



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'
Allergologie

Revue française d'allergologie xxx (2011) xxx-xxx

Immunothérapie sublinguale et orale de l'allergie alimentaire : effets cliniques et signification des modifications immunologiques

Sublingual and oral immunotherapy for food allergy: Outcome and immunological modifications

D.-A. Moneret-Vautrin

Service d'allergologie, centre hospitalier Épinal maison médicale Saint-Jean, 31, rue Thiers, 88000 Épinal, France

Reçu le 13 janvier 2011 ; accepté le 14 janvier 2011

Résumé

La tolérance alimentaire physiologique repose sur l'immunité muqueuse, liée à l'exclusion antigénique par les IgA sécrétoires et IgM pentamériques spécifiques, à l'interaction de l'immunité innée avec la flore commensale exerçant des effets immunomodulateurs favorables, aux réponses immunes adaptatives exercées par les T-régulateurs (Tregs) induits par les cellules dendritiques tolérantes. L'activité des Tregs est amoindrie dans l'allergie alimentaire IgE-dépendante. Son élévation caractérise la guérison naturelle. L'immunothérapie sublinguale aux pollens appliquée à l'allergie alimentaire croisée bouleau-Prunoidées donne des résultats décevants. Une efficacité partielle de l'ITSL à la noisette, kiwi, laits animaux, arachide, s'accompagne d'une augmentation des IgG4 spécifiques, et peut annuler le risque d'anaphylaxie aux traces en élevant le seuil réactogène. Les espoirs actuels se fondent sur l'immunothérapie orale. L'ITO au lait et à l'œuf obtient des guérisons. L'ITO à l'arachide obtient une tolérance partielle. La production d'IgG4 spécifiques est très fréquente. La diminution d'activation des basophiles est en relation avec l'effet bloquant du sérum induit par l'ITO. Les études in vitro de stimulation des cellules sanguines mononucléées par l'allergène montrent le développement de l'activité Tregs, soutenu par l'augmentation des cytokines IL-10 et TGF-beta, la diminution des cytokines Th2, la production de cytokines pro inflammatoires et la sous-expression de gènes de l'apoptose dans l'IT à l'arachide. La complexité des modifications immunologiques induite par l'ITO est probablement différente de celle de la guérison naturelle. L'accoutumance et la tolérance pourraient être deux étapes consécutives dont la balance dépendrait de l'intensité de la sensibilisation résiduelle et de l'aptitude génétique à développer une activité T régulatrice. L'ITO sous omalizumab et l'IT par voie épicutanée sont des tentatives intéressantes prochaines.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie alimentaire ; Immunité muqueuse ; Immunothérapie sublinguale ; Immunothérapie orale ; Tregs

Abstract

The physiological food oral tolerance depends on the mucosal immunity, linked to the antigenic exclusion by specific secretory IgA and pentameric IgM, to the interaction between the innate immunity and the commensal flora, to the adaptive immune responses by regulatory T cells induced by tolerogenic dendritic cells. The Treg activity is decreased in IgE dependant food allergy. Its increase correlates with the natural recovery. Unsatisfactory results of sublingual immunotherapy (SLIT) to pollens characterize cross allergy to Prunoideae. A clinical partial effect and an increase of specific IgG4 have been obtained by SLIT to hazelnut, kiwi, cow's and goat's milks, peanut, erasing the risk of anaphylaxis to masked allergens. A great hope is based on oral immunotherapy (OIT). OIT to milk and egg leads to recovery in most cases. Peanut OIT obtains desensitization, increasing the clinical threshold of reactivity. One observes the frequent production of specific IgG4 as well as the decrease of basophil activation related to the blocking effect of the post OIT serum. The implication of Treg activity is supported by the increase of IL-10, TGF-beta and the decrease of Th2 cytokines from stimulated blood mononuclear cells. The production of pro-inflammatory cytokines and a decrease of expression of certain genes of apoptosis indicate the complexity of immunological modifications partly different from immune responses substantiating the natural recovery. The desensitization and the tolerance may be two consecutive steps of immunological modifications. The balance between both effects may depend on the intensity of the residual sensitization and on the genetic capacity to develop a regulatory T cell activity. OIT with the use of omalizumab and epicutaneous IT are interesting trials in progress.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Food allergy; Mucosal immunity; Oral immunotherapy; Sublingual immunotherapy; Regulatory T-cells

Adresse e-mail : anne.moneret-vautrin@ch-epinal.fr.

1877-0320/\$ – see front matter © 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

doi:10.1016/j.reval.2011.01.026

Pour citer cet article : Moneret-Vautrin D.-A. Immunothérapie sublinguale et orale de l'allergie alimentaire : effets cliniques et signification des modifications immunologiques. Rev Fr Allergol (2011), doi:10.1016/j.reval.2011.01.026

1. Introduction

Les allergies alimentaires sont devenues un problème de Santé publique en raison de leur fréquence à tous les âges de la vie, de leur sévérité potentielle, de l'augmentation nette de l'anaphylaxie, et du risque croissant de réactions aux allergènes masqués ou nouveaux caractérisant l'alimentation industrielle [1–3]. La stratégie thérapeutique de l'éviction altère notablement la qualité de vie par la difficulté croissante de sa réalisation. L'éviction stricte n'empêche pas le développement de la sensibilisation avec l'âge, et est incriminée dans l'augmentation de la réactivité clinique, se traduisant par une sévérité accrue ou bien par un seuil réactogène plus bas [4,5]. Elle n'est plus une sécurité suffisante pour les sujets les plus allergiques. La majorité des allergies sévères est IgE-dépendante, ce qui justifie l'institution des immunothérapies. Les premiers essais d'immunothérapie orale sont anciens [6–8]. La reprise des tentatives depuis une dizaine d'années pour le lait et l'œuf a permis d'assurer, par la proportion des succès et par la constatation des effets immunologiques, qu'il s'agit bien d'une thérapeutique prometteuse et qu'elle peut être engagée dans les cas les plus sérieux [9–12]. Les études récentes s'appliquent désormais à l'allergie à l'arachide, allergie alimentaire la plus sévère et dont le taux de guérison naturelle est de moins de 20 %, voire de 10 % des cas [13–16]. Cette revue des études publiées s'attache aux modifications immunologiques induites par l'immunothérapie aux allergènes alimentaires, par les voies sous-cutanée, sublinguale et orale, à la lumière des connaissances actuelles sur l'immunité muqueuse et sur la tolérance physiologique aux antigènes alimentaires, et sur les mécanismes connus des immunothérapies aux aéroallergènes.

