



Immunothérapie orale et allergie alimentaire

Oral immunotherapy and food allergy

M. Morisset

*Médecine interne, immunologie clinique et allergologie, hôpital Central, 29, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny,
54035 Nancy cedex, France*

Résumé

Nous observons ces dernières années, une augmentation importante du nombre d'études cliniques confirmant l'intérêt de l'immunothérapie orale dans le traitement de l'allergie alimentaire. Cet article se propose de faire le point sur ce sujet.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie alimentaire ; Immunothérapie orale ; Induction de tolérance orale

Abstract

The recent increase in the number of clinical trials demonstrates progress in the treatment of food allergies and confirms the value of oral immunotherapy. This article aims to review recent advances in understanding the subject.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Food allergy; Oral immunotherapy; Induction of oral tolerance

L'immunothérapie orale (IO) fait l'objet d'un intérêt croissant en raison de l'augmentation de la prévalence des allergies alimentaires (AA) depuis ces dernières décennies, du faible taux de guérison spontanée des AA les plus sévères et des récentes publications faisant état de protocoles d'induction de tolérance orale menés avec succès.

1. Évolution naturelle des allergies alimentaires

1.1. Allergie aux protéines de lait de vache

L'allergie aux protéines de lait de vache (APLV), qui est la plus précoce, est classiquement la première à guérir. Toutefois, la vitesse d'acquisition de tolérance varie d'un enfant à l'autre et les selon les auteurs. Ainsi, le pourcentage de guérison avant quatre ans varie de 26 à 80 % [1]. Elle est plus lente en cas d'APLV IgE dépendante ou si elle est associée à d'autres AA.

1.2. Allergie à l'œuf

L'allergie à l'œuf guérit en général plus tard. Selon Boyano-Martinez et al. [2], elle persisterait au-delà de cinq ans chez 34 % des enfants. Les estimations récentes de Savage et al. (États-Unis) [3] sont toutefois moins optimistes : établie sur la base d'un test de réintroduction oral (TPO) négatif (consommation d'un œuf dur), la guérison est confirmée chez 4 % des enfants à quatre ans, 26 % à huit ans, 48 % à 12 ans et 68 % à 16 ans. Si les IgE à l'œuf sont supérieures à 70 KU/l, les chances de guérison sont nulles. Lorsque les IgE anti-ovomucoïde dépassent 11 KU/l, le risque de réaction à l'ingestion d'œuf cru ou cuit est garanti [4].

1.3. Allergie au soja

L'allergie au soja, lorsqu'elle démarre chez le nourrisson, guérirait le plus souvent avant l'âge scolaire (67 % de guérison spontanée selon Sampson et Scanlon à deux ans) [5]. Toutefois, une étude plus récente a montré qu'à quatre ans, l'allergie

Adresse e-mail : m.morisset@chu-nancy.fr.

persistait dans 75 % des cas et au-delà de dix ans, dans 31 %. Les auteurs ont de plus exclu de l'estimation, les allergies installées tardivement [6].

1.4. Allergie au blé

La guérison de l'allergie au blé s'installerait rapidement selon Lack (80 % de guérison à cinq ans) [7]. Kotaniemi-Syrjänen et al. estiment toutefois qu'elle serait plus lente. Les enfants guéris à quatre, dix et 16 ans représentent respectivement 59 %, 84 % et 96 % de l'échantillon. La sensibilisation à la gliadine est un marqueur d'allergie persistante [8]. Ces données finlandaises sont en accord avec celle de l'équipe de Wood, la majorité guérit à l'adolescence (65 % à 12 ans) [9]. Il n'y a pas de données sur l'évolution de l'AA au blé et au soja lorsqu'elle s'installe à l'âge adulte. On ne doit pas évaluer les chances de guérison naturelle à partir des données chez l'enfant, car la présentation clinique et les allergènes en cause peuvent être bien distincts.

1.5. Allergie à l'arachide

Le pourcentage de guérison naturelle est estimé entre 10 à 20 % [10,11]. Les chances de guérison sont peut-être surestimées car peu de sujets considérés allergiques ont bénéficié d'un TPO avant inclusion.

