1238–9.
- [10] Dupont C, Benhamou P, Soulaire P, et al. Epicutaneous immunotherapy in severe cow's milk allergy: a double-blind pilot trial. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(2) [abstract S183].
- [11] Dupont C, Kalach N, Soulaire P, Legoué-Morillon S, Piloquet H, Benhamou PH. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(5):1165–7.
- [12] Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, Roncallo C, De Pasquale T, Lombardo C, et al. Oral specific desensitization in food-allergic children. *Dig Dis Sci* 2007;52(7):1662–72.
- [13] Keet C, Frischmeyer-Guerrero P, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;129(2):448–55.
- [14] Chin J, Kim EH, Kulis MD, Varshney P, Steele P, Kamilaris J, et al. Comparison of sublingual immunotherapy (SLIT) versus oral immunotherapy (OIT) in the treatment of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(2):AB140.
- [15] Narisety S, Keet C, Guerrero P, Schroeder J, Hamilton R, Wood R. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sublingual versus oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;129(2):AB27.
- [16] Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(6):1622–4.
- [17] Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, Hamelmann E, Beyer K, Niggemann B. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy* 2005;60(10):1320–2.
- [18] Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, Dobberstein K, Beschoner J, de Oliveira LC, et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(1):83–91.

- [19] Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG, et al. A randomized, double-blind, placebocontrolled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(6):1154–60.
- [20] Pajno GB, Caminiti L, Ruggeri P, De Luca R, Vita D, La Rosa M, et al. Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105(5):376–81.
- [21] Itoh N, Itagaki Y, Kiruhara K. Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: one-year follow-up. *Allergol Int* 2010;59(1):43–51.
- [22] Vickery BP, Pons L, Kulis M, Steele P, Jones SM, Burks AW. Individualized IgE-based dosing of egg oral immunotherapy and the development of oral tolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105(6):376–81.
- [23] Burks AW, Jones SM, Wood R, Fleischer D, Sicherer SH, Lindbald RW, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *NEJM* 2012;367(3):233–43.
- [24] Mempel M, Rakoski J, Ring J, Ollert M. Severe anaphylaxis to kiwi fruit: immunologic changes related to successful sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(6):1406–9.
- [25] Enrique E, Malek T, Pineda F, Palacios R, Bartra J, Tella R, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a follow-up study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(3):283–4.
- [26] Fernandez-Rivas M, Garrido Fernandez S, Nadal JA, Diaz de Durana MD, Garcia BE, Gonzalez-Mancebo E, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract. *Allergy* 2009;64(6):876–83.
- [27] Kim EH, Bird JA, Kulis M, Laubach S, Pons L, Shreffler W, et al. Sublingual Immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):640–6.
- [28] Kim EH, Kulis M, Vickery B, Burks A. Induction of regulatory T cells after peanut sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(2):AB27.
- [29] Buchanan AD, Green TD, Jones SM, Scurlock AM, Christie L, Althage KA, et al. Egg oral immunotherapy in non anaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(1):119–205.
- [30] Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(2):343–7.
- [31] Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(2):292–300.
- [32] Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, Kuitunen P, Lope L, Renlund M, et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: a prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:457–61.
- [33] Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, Veglia F, Sarratut T, Martelli A, et al. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101(1):166–73.
- [34] Benhamou AH, Caubet JC, Eigenmann PA, Nowak-Wegrzyn A, Marcos CP, Reche M, et al. State of the art and new horizons in the diagnosis and management of egg allergy. *Allergy* 2010;65:283–9.
- [35] Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Díaz-Pena JM, Martín-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(2):304–9.
- [36] Ford RP, Taylor B. Natural history of egg hypersensitivity. *Arch Dis Child* 1982;57:649–52.
- [37] Schrandt JJ, van den Bogart JP, Forget PP, Schrandt-Stumpel CT, et al. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr* 1993;152:640–4.
- [38] Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *J Pediatr* 1990;116(6):862–7.
- [39] Martorell A, García Ara MC, Plaza AM, Boné J, Nevot S, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of the development of tolerance in cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol* 2008;36(6):325–30.
- [40] Ho MH, Wong WH, Heine RG, Hosking CS, Hill DJ, Allen KJ. Early clinical predictors of remission of peanut allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(3):731–6.
- [41] Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, Dobberstein K, Beschoner J, Camargo Lopes de Oliveira L, et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(1):84–92.
- [42] Feuillet-dassonval C, Baranes T, Bidat E. Induction de tolérance orale aux aliments chez l'enfant : aspects pratiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2008;48:533–8.
- [43] Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90(2):256–62.
- [44] Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(Suppl.):744–51.