2. Immunité muqueuse et tolérance alimentaire physiologique

Le fœtus naît en état de polarisation Th2. À la naissance, il est démontré qu'une réponse lymphocytaire T existe vis-à-vis des antigènes alimentaires auxquels le fœtus a été exposé par le biais de la circulation placentaire. La balance Th1-Th2 se rétablit graduellement dans les six premiers mois [17–19]. Le tube digestif stérile à la naissance est ensuite colonisé par une flore bactérienne.

La maturation du système immunitaire muqueux, assurant la tolérance physiologique aux antigènes alimentaires, est assurée conjointement par les effets immunomodulateurs de certaines espèces de la microflore intestinale, par de nombreux facteurs immunologiques protecteurs délivrés par le lait maternel, et par le passage permanent à très faibles doses d'antigènes alimentaires passés dans le lait maternel.

Brièvement, l'homéostasie de l'immunité muqueuse, présidant à la tolérance des antigènes alimentaires, repose sur trois systèmes, dont le premier est représenté par la barrière muqueuse, assurant une perméabilité sélective dépendant de diverses cytokines, et du rôle des immunoglobulines polymériques (IgA sécrétoires dimériques, et IgM pentamériques spécifiques) qui, sécrétées dans la lamina propria, puis passant dans les entérocytes, exercent à la surface apicale des

entérocytes l'exclusion antigénique [20]. Parallèlement, le passage d'IgG spécifiques à travers l'épithélium leur permet, après leur association avec des récepteurs spécifiques, de capturer l'antigène. Les complexes formés sont ensuite internalisés par les cellules dendritiques (CD) qui migrent dans les ganglions mésentériques [21].

Le second système est lié à l'interaction de l'immunité innée et de la flore commensale : par la synthèse de peptides antibactériens par les cellules de Paneth, l'immunité innée oriente la composition de la flore intestinale dans un sens immunomodulateur favorable [22]. Le troisième système, mis en place consécutivement au second, est l'induction par des CD tolérogènes, de T-régulateurs (Tregs) induisant la suppression de réponses immunes des T-effecteurs que sont les Th1, Th2, Th17, Th9 et Th22, et des B lymphocytes [23–25].

De très nombreux cofacteurs engagent la maturation des CD immatures. Selon l'orientation qui leur est donnée, elles sécrètent différentes cytokines qui déterminent la différenciation des lymphocytes T-naïfs en Th1, Th2, Tregs, Th17, Th9, Th 22 [23,24].

Diverses populations constituent les Tregs : les Tregs périphériques sont définis par un ensemble de marqueurs phénotypiques : CD4 + CD25 + CTLA4 + CD127low, partageant le facteur de transcription Foxp3 [26,27]. Si les Tregs naturels ont d'abord été mis en relation avec le contrôle de réponse aux antigènes du self, il est établi que des allergènes (aéroallergènes comme allergènes alimentaires) induisent leur prolifération. En outre, ces allergènes pourraient créer des Tregs similaires à partir de lymphocytes CD4 + CD25 + CD 127hi. Cette faculté de conversion paraît réduite chez le sujet allergique, comparé aux non atopiques [28,29]. Ces Tregs migrent préférentiellement dans les organes lymphoïdes, comme les ganglions mésentériques, lieu principal de la réponse immune aux antigènes alimentaires. La mutation du gène Foxp3 à la base du syndrome IPEX s'accompagne de multiples allergies alimentaires, documentant l'implication des Tregs dans la tolérance alimentaire [30]. D'autres Tregs, induits par la présentation d'antigènes par voie orale et colonisant principalement la muqueuse digestive sont définis par leur profil en cytokines : les Tr1 sécrètent IL-10, les Th3 sécrètent TGF-beta [27].

Il est notable que les facteurs engageant l'orientation des CD donc le type de lymphocytes T et consécutivement la tolérance ou la sensibilisation peuvent provenir de conditions environnementales : l'exposition cutanée aux allergènes alimentaires séjournant dans l'atmosphère de l'habitat favorise la sensibilisation au détriment de la tolérance : suspectée pour l'arachide par une enquête épidémiologique [31], elle est expérimentalement établie [32]. L'exposition cutanée aux UV induit la synthèse au niveau cutané de vitamine D. Or le calcitriol promeut la production de Tregs sécrétant IL-10 [33]. L'acide rétinoïque, issu de la vitamine A exerce des effets complexes sur la régulation de l'activation des populations lymphocytaires. Il intervient dans la balance Th1-Th2 et, en présence de TGF-beta, induit la génération de Tregs [33,34].

L'orientation dépend principalement de stimuli de l'immunité innée : les PAMPS (motifs moléculaires communs aux

bactéries pathogènes) peuvent, par le biais de récepteurs spécifiques, orienter les CD vers la différenciation Th1, ou inversement, par l'interaction avec des récepteurs TOLL-like orienter vers la différenciation Th2 [27]. Les motifs moléculaires propres aux souches probiotiques orientent vers des CD tolérogéniques, induisant la différenciation de Th naïfs en T régulateurs [35].