1.6. Allergie aux fruits à coques

Le pourcentage d'individus guérissant spontanément se rapproche de celui de l'arachide, avec 9 % de guérison selon Fleischer et al. [12].

1.7. Autres aliments

L'allergie au sésame ne guérirait spontanément que chez 20 % des individus au-delà de sept ans, tandis que l'allergie au poisson et aux crustacés persiste le plus souvent à l'âge adulte [7].

2. Intérêt de proposer une alternative thérapeutique à l'éviction

La prise en charge habituelle des AA consiste à poursuivre l'éviction. La réintroduction des aliments les plus importants sur le plan nutritionnel, comme le lait de vache, est tentée au bout de quelques mois ou années, sous réserve que la valeur des *prick-tests* et/ou IgE spécifiques, ne dépasse pas le seuil des VPP (lorsqu'il existe) [13]. En cas d'APLV, tant que dure l'éviction, les enfants bénéficient de formules infantiles coûteuses. L'éviction des aliments, en particulier des aliments de base comme le lait de vache, l'œuf ou le blé, est contraignante au quotidien, a fortiori si le sujet souffre d'AA multiples. Des régimes d'éviction prolongés, en particulier dans l'APLV, lorsque les substituts sont quantitativement ou qualitativement insuffisants, peuvent induire des carences. On observe de plus, une altération de la qualité de vie, du fait des frustrations du régime mais aussi par crainte d'une réaction

létale [14]. Malgré toutes les précautions parentales et un étiquetage plus précis des aliments, le risque d'exposition accidentelle aux allergènes n'est pas exclu. L'expression de l'AA évolue au cours du temps. Des accidents sévères ont été rapportés après éviction prolongée alors que le régime avait été prescrit au départ pour des symptômes mineurs [15]. L'éviction n'est pas une solution thérapeutique acceptable « à vie » et elle a d'importantes limites. Elle ne permet pas l'installation de la tolérance naturelle. Alors que chez certains individus, la réactivité à l'aliment semble s'épuiser au cours du temps, chez d'autres, au contraire, on observe un phénomène de « sursensibilisation » avec augmentation de la sensibilisation et de la réactivité clinique [16].

3. Historique des protocoles d'immunothérapie spécifique

Ces éléments ajoutés à une guérison de plus en plus tardive et quasi nulle pour les patients les plus réactifs, incitent à développer des stratégies thérapeutiques autres qu'une prévention secondaire basée sur l'éviction. La partie concernant de l'immunothérapie non spécifique basée sur l'apport de pré- ou probiotiques, à base d'herbes chinoises [17] ou d'injection d'anti-IgE [18] ne sera pas développée. Si Leung et al. ont montré que le traitement par TNX-901 élevait seuil de réactivité, il n'y a pas eu de tentative de désensibilisation à l'arachide associée. Les effets bénéfiques de ce traitement couteux, disparaissent à l'arrêt du TNX-901 administré en perfusion. Une tentative de désensibilisation orale à l'arachide couplée à l'administration d'anti-IgE a été publiée [19]. L'immunothérapie spécifique sous-cutanée a été pratiquée pour la première fois en 1930 par Freeman [20] chez un sujet allergique au poisson avec relais par une huile de poisson puis consommation progressive de poisson. Bien que pour l'arachide, elle induise une augmentation significative des seuils de réactivité, les protocoles ont été prématurément interrompus en raison d'accidents sévères lors des injections [21]. Après les premières tentatives de Schofield avec l'œuf, en 1908 [22], quelques IO isolées au lait de vache ont été publiées dans les années 1980 [23–25]. Il faudra attendre 2007 pour que de plus grandes séries avec groupe témoin, le soient [16,26–29].

