



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 (2010) xxx-xxx

Article original

Efficacité et sécurité des protocoles de tolérance à l'arachide (immunothérapie orale). Étude pilote sur 51 patients

Efficiency and safety of oral immunotherapy protocols in peanut allergy. Pilot study on 51 patients.

D.-A. Moneret-Vautrin^{a,*}, N. Petit^b, L. Parisot^a, P. Dumont^a, M. Morisset^a,
E. Beaudouin^c, F. Bouillot^d, F. Codreanu^e, J.-M. Cuny^f, J. Flabbee^a, P. Frentz^g,
R. Hatahet^a, V. Cordebar^a, J.-M. Renaudin^c, A. Croizier^a, L. Aubert^a,
G. Kanny^a, S. Jacquet^h, B. Bihain^h

^a Service de médecine interne, immunologie clinique et allergologie, CHU de Nancy,
29, avenue de Lattre-de-Tassigny, 54035 Nancy, France

^b Service de pneumologie, centre hospitalier, 2, rue Anthouard, 55100 Verdun, France

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

^d Cabinet médical, 4, rue Parmentier, 54270 Essey-les-Nancy, France

^e Service de pédiatrie, centre hospitalier de Luxembourg, 4, rue Nicolas-Ernest-Barblé, 1210 Luxembourg, France

^f Service de pédiatrie, centre hospitalier, 1, rue Georges-Lang, 88200 Remiremont, France

^g Service de pédiatrie, hôpital Bel-Air, rue du Friscaty, 57100 Thionville, France

^h Laboratoire Gencis, 15, rue du Bois-de-La-Champelle, 54500 Vandœuvre-Lès-Nancy, France

Reçu le 28 mars 2010 ; accepté le 10 avril 2010

Résumé

La persistance et la sévérité de l'allergie à l'arachide motivent un essai thérapeutique par protocoles de tolérance orale. Cette étude-pilote a pour but d'évaluer la faisabilité, les facteurs de risque et l'efficacité de protocoles menés à domicile.

Méthodes. – Cinquante et un sujets de 2 à 20 ans, avec allergie persistante établie par Test de provocation oral en double aveugle (TPODA), sont inclus. Les doses de poudre de cacahuète grillée sont pesées en milieu hospitalier. La période d'escalade des doses, de 17 semaines (groupe 1 : 19 sujets) ou 34 semaines (groupe 2 : 32 sujets) est fixée selon la sévérité de l'allergie et du seuil réactogène (de 215 mg à 7110 mg). La dose terminale est de 12 grammes par semaine en prises quotidiennes. Les contrôles à intervalles fixes incluent un prick-test et le dosage d'IgE spécifiques à l'arachide. Les réactions indésirables (RI) sont étudiées, et leurs facteurs de risque identifiés.

Résultats. – Quarante-huit sujets complètent la période d'escalade. Sa durée est allongée dans deux cas. Dix-huit sont revus au bout de six mois de maintenance. L'efficacité globale est de 92,1 %. Les prick-tests décroissent et les IgE spécifiques s'élèvent en fin de doses croissantes. Au bout de six mois de maintenance, on observe une évolution inverse. Les réactions indésirables surviennent dans les deux périodes, et concernent 36,8 % des patients du groupe 1, 53,1 % des patients du groupe 2 (0,26 % et 0,48 % des prises, respectivement). La relation des réactions indésirables avec un seuil réactogène plus bas du TPO DA établie : 763 ± 363 mg versus 1988 ± 1995 ($p < 0,05$). Les RI sont bénignes : 84 %, sérieuses : 16 % des cas. Des facteurs de risque sont la prise d'aspirine, l'exposition solaire et l'effort, une gastro-entérite virale ou une pollinose, une interruption des prises quotidiennes, l'administration en decubitus. Ils ne caractérisent que 12 % des RI.

Conclusions. – L'efficacité des protocoles de tolérance à l'arachide autorise à poursuivre l'étude sous un monitoring hospitalier régulier. La durée de la période de maintenance, et la dose optimale nécessiteront d'être précisées par le profil immunologique des IgE et IgG4 spécifiques aux allergènes majeurs recombinants d'arachide.