Le fait que des CD ayant un potentiel tolérogénique puissent se transformer en CD immunogéniques selon les stimuli qui les affectent appuie la conception que la tolérance et la sensibilisation sont les deux plateaux d'une balance [27].

Les mécanismes de la tolérance aux allergènes, induite par les actions des Tregs, sont en effet multiples : étudiés chez le sujet immunisé et non allergique (apiculteurs) comme dans l'immunothérapie aux aéroallergènes, il est montré qu'ils induisent la suppression de la prolifération des T spécifiques et des cytokines Th1 et Th2. La sécrétion par les Tregs d'IL-10 et TGF beta préside à la suppression de la production d'IgE et à la production accrue d'IgG4 et d'IgA [24,36-38]. Ils peuvent contrôler la production d'IgE en induisant l'apoptose des lymphocytes B [37]. Lors de l'IT aux aéroallergènes, l'analyse des transcrits des gènes lymphocytaires T a montré une sous-expression de plusieurs gènes liés à l'apoptose [38]. En outre ils agissent, directement ou indirectement, sur les mastocytes, basophiles et éosinophiles, en freinant la libération de leurs médiateurs pro-inflammatoires.

Dans le cas des antigènes alimentaires, l'administration orale régulière entraîne la génération de Tregs CD4 + CD25 + CTLA-4+ [26]. Leur rôle dans la tolérance est montré par l'étude Immunoflora sur les nourrissons suédois. La colonisation intestinale précoce par *Staphylococcus aureus* augmente le nombre de T régulateurs, et la proportion d'allergies alimentaires à 18 mois est moins importante chez ces enfants que chez ceux ayant des taux moins élevés de T régulateurs à l'âge de quatre mois. Ces processus régulateurs, mettant en jeu les cytokines IL-10 et TGF-bêta, sont très efficaces : il a été montré expérimentalement qu'ils maintiennent une tolérance aux antigènes oraux même en l'absence du système immunitaire sécrétoire [39].

Dans les modèles animaux d'allergie alimentaire, l'accès des allergènes à la lamina propria bénéficie d'une hyperperméabilité épithéliale, induite aussi bien par les cytokines Th1 (TNF-alpha, interféron gamma) que Th2 (IL-4). Une transcytose accélérée est observable chez les animaux sensibilisés, due à la liaison des allergènes aux IgE spécifiques exprimées à la surface cellulaire par leur liaison aux récepteurs CD23 et aux IgG spécifiques liées à leurs récepteurs. Puis l'hyperperméabilité est entretenue par les médiateurs libérés par les mastocytes muqueux [21,40].

Dans un modèle d'allergie alimentaire chez la Souris, on observe un déficit de l'apoptose des CD spécifiques (normalement réalisée par les Th2 spécifiques). Par des expériences de transfert on montre que ces CD résistantes à l'apoptose se révèlent plus capables de générer des Th2 spécifiques, et d'induire des IgE spécifiques [41].

Dans l'allergie alimentaire de l'enfant, IgE-dépendante, un déficit local en T régulateurs de type Th3 a été constaté [42].

L'allergie gastro-intestinale au lait du nourrisson, paraît liée de façon prédominante à une activation Th1 avec libération de TNF alpha [43,44]. L'entérocite induite par les protéines alimentaires (EIPA) comporte l'expression augmentée de TNF alpha sur les cellules intestinales, et une moindre expression de TGF beta, en faveur d'une dysrégulation des Tregs [45]. L'importance de la polynucléose neutrophile lors de la manifestation aiguë de l'EIPA, ou du challenge, fait poser l'hypothèse d'une activation probable des Th17, présidant au recrutement des neutrophiles objectivé dans le modèle d'asthme [46-48].

Les études comparant les allergies alimentaires évolutives et les guérisons naturelles de ces allergies (sujets devenus tolérants) ont un grand intérêt car l'identification des mécanismes de l'acquisition de tolérance pourrait être mise à profit pour d'éventuels traitements visant au rétablissement de cette tolérance. La multiplication des marqueurs analysant l'activation lymphocytaire a été mise à profit dans l'allergie au lait de vache IgE-dépendante : la combinaison de trois facteurs de transcription, traduisant l'activation de sous-types de lymphocytes T, Foxp3 (marqueur de Tregs), GATA-3 (marqueur de Th2), Nfat-C2 de signification versatile (initiant l'activation de T effecteurs, ou d'anergie, ou de promotion de Tregs), permet de différencier avec une bonne approximation les allergies persistantes et les allergies guéries [49]. Les sujets allergiques au lait et devenus tolérants ont un taux plus élevé des Tregs Foxp3+ que les sujets ayant une persistance de l'allergie [29]. L'activation de leurs basophiles est moindre, et un effet protecteur (bloquant) est objectivé dans leur sérum [50].

3. Immunothérapies des allergies alimentaires

Elles ont fait l'objet d'essais par les trois voies : injectable, sublinguale, orale et correspondent à deux cas de figure : soit essai d'IT aux pollens pour allergie alimentaire croisée (AAC), soit essai d'IT aux aliments eux-mêmes.

3.1.1. Immunothérapie par voie sous-cutanée

L'immunothérapie par voie sous-cutanée a été peu utilisée en raison de la fréquence des réactions systémiques sérieuses, tant pendant la période du semi-rush que pendant l'année de maintenance [51,52]. Une étude d'une ITSC à l'arachide chez un patient allergique aussi aux légumineuses a montré l'acquisition de la tolérance à l'arachide et aux légumineuses, et parallèlement une diminution des IgE spécifiques avec atténuation de la liaison IgE à certaines bandes sur l'immunoblot, une augmentation drastique des IgG4 [53]. Dans l'allergie à la pomme ou à la noisette, l'ITSC au pollen de bouleau a été inopérante [54,55].