4. Principes de l'immunothérapie orale

Une fois le diagnostic d'AA confirmé et l'estimation du seuil de réactivité établie, l'immunothérapie orale [30] ou induction de tolérance orale (SOTI) [31] est menée en deux temps : une phase d'induction avec augmentation progressive des doses d'aliments jusqu'à ce que la dose optimale soit atteinte (ex : 150 à 200 mL de lait, un œuf. . .) puis une phase de maintenance avec consommation quotidienne de l'aliment pour maintenir l'état de tolérance. Les protocoles publiés se distinguent surtout par la durée de la phase d'induction qui varie de quelques mois à quelques heures (*Rush*) [31]. On observe également différentes modalités de préparation de l'aliment qui influent sur la tolérance. La cuisson de l'aliment (lait, œuf) y contribue considérablement [32]. À ce jour, aucune étude clinique d'IO

spécifique, n'a étudié l'intérêt d'y associer un apport en pré ou probiotiques. L'absence de maturité (nourrisson et nouveau-né) et les modifications de perméabilité de la barrière intestinale au cours de gastroentérite, au cours d'un effort physique [33] ou bien après prise d'AINS, sont des facteurs importants de rupture de tolérance et de risque d'incidents au cours de protocole de réintroduction. La tolérance est un état instable qui n'est le plus souvent maintenu que grâce à l'ingestion quotidienne de l'aliment en cause. Des ruptures de tolérance sont fréquemment observées après une interruption de quelques semaines : cette rupture est observée chez deux sujets sur trois désensibilisés à l'œuf, selon Buchanan et al. au bout de trois à quatre mois [34] et chez 25 % des patients traités avec succès pour une allergie à l'œuf ou lait, après deux mois d'interruption [26].

5. Résultats des protocoles d'immunothérapie spécifique orale actuels

5.1. Immunothérapie orale et allergie aux protéines de lait de vache

Ce sujet a fait l'objet par l'auteur, d'une mise au point récente dans cette revue [1]. Une guérison complète après protocole d'IO au lait de vache est rapportée dans 36 % à 88,9 % des cas selon les auteurs et selon la gravité des allergies incluses au départ (Longo et al. JACI 2008). Une tolérance partielle, mais protégeant le patient contre des réactions à des ingestions accidentelles, est observée dans 85 à 90 % des cas [1]. Les protocoles d'immunothérapie orale au lait semblent accélérer la guérison [16]. La voie orale succède parfois à une immunothérapie spécifique menée par voie sublinguale au départ [35].

5.2. Immunothérapie orale à l'œuf

Les publications sur l'immunothérapie orale à l'œuf sont moins nombreuses. Ce sujet fera l'objet d'une mise au point rédigée par D. de Boissieu, dans cette revue.

L'équipe de Burks a publié les premiers résultats d'une IO à l'œuf cru, avec une première série de sept puis 20 patients [34,36]. L'IO débute par un rush à l'hôpital avec administration de doses croissantes jusqu'à 200 mg de protéines d'œuf. Le rush est suivi d'une build-up phase à domicile. Les paliers sont franchis tous les 15 jours, sous surveillance médicale, l'objectif étant d'atteindre une consommation quotidienne de 300 mg de protéines d'œuf (phase de maintien). Le but sera atteint dans 75 % des cas.

Des auteurs japonais ont également publié les premiers résultats d'une IO accélérée chez 6 sujets avec ingestion croissante toutes les 30 mn, d'œuf cru au départ jusqu'à 1 g puis relai avec de l'œuf cuit [37]. Au terme d'une hospitalisation de neuf à 18 jours, le patient parvient à consommer 60 g d'œuf cuit. Des réactions ont été observées chez tous les patients mais n'ont jamais nécessité l'usage d'adrénaline. Si l'œuf est cuit, la fréquence et l'intensité des réactions au cours de l'IO est sensiblement diminuée [16].

5.3. Allergie à l'arachide

Les premières observations d'induction de tolérance orale ont été publiées en 2006 [38,39] et depuis 2009, les premiers résultats d'IO spécifique à partir de séries [40–44].