- [45] Clark AT, Islam S, King Y, Deighton J, Anagnostou K, Ewan PW. Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy. *Allergy* 2009;64(8):1218–20.
- [46] Anagnostou K, Clark A, King Y, Islam S, Deighton J, Ewan P. Efficacy and safety of high-dose peanut oral immunotherapy with factors predicting outcome. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1273–81.
- [47] Staden U, Blumchen K, Blankenstein N, Ulbricht H, Dobberstein K, Ziegert M, et al. Rush oral immunotherapy in children with persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(2):418–9.
- [48] Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004;59:980–7.
- [49] Meglio P, Giampietro G, Carello R, Gabriele I, Avitabile S, Gallie E. Oral food desensitization in children with IgE-mediated hen's egg allergy: a new protocol with raw hen's egg allergy. *Pediatr Allergol Immunol* 2012;1–15.
- [50] Moneret-Vautrin DA, Petit N, Parisot L, Dumont P, Morisset M, Beaudouin E, et al. Efficacité et sécurité des protocoles de tolérance à l'arachide (immunothérapie orale). Étude pilote sur 51 patients. *Rev Fr Allergol* 2010;50:434–42.
- [51] Dupont C, Kalach N, Soulaines P, Legoué-Morillon S, Piloquet H, Benhamou PH. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(5):1165–211.
- [52] Meglio P, Giampietro PG, Gianni S, Galli E. Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy-follow-up at 4 years and 8 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19(5):412–9.
- [53] Longo G, Berti I, Barbi E, Calligaris L, Matarazzo L, Radillo O, et al. Diagnosed child, treated child: food challenge as the first step toward tolerance induction in cow milk protein allergy. *Eur J Allergy Clin Immunol* 2012;44(2):54–60.
- [54] Zapatero L, Alonso E, Fuentes V, Martinez MI. Oral desensitization in children with cow's milk allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(5):12–9.
- [55] Narisety SD, Skripak JM, Steele P, Hamilton RG, Matsui EC, Burks W, et al. Open-label maintenance after milk oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:610–2.
- [56] Rodriguez-Alvarez M, Fernandez-Rivas M, Vasquez-Cortes S, Rodriguez del Rio P, Zayas L, Robledo Echarren T, et al. Follow-up of desensitized patients and immunological changes after specific oral tolerance induction to milk. *Eur J Allergy Clin Immunol* 2009;64:481–2.
- [57] Kaneko H, Terramoto T, Kondo M, Morita H, Ohnishi H, Orii K, et al. Efficacy of the slow dose-up method for specific oral tolerance induction in children with cow's milk allergy: comparison with reported protocols. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20(6):538–9.
- [58] Paasilta M, Salmisevi S, Korppi M, Makela M. Milk oral immunotherapy in school-aged children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2010;65:370.
- [59] Reche M, Valbuena T, Fiandor A, Padiál M, Martín-Esteban M, Pascual C. Early induction of oral tolerance protocol (OTT) in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:AB24.
- [60] Sanchez-Garcia S, Rodriguez de Rio P, Escudero C, García-Fernández C, Ramirez A, Ibáñez D. Efficacy of oral immunotherapy protocol for

- specific oral tolerance induction in children with cow's milk allergy. *IMAJ* 2012;14:43–7.
- [61] Martorell A, De la Hoz B, Ibanez MD, Bone J, Terrados MS, Michavila A, et al. Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2011;41(9):1297–304.
- [62] Brozek JL, Terracciano L, Hsu J, Kreis J, Compalati E, Santesso N, et al. Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2011;42:363–74.
- [63] Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Schinco G, Milani A, Gasbarrini GB. Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepatogastroenterology* 1998;45(19):52–8.
- [64] Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, Bartolozzi F, De Pasquale T, et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(3):459–65.
- [65] Barbi E, Longo G, Berti E, Neri E, Saccari A, Rubert L, et al. Adverse effects during specific oral tolerance induction: in-hospital "rush" phase. *Eur J Allergy Clin Immunol* 2012;44(1):18–25.
- [66] Passalacqua G, Landi M, Pajno GB. Oral immunotherapy for cow's milk allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:271–7.
- [67] Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(2):342–7.
- [68] Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):558–73.
- [69] Kim J, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer S, Noone S, Moshier E, Sampson H. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(1):125–31.
- [70] Garcia Rodriguez R, Urra JM, Feo-Brito F, Galindo PA, Borja J, et al. Oral rush desensitization to egg: efficacy and safety. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1289–96.
- [71] Fuentes-Aparicio V, Alvarez-perea A, Infante S, Zapatero L, D'Oleo A, Alonso-Lebrero E. Specific oral tolerance induction in paediatric patients with persistent egg allergy. *Allergol Immunopathol* 2012;1–8.