3.2. Immunothérapie sublinguale

L'immunothérapie sublinguale est couramment utilisée pour les pollens et acariens. L'efficacité clinique est établie. Il n'est pas sans intérêt de noter que les CD de la muqueuse orale (cellules de Langherans et CD myéloïdes) ont un caractère

pro-toléro-gène [56]. Le mécanisme-clé est l'induction de Tregs (CD4+ CD25+ CD 127 low Foxp3 +) qui inhibent l'activation des T effecteurs, initient la diminution de production de cytokines Th2, l'augmentation de sécrétion d'IL-10 et de TGF-beta par les Tregs, et un taux élevé d'IgG4 et d'IgA spécifiques [57,58]. Un travail récent fait état chez certains patients d'une augmentation de sécrétion d'IL-17, corrélée avec un résultat défavorable [59].

Mais que sait-on des incidences sur l'AAC quand on réalise l'ITSL au pollen qui est le sensibilisant primaire ?

L'immunothérapie sublinguale a été effectuée aux pollens de bouleau chez des patients présentant une AAC sous forme de syndrome oral à la pomme ou à la noisette (Tableau 1). Peu d'informations sur les modifications immunologiques sont disponibles. Les résultats cliniques sont controversés : résultats négatifs [54,55,60], efficacité partielle avec augmentation du seuil réactogène, mais sans apparition d'IgG4 à la pomme [61,62]. Toutefois la réactivité cutanée au prick test à rMal d 1 est diminuée au bout de trois mois d'ITSL au pollen de bouleau [62]. Une seule étude obtient des résultats cliniques satisfaisants et durables [63,64] bien que les IgE spécifiques à la pomme connaissent une évolution très variable et sans corrélation avec l'effet sur l'allergie alimentaire. Une étude avec l'allergène majeur recombinant de pomme, rMal d 1 ne montre aucune variation des taux d'IgE et d'IgG4 spécifiques, et la prolifération lymphocytaire in vitro en présence de Mal d 1 ne change pas significativement. De plus les clones T

spécifiques de Mal d 1 sont plus activés après un an d'ITSL, semblant indiquer que si l'AAC Bet v 1-Mal d 1 ne saurait être remise en question, il s'ajoute une sensibilisation à d'autres épitopes de la pomme, non homologues de Bet v 1 dans la plupart des cas, expliquant les effets aléatoires de l'IT au pollen de bouleau sur l'AAC [62].

Une première étude portant sur l'ITSL au pollen de platane enregistre des résultats cliniques favorables sur 5/8 allergies alimentaires croisées à la noisette noix pêche avec une tendance à la diminution des IgE spécifiques et à une augmentation des IgG4 spécifiques à ces fruits [65].

Le principe de l'ITSL aux aliments s'appuie sur l'efficacité constatée vis-à-vis des aéroallergènes et expérimentalement sur la démonstration que l'application sublinguale d'ovalbumine chez la souris induit des Tregs produisant de l'IL-10 [66].

Les ITSL aux aliments ont été tentées pour la noisette, le kiwi, les laits animaux, l'arachide (Tableau 2).

L'ITSL directe à la noisette a été évaluée dans une étude randomisée contre placebo [67]. Poursuivie pendant cinq mois à une dose d'entretien équivalant à 188 microgrammes de Cor a 1 et 121 microgrammes de Cor a 8, elle a permis l'augmentation du seuil réactogène, (2,29 à 11,56 g de noisette) une augmentation significative des IgG4 spécifiques [67].

De même une ITSL au kiwi a obtenu un effet clinique partiel, montrant au bout d'un mois l'augmentation conjointe d'IgE et IgG4 spécifiques [68] (Tableau 3).

Tableau 1

Effets cliniques et modifications immunologiques vis-à-vis des allergies alimentaires croisées dans les ITSL aux pollens de bouleau et de platane.

AAC	n cas	Résultats	Prick-test	IgE spéc	IgG spéc	IgG4 spéc	HLL	IL 10	Prolifération des lymphocytes T in vitro	Tregs	Références
Pomme	49	Effet significatif sur syndrome oral : 84 %	88 % des cas		Variable						[63]
Pomme	30	Effet partiel = 56 % de guérison à +30 mois	Négatif : 64 % des cas (vs 10 % des contrôles)		Évolution favorable						[64]
Pomme-noisette	74	Effet nul					Non modifiée				[55]
Pomme	15	Effet partiel TPO positif : 12,6 g → 32,6 g		Ns	Ns	Ns					[61]
Pomme	25	Effet Partiel : 46,1 % Guérison : 23,1 % Echec : 30,8 %	Mal d 1		anti-Bet v 1 avec RC Mal d 1			Taux sérique bas inchangé		% inchangé Pas d'activité fonctionnelle suppressive vis-à-vis de Mal d 1 et Bet v 1	[62]
Pomme	9	Effet nul		Mal d 1 : ns		Mal d 1 : ns			Clones T spécifiques de Mal d 1		[60]
Noix-noisette	16	Effet partiel TPO positif : 2,19 g → 13,74 g		Ns		Ns			CLT Bet v 1 :		[64]

Tableau 2
Effets cliniques et modifications immunologiques observés dans les ITSL aux aliments..

AA	n cas	Résultats	Prick test	IgE sp	IgG spéc	IgG4 sp	IgG1	Cytokines Th 2	TAB	Tregs	Références
Kiwi	1	Effet partiel	↘	↗		↗					[68]
Pêche Pru p 3	1	Guérison sous 200 µg Pru p 3 par mois. DBPCFC positif : 18,75 g → négativé 150 g	↘	Stable	Stable	Stable	Stable				[69]
Noisette	23	Effet partiel TPO (médiane) : 2,29 g → 11,56 g de noisette		ns		ns					[67]
Arachide	18	Effet partiel TPO DA négatif : 1710 mg de protéines (environ 7 cacahuètes)	↘	Variation non signification		↗		↘	↘	↗ (ns)	[72]
Lait de vache	7	Effet partiel : 57,1 % Guérison : 42,9 %		ns							[70]

Tableau 3
Modifications immunologiques au cours d'immunothérapies orales.