L'équipe de Cambridge [40] a mené une étude monocentrique prospective en ouvert. La 1^{re} dose « thérapeutique » dépend de la dose cumulée réactive (DCR) au 1^{er} TPO et de la sévérité des réactions. Chaque palier est franchi sous surveillance médicale puis la même dose est administrée quotidiennement à domicile. Les doses sont doublées toutes les deux semaines (palier) pour atteindre 800 mg de protéines d'arachide par jour. Un deuxième TPO est pratiqué au terme de la phase d'escalade, auquel succède une phase de maintenance avec ingestion quotidienne de 2,5 mL de beurre de cacahuète ou cinq cacahuètes. L'étude a été menée chez quatre sujets ayant un DCR comprise entre 5 et 50 mg de protéines d'arachide. Le protocole a été mené avec succès : trois sujets sur quatre ont présenté des réactions pendant la phase d'escalade mais aucune réaction sévère nécessitant l'arrêt. Le deuxième TPO, trois mois plus tard, montre que la dose atteinte est 48 à 478 fois plus élevée que la DCR du départ.

Burks et ses collaborateurs [41] ont mené une étude monocentrique prospective en ouvert. Le choc anaphylactique, l'asthme sévère ou non contrôlé, ont été exclus. Le protocole comporte trois phases. La phase 1 consiste en l'introduction toutes les 30 minutes de doses croissantes, jusqu'à une dose cumulée (DC) de 99 mg de protéines d'arachide. La dernière dose non réactive est choisie pour démarrer l'IO à domicile (Phase 2). Cette phase est plus lente (buildup) et en l'absence de réaction, la dose augmente de 25 mg toutes les deux semaines jusqu'à 300 mg de protéines d'arachide par jour (environ une cacahuète). Chaque palier est franchi sous contrôle médical. La phase 3 (maintenance) consiste en l'ingestion à domicile de l'équivalent d'une cacahuète par jour. Au final, 20 enfants ont suivi le protocole jusqu'au bout avec le timing prévu. Trois étaient encore en phase 2 au moment de la rédaction de l'article. Durant la deuxième phase, de l'asthme est rapporté après 1,7 % des doses ingérées. Aucune réaction sévère et administration d'adrénaline n'est rapportée. Durant la phase de maintenance à domicile, des réactions sont rapportées pour 3,5 % des doses ingérées. L'adrénaline a été injectée après 0,02 % des doses administrées. Une seule réaction anaphylactique certaine de grade II est signalée et le protocole a été poursuivi après diminution transitoire des doses. Un seul sujet sur 28, a dû interrompre le protocole en raison d'une œsophagite à éosinophile régressant après éviction.

Une étude multicentrique prospective a également été menée en ouvert [42]. La méthodologie de l'étude est la même que celle publiée par Hoffman et al. [41] hormis le fait que la phase 3 est suivie d'un TPO. Sur 39 sujets ayant achevé la 1^{re} phase, dix (25 %) ont abandonné ou ont été secondairement exclus. Quatre ont été écartés du fait de réactions itératives ne répondant pas aux traitements habituels ou malgré une diminution des doses d'arachide. Au cours de la phase 2, des réactions ont été observées pour 46 % des doses administrées dont de l'asthme (1,2 % doses). L'adrénaline a

été administrée dans deux cas. Lors du TPO ouvert à la fin de l'étude : 27/29 (93 %) ont franchi la DC de 3,9 g -environ 13 cacahuètes- sans réaction ou avec des réactions mineures. Deux sujets ont réagi à 2,1 g (environ sept cacahuètes) (succès partiel).

L'équipe berlinoise [43] montre l'échec de l'IO accélérée. Les auteurs ont sélectionné 23 allergies à l'arachide. L'immunothérapie débute au 1/100 DCR avec ascension des doses deux à quatre fois par jour. Les patients sont hospitalisés au maximum pendant sept jours. A la sortie, ceux n'ont pas franchi 500 mg d'arachide grillée, sont revus pour passer des paliers en hospitalisation toutes les deux à quatre semaines (long term building-up protocol) jusqu'à ce qu'ils puissent consommer cette dose (phase de maintenance). L'étude montre qu'une phase de consolidation a été nécessaire chez la majorité des patients, d'une durée moyenne de sept mois. Après une période de maintenance de deux mois, la consommation d'arachide est stoppée chez tous les patients. Après seulement 15 jours d'interruption, un nouveau TPO objective chez 43 % des patients, les prémices d'une rupture de tolérance avec diminution de la DCR. Parallèlement, on note une ascension de la taille des prick-tests et une diminution des IgG4 spécifiques !