- [72] Ojeda P, Ojeda I, Rubio G, Pineda F. Home-based oral immunotherapy protocol with pasteurized egg for children allergic to hen's egg. *IMAJ* 2012;14(1):34–9.
- [73] Burks AW, Jones SM. Egg oral immunotherapy in non-anaphylactic children with egg allergy: follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(1):270–1.
- [74] Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007;62:1261–9.
- [75] Ridolo E, De Angelis GL, Dall'aglio P. Eosinophilic esophagitis after specific oral tolerance induction for egg protein. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:73–4.
- [76] Narisety SD, Skripak JM, Steele P, Hamilton RG, Matsui EC, Burks AW, et al. Open-label maintenance after milk oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(3):610–2.
- [77] Hofmann AM, Scurlock AM, Jones SM, Palmer KP, Lokhnygina Y, Steele PH, et al. Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(2):286–91.
- [78] Clark A, Islam S, King Y, Deighton J, Szun S, Anagnostou K, et al. A longitudinal study of resolution of allergy to well-cooked and uncooked egg. *Clin Exp Allergy* 2011;41:706–12.
- [79] Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Węgrzyn A, et al. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(5):977–83.
- [80] Nowak-Węgrzyn A, Leonard SA, Bencharitwong R, et al. Follow-up of the heated egg clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127 [Abstract].
- [81] Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, De Pasquale T, Lombardo C, Buonomo A. Oral rush desensitization in peanut allergy: a case report. *Dig Dis Sci* 2006;51(3):471–3.
- [82] Mansfield L. Successful oral desensitization for systemic peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97(2):266–7.
- [83] Nash SD, Steele PH, Kamilaris JS, Pons L, Kulis MD, Lee LA, et al. Oral peanut immunotherapy for children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;(S136) [abstract].
- [84] Sheikh A, Nurmatov U, Venderbosch I, Bischoff E. Oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy: systematic review of six cases series studies. *Prim Car Resp J* 2012;21(1):41–9.
- [85] Varshney P, Steele PH, Vickery BP, Bird JA, Thyagarajan A, Scurlock AM, et al. Adverse reactions during peanut oral immunotherapy home dosing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(6):1351–2.
- [86] Sauvage C, Vilain AC, Decoster A, Castelain MC. Efficacité d'un protocole de tolérance sur le seuil de réactivité à l'arachide. *Rev Fr Allergol* 2010;50(3):319.
- [87] Angelier AS, Sauvage C, Sabouraud D, Castelain MC. Évaluation d'un protocole de tolérance à l'arachide : étude bicentrique prospective. *Rev Fr Allergol* 2011;51(3):361.
- [88] Castelain, et al. L'enfant allergique à l'arachide, une approche thérapeutique personnalisée. *Rev Fr Allergol* [à paraître].
- [89] Vickery BP, Steele P, Kamilaris J, Edie A, Kulis M, Burks A. Early intervention with oral immunotherapy is a promising strategy for the treatment of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(2):AB27.
- [90] De Boissieu D. Les protocoles de tolérance à l'œuf. *Rev Fr Allergol* 2011;51(3):295–300.
- [91] Moneret-Vautrin DA. Immunothérapie sublinguale et orale de l'allergie alimentaire : effets cliniques et significations des modifications immunitaires. *Rev Fr Allergol* 2011;51(3):286–94.
- [92] Huang F, Nowak-Węgrzyn A. Extensively heated milk and egg as oral immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12(3):283–92.
- [93] Morisset M. Immunothérapie orale et allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol* 2011;51(3):295–300.
- [94] Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, Perry TT, Kemper A, Steele P, et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:654–750.
- [95] Fujino A, Kurihara K. Two cases of rush specific oral tolerance in wheat allergy. *Aerugi* 2010;59:1580–4.
- [96] Nucera E, Pollastrini E, De Pasquale T, Buonomo A, Roncallo C, Lombardo C, et al. New protocol for desensitization to wheat allergy in a single case. *Dig Dis Sci* 2005;50:1708–9.
- [97] Nucera E, Schiavino D, Buonomo A, Roncallo C, Pollastrini E, Lombardo C, et al. Oral rush desensitization with tomato: a case report. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16(3):214–7.
- [98] Nucera E, Aruanno A, Lombardo C, Patriarca G, Schiavino D. Apple desensitization in two patients with PR-10 proteins allergy. *Allergy* 2010;65(8):1060–1.
- [99] Bouvier M, Nosbaum A, Halpern SJ, Frappaz A, Bienvenu F, Bérard F. Efficacité de l'induction de tolérance chez 18 patients présentant un syndrome oral à la pomme. *Rev Fr Allergol* 2011;51:362 [abstract 09].