Aliments	n cas	Résultats	Prick test	Anticorps spécifiques de l'aliment				TAB ou Stimulation des CSM par l'aliment HLL					Gènes lymphocytes T	T REGS	Références
				IgE sp	IgG spéc	IgG4 sp	IgG1	IL 4, IL 5	IFN γ, TNF α	G-CSF, GM-CSF, MIP-1β	IL 2, IL 10	TGF β			
Oeuf	7	Effet partiel : 87,7 % après 2 ans de maintenance à 300 mg /jour (240 mg de protéines) Rechute 50 % après 3 mois d'interruption	↘	↘	↗										[11]
Oeuf	90	Guérison : 69,4 % (vs 51,2 % dans le groupe éviction)	↘	↘											[12]
Oeuf	6	Tolérance : 100 % après maintenance de 9 à 12 mois	ns	Œuf et ovomucoïde	Œuf :	↗	ns	ns				↘ ↗			[77]
Oeuf	6	Guérison	↘	Œuf et ovomucoïde	Œuf et ovomucoïdes :	↗		↘				↗ ↗			[78]
Arachide	29	TPO DA (médiane) : 6 mg → 1800 mg de protéines (environ 7-8 cacahuètes)	↘	↘	↗	Effet bloquant établi	↘	Indet	Indet	↗	Indet	↗	Des gènes de 3 Voies d'apoptose	puis ↗	[79]
Arachide	51	Arrêt : 5,9 % Tolérance au cours maintenance 12 g par semaine de cacahuètes : 94,1 %	Maintenance : ↗	Maintenance : ↘	↗										[80]
Arachide	23	Tolérance partiel : 60,9 % TPO (médiane) : 0,19 g → 1 g			↗			ns			ns				[16]

CSM : cellules mononucléées sanguines.

Une ITSL pour AA à la pêche, utilisant un allergène majeur recombinant, r Pru p 3 a entraîné la guérison de l'AA à la pêche et autres aliments végétaux, manifestée par urticaire et angioedème. Le TPO positif à 18 g de pêche fut négativé à 150 grammes dès le quatrième mois. La réduction de taille du prick test était significative dès le quatrième mois et se maintint pendant la durée de l'ITSL (un an) sans modification du taux d'IgE, IgG1 IgG4 spécifiques [69].

L'ITSL au lait de vache dont la dose de maintenance est de 1 ml/jour obtient une guérison chez trois enfants, augmente le seuil réactogène chez quatre, au prix de réactions indésirables chez la moitié des enfants [70]. Une tendance à la décroissance des IgE à la caséine est notée. Une ITSL conjuguant lait de vache et de chèvre en 12 jours obtient une guérison dans un cas. L'augmentation forte des IgG4 spécifiques est notée [71].

L'ITSL à l'arachide, commençant avec une dose de 250 nanogrammes de protéines, avec maintenance par 2 mg, est bien supportée et apporte une augmentation significative du seuil réactogène. Au bout d'un an, 50 % des patients tolèrent l'équivalent de sept cacahuètes. On observe dans ce groupe très sensibilisé une diminution des prick-tests, une augmentation des IgG4 spécifiques (moindre que dans l'immunothérapie orale), une diminution des cytokines Th2 après stimulation des lymphocytes sanguins par l'allergène, et une tendance à l'accroissement des Tregs. Il n'y a pas de variation significative des IgE spécifiques [72].

Il apparaît globalement que l'ITSL a un effet partiel : elle augmente le seuil réactogène et comporte l'apparition ou l'élévation des IgG4 spécifiques, mais qu'elle n'est pas suffisante pour obtenir la tolérance à des doses usuelles de 50 à 100 g. C'est pourquoi les auteurs ayant une expérience des immunothérapies alimentaires réservent l'ITSL aux sujets les plus allergiques, comme première étape devant conduire à une immunothérapie orale [73,74].

3.3. Immunothérapie par voie orale

L'immunothérapie par voie orale a été principalement étudiée dans les AA au lait, œuf et plus récemment arachide.

Le résultat clinique dans l'AA au lait selon trois études est très satisfaisant, avec une guérison dans un nombre notable de cas [4,75,76], même lorsque le seuil réactogène avant l'essai est bas, de 1 ml de lait [75]. On observe une diminution de taille du prick-test, une augmentation des IgG4 spécifiques, alors que le groupe resté sous éviction voit augmenter la taille du prick-test et le taux d'IgE spécifique et diminuer le seuil réactogène comparativement au premier TPO DA [4] (Tableau 3).

L'immunothérapie orale à l'œuf selon un protocole aboutissant à la quantité usuelle (un œuf soit environ 6,7 g de protéines) aboutit à une alimentation normale au bout de six mois dans 69,4 % des cas (vs 51,4 % de guérison dans le groupe maintenu en éviction) [4]. L'ingestion d'œuf étant conseillée une à deux fois par semaine, une récurrence n'a été notée avec un recul de plusieurs années. En revanche dans une série utilisant une dose de maintenance de 240 mg de protéines d'œuf, et arrêtant la maintenance au bout de deux ans puis réappliquant une éviction stricte pendant trois mois avant le TPO, on observe

une évolution différente : les IgE spécifiques augmentent, et, malgré l'élévation des IgG spécifiques, une récurrence de l'allergie est observée dans deux cas sur quatre [11]. Deux études faisant état de guérison acquise montrent une augmentation de TGF-beta à partir des cellules mononucléées sanguines stimulées par l'œuf [77,78].