Dans l'étude de Moneret-Vautrin et al. [44], l'augmentation des doses est très progressive, offrant l'avantage de ne pas hospitaliser les patients lors des paliers. De ce fait, l'étude est moins contraignante et moins coûteuse, sans pour autant compromettre la sécurité des patients, à condition que les recommandations de bonne pratique soient respectées (Section 6).

Les cinq séries précédemment publiées montrent que le principe de l'IO à l'arachide, à condition qu'elle soit menée très progressivement et sur une longue durée, est une alternative thérapeutique valable au prix d'un risque allergique acceptable. Les études avec groupes témoins doivent être développées.

5.4. Autres allergies alimentaires

5.4.1. Allergie aux fruits à coque

Jusqu'à ce jour, seule une équipe espagnole a publié les résultats d'une immunothérapie par voie sublinguale chez des sujets allergiques à la noisette [45]. Aucun auteur ne rapporte jusqu'à ce jour son expérience de l'immunothérapie orale avec des fruits à coque hormis chez la souris [46].

5.4.2. Allergie au blé

C'est surtout l'équipe de Patriarca qui a publié à ce sujet [47]. Il s'agit le plus souvent de publications de cas isolés. L'introduction de blé sous forme de pâtes de blé dur est intéressante car cette forme est souvent mieux tolérée que la farine de blé crue, les pâtes sont appréciées des enfants et les doses sont faciles à mesurer (ex : introduction d'un spaghetti par jour puis un spaghetti et demi etc).

5.4.3. Allergie au poisson

Les sujets allergiques à la parvalbumine du poisson tolèrent en général le thon cuit en boîte. Si la consommation

de poissons cartilagineux (saumonette, raie...) est bien supportée, il est souvent plus difficile d'introduire un poisson à arêtes. La comparaison des prick-in-prick tests à divers poissons éclaire le choix. Il faut aussi tenir compte de la facilité de préparation (ex poisson en boîte) et surtout du désir de l'enfant de consommer quotidiennement du poisson puis au moins deux fois par semaine, car le défaut de compliance est souvent la première cause d'échec ! Patriarca propose une réintroduction de morue bouillie avec une escalade des doses sur cinq mois [48] en débutant avec une dose de 0,00003 mg. Le protocole a été mené avec succès dans huit cas sur 11.

5.4.4. Allergie aux fruits et légumes

Des observations isolées d'immunothérapie orale ont été publiées par la même équipe, à propos de sujets allergiques à la tomate et la pomme [49,50]. Un sujet a bénéficié d'une immunothérapie accélérée lui permettant de consommer une DC de 150 g de tomate dès le 6ème jour, sous anti-H1 et antileucotriènes. Deux sujets ont mené une immunothérapie à la pomme, en débutant avec 1 goutte d'un mélange de quatre variétés (Stark, Golden, Fuji, Smith) dans 100 mL d'eau. Au bout de six mois, ils toléraient l'ingestion de 200 g par jour d'apple mix shake.

6. Précautions à prendre en cas d'immunothérapie

Fort de son expérience, l'équipe de Burks [51] a livré son analyse des réactions cliniques survenant à domicile lors de la réintroduction de l'arachide et des circonstances qui ont contribué à abaisser le seuil de tolérance : les infections intercurrentes, l'exercice physique après la prise d'arachide et le jeun favorisent les ruptures de tolérance et la stabilité de l'asthme est fondamentale. Les recommandations sont les suivantes :

- stopper la prise d'arachide en cas de fièvre ou infection intercurrente des voies aériennes ou de gastroentérite ;
- en cas d'interruption temporaire de l'arachide comprise entre trois et cinq jours, reprendre la dose à l'hôpital. Au-delà de ce délai, reprendre l'IO au départ ou à dose beaucoup plus faible ;
- contrôle régulier des voies aériennes, du débit expiratoire de pointe et de l'EFR ;
- contrôle optimal de la rhinite et asthme (ne pas hésiter à prescrire un traitement de fond) ;
- prendre la dose au cours du goûter ou repas et ne pas pratiquer d'effort dans les 2 heures suivantes ;
- vigilance particulière en période menstruelle, chez les filles.