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Allergie à l'arachide ; Protocole de tolérance orale ; Efficacité-sécurité ; Facteurs de risques, Tests cutanés IgE spécifiques

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : s.barrat@chu-nancy.fr (D.A. Moneret-Vautrin).

Abstract

Background. – Peanut allergy (PA) is persistent and severe, so that therapeutical trials using oral immunotherapy (OIT) are in the spotlight. The primary objective of this pilot study conducted from 2007 to 2009 is the evaluation of the efficiency and the safety of this procedure.

Methods. – Fifty-one subjects aged 2 to 20 years with persistent PA documented by DBPCFC are enrolled. Doses of roasted peanut powder are weighted in the hospital. The duration of the escalation phase is 17 or 34 weeks according to the severity of PA and the threshold of reactivity. The final dose is 12 grams per week. Controls at specified times are carried out by prick-test and specific IgE to peanut. Adverse reactions (AR) are studied and risk factors are searched out.

Results. – Forty-eight subjects completed the escalation phase. The duration was extended in two cases. 18 patients have been controlled after six months of the maintenance phase. The global efficiency is estimated at 92.1%. A decrease of prick-tests and an increase of specific IgEs are observed at the end of the escalation phase and evolve conversely six months later. AR occur during both phases, benign in 84% of cases, serious in 16%. They characterize 36.8% patients of group 1, 53.1% of patients in group 2 (0.26% and 0.48% of doses respectively). The relationship of RI with a lower basal threshold is confirmed: 763 ± 363 mg versus 1988 ± 1995 mg ($p < 0.05$). Risk factors are aspirin, exercise sunbathe, viral gastroenteritis, pollinosis, discontinuation of daily doses, intake in decubitus. Eighty-eight percent of RI remain still unpredictable.

Conclusions. – These results show a benefit of OIT and lead to propose further trials. The duration of the daily dose maintenance and the optimal dose have to be monitored by the immunological profile of IgEs and IgG4s to recombinant peanut major allergens.

© 2010 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Peanut allergy; Oral immunotherapy; Efficiency-safety; Risk factors, Skin test Specific IgE

1. Introduction

L'allergie alimentaire à l'arachide est dominée par sa sévérité et sa fréquente persistance [1–4]. Le taux de guérison naturel est inférieur à 20 % [5–7]. Les caractéristiques de l'allergie à l'arachide altèrent sérieusement la qualité de vie des familles. Les problèmes s'accroissent à l'adolescence, car le risque anaphylactique augmente [8,9]. L'éviction stricte d'arachide, si elle permet d'espérer l'absence d'accidents n'est en rien assimilable à une thérapeutique, et la conception actuelle est au contraire que l'éviction s'oppose à l'installation d'une tolérance. On constate du reste l'apparition de réactions accidentelles sous éviction prolongée [7,10,11]. C'est pourquoi, on s'oriente vers des protocoles thérapeutiques visant à installer une tolérance orale, à la lumière de l'expérience acquise dans l'allergie au lait, à l'œuf et à la farine de blé [12–15]. Les modifications immunologiques au cours de l'acquisition d'une tolérance au lait et à l'œuf sont identiques à celles d'une guérison naturelle : atténuation de l'intensité de la sensibilisation, apparition d'IgG4 spécifiques, diminution d'activation Th2 et bascule vers une activation Th1, développement d'une activité T régulatrice [12,16,17]. Dans le cas de l'arachide, la guérison naturelle rejoint le status d'enfants non allergiques : les lymphocytes activés par l'arachide ont un profil cytokinique Th1 majoritaire [18]. En ce qui concerne les protocoles de tolérance à l'arachide, des résultats prometteurs ont été publiés, d'abord pour des cas exemplaires [19,20], puis sur des séries, tant sur le plan clinique [21–23] que sur le plan des modifications immunologiques allant dans le sens d'une bascule de l'activation Th2 vers une activation Th1 et T régulatrice [22].