L'immunothérapie orale à l'arachide est un traitement prometteur. Trois études publiées confirment l'augmentation du seuil réactogène, au prix de réactions adverses fréquentes mais les réactions sérieuses sont rares [15,16,79]. Au cours de la période d'escalade des doses, le prick-test diminue et les IgE spécifiques augmentent, après six mois de maintenance ou plus le test cutané réaugmente, les IgG4 spécifiques aussi [15,16,79]. L'activation des basophiles est significativement diminuée et le pouvoir bloquant du sérum est objectivé [79]. In vitro, la stimulation des CSM par l'arachide montre une diminution d'IL-2 [79,16], une diminution des cytokines Th2 non objectivée dans l'étude américaine qui observe en revanche une forte production de cytokines pro-inflammatoires (G-CSF, GM-CSF et MIP-1). Une augmentation des Tregs dans un premier temps revient au taux basal au-delà de 12 mois. L'étude des transcrits des gènes des lymphocytes T montre une sous-expression de gènes correspondant à trois voies d'apoptose [79].

L'intérêt de l'association de l'omalizumab à une IT à risque a été documenté pour l'allergie aux pollens et aux hyménoptères [80,81]. La fréquence des réactions syndromiques est significativement diminuée. L'utilisation de l'anti-IgE associé à une IT SL relayée par une ITO a été faite dans cinq cas d'anaphylaxie sévère au lait de vache ou lait de chèvre et un cas d'AA au poisson [74]. Elle a permis de poursuivre l'ITO sans incidents, à des doses supérieures à celles qui avaient antérieurement induit des réactions sérieuses. L'augmentation des IgG4 spécifiques a été obtenue sous ce traitement [74].

4. Conclusions

Le nombre croissant d'études concernant l'ITSL et l'ITO aux aliments avalise un certain nombre de constatations encourageantes : en ce qui concerne le lait et l'œuf, la majorité des enfants traités bénéficie d'une guérison vraie, assurée par la consommation des quantités usuelles (200 ml de lait ou un œuf). Une part connaît une diminution nette du seuil réactogène mettant à l'abri du risque anaphylactique aux allergènes masqués. Lorsqu'il s'agit d'arachide qui n'est pas un aliment de base, il est nécessaire de continuer une maintenance régulière dont la dose et la durée optimales ne sont pas encore évaluables. En effet la diminution graduelle de la sensibilisation n'aboutit pas dans les délais d'observation actuels à son extinction (sauf dans de rares cas dont la sensibilisation était basse avant l'ITO). Il n'est pas encore possible de statuer sur le mécanisme immunologique obtenant l'augmentation du seuil réactogène : soit une accoutumance « desensitization » se traduisant par une diminution de réactivité des cellules-cibles, qui pourrait nécessiter l'apport régulier de l'allergène, soit tolérance vraie qui devrait persister après l'arrêt de la période de maintenance. Celle-ci le plus souvent ne peut être interrompue si la

sensibilisation est encore notable, car un TPO après arrêt de cette maintenance pourrait être positif et relancer l'état de sensibilisation et de risque de réactivité. Dans de rares cas où ce TPO a pu être tenté, il semble que l'on puisse conclure à une tolérance [82].

Cette différenciation entre accoutumance et tolérance pourrait être un faux problème dans la mesure où elles nécessitent de façon univoque l'activation des Tregs. Le résultat final pourrait dépendre de l'intensité de la sensibilisation résiduelle, d'une part et d'autre part, de l'aptitude génétique à induire une activité Tregs dont on sait qu'elle est amoindrie chez l'atopique. L'ITO sous couverture d'omalizumab et l'IT par voie épi cutanée sont de nouvelles possibilités [83,84]. En 2011, des stratégies thérapeutiques de l'allergie alimentaire sont devenues accessibles et se diversifient. Elles modifieront significativement le paysage de l'allergie alimentaire dans les pays anglo-saxons et européens dans la décennie à venir [85,86].