Dans l'étude pilote de Moneret-Vautrin et al. [44], le délai recommandé entre l'effort et l'ingestion d'arachide est de 3 heures et la prise d'arachide se déroule sous contrôle parental au goûter ou au début du repas du soir. L'arachide est mélangée dans un yaourt, une compote, un entremet ou une purée, ce qui réduit le risque de dégoût, de syndrome oral ou de manifestation digestive.

7. Phénomènes immunologiques observés au cours de l'immunothérapie orale

Une diminution progressive du diamètre des *prick-tests* et du taux des IgE spécifiques est classiquement observée quelques mois après le début de l'IO au lait, à l'œuf ou à l'arachide [1,32,37,42,48,52]. Toutefois les premiers mois ou semaines, ce phénomène parfois précédé d'une augmentation transitoire de la valeur du *prick-test* et/ou des IgE [44]. L'augmentation des IgG4 spécifiques est plus fiable et souvent plus précoce [28,42].

7.1. Marqueurs d'activation cellulaire

Jones et al. ont également étudié l'évolution des tests d'activation des basophiles (TAB) en présence arachide. Dès le quatrième mois, on observe une réduction significative du pourcentage de basophiles CD63+. La modification du profil lymphocytaire témoigne aussi des modifications du système immunitaire contemporaine de l'installation d'une tolérance clinique. Jones et al. [42] relatent à partir de six mois, parallèlement à une diminution significative de la taille des *prick-tests* et une augmentation des IgG4 spécifiques, une modification du profil du surnageant des cultures lymphocytaires, en présence d'arachide, avec synthèse accrue d'IL-10, IL-5, IFN- γ et TNF α . Ces auteurs montrent l'apparition de lymphocytes T CD4+ CD25+ Foxp3+ au cours des 12 premiers mois puis cette population tend à diminuer progressivement, parallèlement à une légère inflexion des IgG4, sans qu'on puisse expliquer clairement ce phénomène. Blümchen et al. ont observé au cours de l'IO à l'arachide, une diminution significative de la synthèse d'IL5, IL4 et IL2 dans le surnageant des cultures lymphocytaires, toutefois, le switch Th2 $\rightarrow$ Th1 ne semble pas opérationnel car il n'y a pas de rebond de synthèse d'IL10, TGF β ou TNF α [43]. Itoh et al., observent a contrario, une augmentation de la production d'IL10 et TGF β , six mois après le début d'une IO accélérée à l'œuf [37]. Mori et al. ont surveillé aussi l'apparition de lymphocytes T reg. au cours d'une IO chez des sujets atteints d'APLV sévère [53]. Contrairement à ce qui était attendu, au bout de six mois, bien que ces sujets soient amenés à tolérer 50 mL de lait par jour, les auteurs n'observent pas d'augmentation significative des lymphocytes T CD4+ CD25+ Foxp3+. (Ndl : Ce contrôle est peut-être trop prématuré et la quantité de lait ingérée insuffisante pour entraîner une délétion des clones lymphocytaires réactifs. Un contrôle à distance après avoir atteint une consommation de lait en quantité « normale », chez ces mêmes individus, permettrait de répondre à cette remarque).

8. Conclusions

Les protocoles d'induction de tolérance ou immunothérapie sont « attendus » depuis des années par un nombre considérable de familles. La gravité des symptômes, l'altération de la qualité de vie, le risque de récurrence et le faible pourcentage de guérison spontanée poussent toutes les équipes à développer cette thérapeutique.

Ces protocoles même en cas de succès partiel, permettent de protéger le patient, à terme, contre la survenue d'accidents potentiellement graves liés à une ingestion accidentelle de traces, pour les cas les plus sévères. À l'instar de Kurihara, [54] nous ne sommes pas convaincus que l'immunothérapie en rush, soit toujours bénéfique. Cela a notamment été montré pour l'arachide, par Blümchen et al. [43]. L'IO accélérée dans le cas d'allergie au lait sévère, se pratique au prix d'un risque anaphylactique non acceptable [27]. Certes, lorsque la voie orale succède à la voie sublinguale ou que la consommation de lait pasteurisé succède à la consommation de lait bouilli, il faut attendre parfois plus d'un an avant d'obtenir une consommation de lait normale, mais le gain de temps chez ces sujets qui n'ont quasiment aucune chance de guérir au-delà de dix ans, est négligeable et l'introduction se déroule sans réaction majeure qui pourrait à terme, décrédibiliser ces nouveaux traitements. De plus, une réintroduction très progressive, dispense de nombreuses hospitalisations et diminue ainsi le coût du traitement, l'absentéisme scolaire et professionnel. La limite de l'IO est surtout la nécessité de poursuivre une ingestion quotidienne pour maintenir la tolérance... Culturellement pour l'œuf, le lait ou le gluten, elle impose peu de contrainte, en revanche, le traitement est beaucoup plus astreignant pour l'arachide et a fortiori le poisson ou les fruits de mer. Que vont devenir les enfants ayant débuté une IO à l'arachide dans dix ou 20 ans ? Seront-ils toujours compliants ? Pourront-ils faire des écarts sans conséquences ? Nous avons appris que combiner l'IO à un traitement par anti-IgE ou IFN γ [55] n'aide pas à maintenir de la tolérance. L'ajout d'adjuvants et le développement d'allergènes modifiés dans les années à venir, permettra peut-être de résoudre ce problème.

Conflit d'intérêt

Pas de conflit d'intérêt.

Références

- [1] Morisset M. Induction de tolérance au lait de vache. *Rev Fr Allergol* 2010;507:563–7.
- [2] Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, DiazPena JM, Martin-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;110:304–9.
- [3] Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1413–7.
- [4] Ando H, Moverare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, et al. Utility of ovomucoid specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:583–8.
- [5] Sampson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 1989;115:23–7.
- [6] Savage JH, Kaeding AJ, Matsui EC, Wood RA. The natural history of soy allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:683–6.
- [7] Lack G. Clinical practice. Food allergy. *N Engl J Med* 2008;359:1252–60.
- [8] Kotaniemi-Syrjänen A, Palosuo K, Jartti T, Kuitunen M, et al. The prognosis of wheat hypersensitivity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:e421–8.
- [9] Keet CA, Matsui EC, Dhillon G, Lenehan P, Paterakis M, Wood RA. The natural history of wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102(5):410–5.