Conflit d'intérêt

L'auteur n'a aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Mullins RJ. Paediatric food allergy trends in a community-based specialist allergy practice, 1995–2006. *Med J Aust* 2007;186:618–21.
- [2] Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1018–9.
- [3] Taylor SL, Baumert JL. Cross-contamination of foods and implications for food allergic patients. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;10:265–70.
- [4] Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, Cuny JM, Frentz 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 milk allergy and 90 children with egg allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39:12–9.
- [5] Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy* 2006;61:370–4.
- [6] Schloss O. A case of allergy to common foods. *Am J Dis Child* 1912;3:341–62.
- [7] Wortmann F. Oral desensitization in children. *Allerg Asthma (Leipzig)* 1965;11:118–23.
- [8] Wuthrich B, Hofer T. Food allergies. III. Therapy: elimination diet, symptomatic drug prophylaxis and specific hyposensitization. *Schweiz Med Wochenschr* 1986;116:1401–10.
- [9] Niggemann B, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy. *Allergy* 2006;61:808–11.
- [10] Meglio P, Giampietro PG, Gianni S, Galli E. Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy – follow-up at 4 yrs and 8 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:412–9.
- [11] Buchanan AD, Green TD, Jones SM, Scurlock AM, Christie L, Althage KA, et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:199–205.
- [12] Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, Ventura A. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:343–7.
- [13] 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;124:292–300 [300 e1–97].
- [14] Clark AT, Islam S, King Y, Deighton J, Anagnostou K, Ewan PW. Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy. *Allergy* 2009;64:1218–20.
- [15] Moneret-Vautrin DA, Petit N, Parisot L, Dumond P, Morisset M, Beaudouin E, Bouillot F, et al. Efficacité et sécurité de protocoles de tolérance orale à l'arachide. *Rev Fr Allergol* 2010;50:434–42.
- [16] 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;126:83–91e1.
- [17] Jones AC, Miles EA, Warner JO, Colwell BM, Bryant TN, Warner JA. Fetal peripheral blood mononuclear cell proliferative responses to mitogenic and allergenic stimuli during gestation. *Paediatric Allergy Immunol* 1996;7:109–16.
- [18] Jones C, Semper A. Immunological priming to allergens via the human fetal gut. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:S240.
- [19] Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development of allergen-specific T cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999;353:196–200.
- [20] Frossard CP, Hauser C, Eigenmann PA. Antigen-specific secretory IgA antibodies in the gut are decreased in a mouse model of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:377–82.
- [21] Berin MC, Li H, Sperber K. Antibody-mediated antigen sampling across intestinal epithelial barriers. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1072:253–61.
- [22] Balfour Santor R. Genetics and environmental interactions shape the intestinal microbiote to promote inflammatory bowel disease versus mucosal homeostasis. *Gastroenterology* 2010;139:1816–81.
- [23] Calder PC, Krauss-Etschmann S, de Jong EC, Dupont C, Frick JS, Frokiaer H, et al. Early nutrition and immunity - progress and perspectives. *Br J Nutr* 2006;96:774–90.
- [24] Akdis M. The cellular orchestra in skin allergy; are differences to lung and nose relevant? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:443–51.
- [25] Zivny JH, Moldoveanu Z, Vu HL, Russell MW, Mestecky J, Elson CO. Mechanisms of immune tolerance to food antigens in humans. *Clin Immunol* 2001;101:158–68.
- [26] Zhang X, Izikson L, Liu L, Weiner HL. Activation of CD25(+)CD4(+) regulatory T cells by oral antigen administration. *J Immunol* 2001;167:4245–53.
- [27] Van Wijk F, Knippels L. Initiating mechanisms of food allergy: oral tolerance versus allergic sensitization. *Biomed Pharmacother* 2007;61:8–20.
- [28] Mittag D, Scholzen A, Varese N, Baxter L, Paukovics G, Harrison LC, et al. The effector T cell response to ryegrass pollen is counterregulated by simultaneous induction of regulatory T cells. *J Immunol* 2010;184:4708–16.
- [29] Shreffler WG, Wanich N, Moloney M, Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:43–52e7.
- [30] Torgerson TR, Linane A, Moes N, Anover S, Mateo V, Rieux-Laucat F, et al. Severe food allergy as a variant of IPEX syndrome caused by a deletion in a noncoding region of the FOXP3 gene. *Gastroenterology* 2007;132:1705–17.
- [31] Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J, Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003;348:977–85.
- [32] Adel-Patient K, Ah-Leung S, Bernard H, Durieux-Alexandre C, Crémion C, Wal JM. Oral sensitization to peanut is highly enhanced by application of peanut extracts to intact skin, but is prevented when CpG and cholera toxin are added. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;143:10–20.
- [33] Dimeloe S, Nanzer A, Ryanna K, Hawrylowicz C. Regulatory T cells, inflammation and the allergic response-The role of glucocorticoids and Vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;120:86–95.
- [34] Mora JR, Iwata M, Von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008;8:685–98.
- [35] Kwon HK, Lee CG, So JS, Chae CS, Hwang JS, Sahoo A, et al. Generation of regulatory dendritic cells and CD4+ Foxp3+ T cells by probiotics administration suppresses immune disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:2159–64.
- [36] Jutel M, Akdis CA. T-cell regulatory mechanisms in specific immunotherapy. *Chem Immunol Allergy* 2008;94:158–77.