- [10] Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, et al. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(2):367-74.
- [11] Rangaraj S, Ramanathan V, Tuthill DP, Spear E, et al. General paediatricians and the case of resolving peanut allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(5):449-53.
- [12] Fleischer DM, Conover-Walker MK, Matsui EC, Wood RA. The natural history of tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(6):1506-8.
- [13] García JM, Gamboa P, De La Calle A, Hernández MD, et al. Guidelines on the clinical usefulness of determination of specific immunoglobulin E to foods. *J Clin Immunol Investig Allergol* 2010;20(3):185-94.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guénard L, Cuny JM, 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;391:12-9.
- [17] Srivastava KD, Qu C, Zhang T, Goldfarb J, Sampson HA, Li XM. Food allergy herbal formula-2 silences peanut-induced anaphylaxis for a prolonged posttreatment period via IFN-gamma-producing CD8+ T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(2):443-51.
- [18] Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, Burks Jr AW, et al. Avon longitudinal study of parents and children study team. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003;348(11):986-93.
- [19] Riffelmann F. Anti-IgE therapie (off-label-use) bei schwerer erdnussallergie mit rezidivierender anaphylaxie. *Pneumologie* 2008;62(6):337-9.
- [20] Freeman J. Rush inoculation with a special reference to hay fever treatment. *Lancet* 1930;i:744-7.
- [21] Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F, Leung DY. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90(2):256-62.
- [22] Schofield AT. A case of egg poisoning. *Lancet* 1908;171.
- [23] Patriarca C, Romano A, Venuti A, Schiavino D, et al. Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to food. *Allergol Immunopathol* 1984;12(4):275-81.
- [24] Wuthrich B. Oral desensitization with cow's milk in cow's milk allergy. *Monogr Allergy* 1996;32:236-40.
- [25] Bauer A, Ekanayake Mudiyansele S, Wigger-Alberti W, Elsner P. Oral rush desensitization to milk. *Allergy* 1999;54(8):894-5.
- [26] Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, et al. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007;62(11):1261-9.
- [27] Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, 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.
- [28] Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(6):1154-60.
- [29] Caminiti L, Passalacqua G, Barberi S, Vita D, et al. A new protocol for specific oral tolerance induction in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy Asthma Proc* 2009;30(4):443-8.
- [30] Beyer K, Wahn U. Oral immunotherapy for food allergy in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8(6):553-6.
- [31] Niggemann B, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy. *Allergy* 2006;61(7):808-11.
- [32] Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(2):342-7.
- [33] Calvani M, Sopo S. Exercise-induced anaphylaxis caused by wheat during specific oral tolerance induction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98(1):98-9.
- [34] Buchanan AD, Green TD, Jones SM, Scurlock AM, et al. Christie Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(1):199-205.
- [35] Nucera E, Schiavino D, Buonomo A, Pollastrini E, et al. Sublingual-oral rush desensitization to mixed cow and sheep milk: a case report. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(3):219-22.
- [36] 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.
- [37] 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(1):43-51.
- [38] Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, De Pasquale T, et al. Oral rush desensitization in peanut allergy: a case report. *Dig Dis Sci* 2006;51(3):471-3.
- [39] Mansfield L. Successful oral desensitization for systemic peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97(2):266-7.
- [40] Clark AT, Islam S, King Y, Deighton J, et al. Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy. *Allergy* 2009;64(8):1218-20.
- [41] Hofmann AM, Scurlock AM, Jones SM, Palmer KP, et al. Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(2):286-91.
- [42] Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(2):292-300.
- [43] Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, Dobberstein K, et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(1):83-91.
- [44] Moneret-Vautrin DA, Petit N, Parisot L, Dumond P, et al. Efficacité et sécurité des protocoles de tolérance à l'arachide (immunothérapie orale). Étude pilote sur 51 patients. *Rev Fr Allergol* 2010;50(5):434-42.
- [45] Enrique E, Malek T, Pineda F, Palacios R, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a follow-up study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(3):283-4.
- [46] Kulis M, Li Y, Lane H, Pons L, Burks W. Single-tree nut immunotherapy attenuates allergic reactions in mice with hypersensitivity to multiple tree nuts. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(1):81-8.
- [47] Nucera E, Pollastrini E, De Pasquale T, Buonomo A, et al. New protocol for desensitization to wheat. *Allergy in a single case. Dig Dis Sci* 2005;50(9):1708-9.
- [48] Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:459-65.
- [49] Nucera E, Schiavino D, Buonomo A, Roncallo C, et al. Oral rush desensitization with tomato: a case report. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16(3):214-7.
- [50] 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.
- [51] Varshney P, Steele PH, Vickery BP, Bird JA, et al. Adverse reactions during peanut oral immunotherapy home dosing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(6):1351-2.
- [52] 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(6):444-50.
- [53] Mori F, Bianchi L, Pucci N, Azzari C, et al. CD4+ CD25+ Foxp3+ T regulatory cells are not involved in oral desensitization. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23(1):359-61.
- [54] Kurihara K. Immunotherapy for food allergy. *Allergol Int* 2010;59:9-14.
- [55] Lee JH, Noh G, Noh J, Lee S, et al. Clinical characteristics of oral tolerance induction of IgE-mediated and non-IgE-mediated food allergy using interferon gamma. *Allergy Asthma Proc* 2010;31(4):39-47.