- [37] Rolland JM, Gardner LM, O'Hehir RE. Functional regulatory T cells and allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:559–66.
- [38] Liu Z, Yelverton RW, Kraft B, Tanner SB, Olsen NJ, Aune TM. Highly conserved gene expression profiles in humans with allergic rhinitis altered by immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1581–90.
- [39] Karlsson MR, Johansen FE, Kahu H, Macpherson A, Brandtzaeg P. Hypersensitivity and oral tolerance in the absence of a secretory immune system. *Allergy* 2010;65:561–70.
- [40] Heyman M, Desjeux JF. Cytokine-induced alteration of the epithelial barrier to food antigens in disease. *Ann N Y Acad Sci* 2000;915:304–11.
- [41] Arques JL, Regoli M, Bertelli E, Nicoletti C. Persistence of apoptosis-resistant T cell-activating dendritic cells promotes T helper type-2 response and IgE antibody production. *Mol Immunol* 2008;45:2177–86.
- [42] Beyer K, Castro R, Birnbaum A, Benkov K, Pittman N, Sampson HA. Human milk-specific mucosal lymphocytes of the gastrointestinal tract display a TH2 cytokine profile. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:707–13.
- [43] Heyman M, Darmon N, Dupont C, Dugas B, Hirribaren A, Blatan MA, Desjeux JF. Mononuclear cells from infants allergic to cow's milk secrete tumor necrosis factor alpha, altering intestinal function. *Gastroenterology* 1994;106:1514–23.
- [44] Benlounes N, Candali C, Matarazzo P, Dupont C, Heyman M. The time-course of milk antigen induced TNF-alpha secretion differs according to the clinical symptoms in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:863–9.
- [45] Chung HL, Hwang JB, Park JJ, Kim SG. Expression of transforming growth factor beta1, transforming growth factor type I and II receptors, and TNF-alpha in the mucosa of the small intestine in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:150–4.
- [46] Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:149–56.
- [47] Oboki K, Ohno T, Saito H, Nakae S. Th17 and allergy. *Allergol Int* 2008;57:121–34.
- [48] Souwer Y, Szegeedi K, Kapsenberg ML, de Jong EC. IL 17 and IL 22 in atopic allergic disease. *Cur Opin in immunology* 2010;22:821–6.
- [49] Savilahti EM, Karinen S, Salo HM, Klemetti P, Saarinen KM, Klemola T. Combined T regulatory cell and Th2 expression profile identifies children with cow's milk allergy. *Clin Immunol* 2010;136:16–20.
- [50] Wanich N, Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Shreffler WG. Allergen-specific basophil suppression associated with clinical tolerance in patients with milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:789–794.e20.
- [51] Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F, Leung DY. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:256–62.
- [52] Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:744–51.
- [53] Bullock RJ, Barnett D, Howden ME. Immunologic and clinical responses to parenteral immunotherapy in peanut anaphylaxis—a study using IgE and IgG4 immunoblot monitoring. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005;33:250–6.
- [54] Moller C. Effect of pollen immunotherapy on food hypersensitivity in children with birch pollinosis. *Ann Allergy* 1989;62:343–5.
- [55] Hansen KS, Khinchi MS, Skov PS, Bindslev-Jensen C, Poulsen LK, Malling HJ. Food allergy to apple and specific immunotherapy with birch pollen. *Mol Nutr Food Res* 2004;48:441–8.
- [56] Novak N, Gros E, Bieber T, Hallam JP. Human skin and oral mucosal dendritic cells as “good guys” and “bad guys” in allergic immune responses. *Clin Exp Immunol* 2010;161:28–33.
- [57] O'Hehir RE, Gardner LM, de Leon MP, Hales BJ, Biondo M, Douglass JA, et al. House dust mite sublingual immunotherapy: the role for transforming growth factor-beta and functional regulatory T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:936–47.
- [58] Scadding GW, Shamji MH, Jacobson MR, Lee DI, Wilson D, Lima MT, et al. Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3-expressing cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B cells. *Clin Exp Allergy* 2010;40:598–606.
- [59] Nieminen K, Valovirta E, Savolainen J. Clinical outcome and IL-17, IL-23, IL-27 and FOXP3 expression in peripheral blood mononuclear cells of pollen-allergic children during immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:174–84.
- [60] Kinaciyan T, Jahn-Schmid B, Radakovics A, Zwölfer B, Schreiber C, Francis JN, et al. Successful sublingual immunotherapy with birch pollen has limited effects on concomitant food allergy to apple and the immune response to the Bet v 1 homolog Mal d 1. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:937–43.
- [61] Bucher X, Pichler WJ, Dahinden CA, Helbling A. Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut. *Allergy* 2004;59:1272–6.
- [62] Bolhaar ST, Tiemessen MM, Zuidmeer L, van Leeuwen A, Hoffmann-Sommergruber K, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind food challenges. *Clin Exp Allergy* 2004;34:761–9.
- [63] Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1368–73.
- [64] Asero R. How long does the effect of birch pollen injection SIT on apple allergy last? *Allergy* 2003;58:435–8.
- [65] Alonso R, Enrique E, Pineda F, Basagaña M, San Miguel-Moncín MM, Bartra J, et al. An observational study on outgrowing food allergy during non-birch pollen-specific, subcutaneous immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;143:185–9.
- [66] Mascarell L, Lombardi V, Louise A, Saint-Lu N, Chabre H, Moussu H, et al. Oral dendritic cells mediate antigen-specific tolerance by stimulating TH1 and regulatory CD4+ T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:603–609e5.
- [67] Enrique E, Malek T, Pineda F, Palacios R, Bartra J, Tella R, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1073–9.
- [68] Mempel M, Rakoski J, Ring J, Ollert M. Severe anaphylaxis to kiwi fruit: immunologic changes related to successful sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1406–9.
- [69] Pereira C, Bartolomé B, Asturias JA, Ibarrola I, Tavares B, Loureiro G, Machado D, Chieira C. Specific sublingual immunotherapy with peach LTP (Pru p 3). One-year treatment: a case report. *Cases J* 2009;2:6553.
- [70] De Boissieu D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy* 2006;61:1238–9.
- [71] Nucera E, Schiavino D, Buonomo A, Pollastrini E, Altomonte G, Pecora V, et al. Sublingual-oral rush desensitization to mixed cow and sheep milk: a case report. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:219–22.
- [72] Kulis M, Vickery BP, Burks AW. Pioneering immunotherapy for food allergy: clinical outcomes and modulation of the immune response. *Immunol Res* 2010. doi: 10.1007/s12026-010-8183-9.
- [73] 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;52:1662–72.
- [74] Morisset M. Immunothérapie orale aux aliments et anti-IgE. *Alim'Inter* 2009;14:257–60.
- [75] Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1154–60.
- [76] Pajno GB, Caminiti L, Ruggeri P, De Luca R, Vita D, La Rosa M, Passalacqua G. Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:376–81.
- [77] Itoh N, Itagaki Y, Kurihara K. Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: one-year follow-up. *Allergol Int* 2010;59:43–51.

- [78] Vickery BP, Pons L, Kulis M, Steele P, Jones SM, Burks AW. Individualized IgE-based dosing of egg oral immunotherapy and the development of tolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:444–50.
- [79] 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 [300 e1–97].
- [80] Kontou-Fili K, Filis CI. Prolonged high-dose omalizumab is required to control reactions to venom immunotherapy in mastocytosis. *Allergy* 2009;64:1384–5.
- [81] Massanari M, Nelson H, Casale T, Busse W, Kianifard F, Geba GP, Zeldin RK. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:383–9.
- [82] Breslin M, Pons L, Yue X, Kulis M, KJones SM, Vickery BP, et al. Peanut oral immunotherapy confers a long-term tolerance mediated by decreased Th2 cytokines and cytokines generated by regulatory T cells (abstr). *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:AB20.
- [83] Dupont C, Kalach N, Soulaïnes 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;125:1165–7.
- [84] Mondoulet L, Dioszeghy V, Ligouis M, Dhelft V, Dupont C, Benhamou PH. Epicutaneous immunotherapy on intact skin using a new delivery system in a murine model of allergy. *Clin Exp Allergy* 2010;40:659–67.
- [85] Rance F. Novel approaches in treating food allergy using allergens. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2009;64:157–63 [discussion 164–7, 251–7].
- [86] Vickery BP, Burks AW. Immunotherapy in the treatment of food allergy: focus on oral tolerance. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:364–70.