Il convient avant d'envisager la généralisation de cette thérapeutique d'évaluer strictement la sécurité de tels protocoles [23]. Cette étude pilote, la première en France, a eu pour but d'évaluer la faisabilité, de fixer les modalités et la sécurité de tels protocoles afin de présenter une demande de Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) multicentrique, d'une étude randomisée, au Comité Consultatif de Protection des

Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPRB). Nous présentons les résultats de cette première étude-pilote, menée de janvier 2007 à décembre 2009, portant sur 51 enfants et jeunes adultes sélectionnés sur des critères précis limitant le risque clinique.

2. Méthodes

2.1. Sélection des patients

Les patients suivis dans le service hospitalo-universitaire de médecine interne immunologie clinique et allergologie (CHU de Nancy) et dans le service de pneumologie-allergologie (centre hospitalier de Verdun) sont inclus dans l'étude par trois critères positifs assurant l'existence d'une allergie IgE-dépendante à l'arachide, et sept critères négatifs, assurant la limitation des facteurs de risque.

Les trois critères positifs (présence) sont les suivants : sensibilisation à l'arachide identifiée par prick-tests réalistes à l'arachide grillée (diamètre moyen supérieur ou égal à 3 mm de plus que le témoin négatif) et IgE spécifiques présentes à l'arachide totale (Cap Phadia, Suède), test d'introduction réaliste positif en double insu avec cacahuètes grillées réduites en poudre, contenant 28,6 % de protéines [24] et persistance de la sensibilisation et/ou de l'allergie depuis deux ans ou plus... Les TPODA sont pratiqués selon la méthodologie décrite antérieurement, avec des cacahuètes grillées réduites en poudre [1–25]. L'allergie alimentaire antérieure, comme les symptômes objectifs observés permettent l'établissement d'un score de sévérité, antérieurement proposé (Tableau 1) [26].

Les sept critères négatifs (absence) sont les suivants :

- l'absence d'asthme évolutif sous traitement ;
- l'absence de symptômes respiratoires lors du TPODA ;
- l'absence d'anaphylaxie contemporaine à un aliment différent des fruits à coques ;
- l'absence d'anxiété excessive ;

Tableau 1
Score de gravité de l'allergie à l'arachide [27].

Grade	Symptômes
0	Aucun
1	Douleur abdominale isolée, disparaissant sans traitement, rhinoconjonctivite, légère urticaire (< 10 papules), rash sur eczéma
2	Un organe impliqué : douleur abdominale nécessitant traitement, urticaire généralisée, angio-œdème non laryngé, toux ou chute de DEP < 20 %
3	Deux organes impliqués
4	Trois organes impliqués ou asthme nécessitant traitement ou angio-œdème laryngé, ou chute tensionnelle accompagnant d'autres symptômes
5	Symptômes respiratoires et/ou cardiovasculaires nécessitant une hospitalisation en soins intensifs

- l'absence de dégoût de l'enfant qui ne permettrait pas la réalisation de la période de maintenance ;
- la prévision d'une insuffisance de compréhension des parents ;
- la compliance ne peut être assurée.

En revanche, l'intensité de la sensibilisation, appréciée par le prick-test et par le taux d'IgE spécifiques à l'arachide n'est pas un élément pris en compte pour la décision d'inclusion.

Le protocole est conduit après explications par le médecin investigateur à l'enfant et à un parent au moins. Un délai de réflexion d'un mois est offert, avec renvoi d'un consentement éclairé écrit des parents et de l'enfant, ou s'il est petit, de son consentement oral recueilli à la première consultation.

2.2. Protocoles

2.2.1. Matériel et méthodes

Des cacahuètes grillées en coque de marque Winny sont achetées mensuellement et la préparation des doses (cacahuètes réduites en poudre et pesées) est réalisée chaque mois. Le conditionnement en tubes est conservé à -18°C . Les doses sont remises à la famille pour une durée de trois à six semaines et conservées à -18°C . Le protocole est remis à la famille.

2.2.2. Déroulement des protocoles

Ils sont fondés sur l'administration quotidienne de poudre de cacahuète grillée, dosée et conditionnée dans les deux services, en deux étapes : escalade des doses, puis maintenance à dose fixe.

La première étape, de doses croissantes, dure 17 semaines (groupe 1) ou 34 semaines (groupe 2). Elle s'effectue sans modification du régime d'éviction. Le choix de la durée repose sur la considération de deux paramètres : l'intensité de la sensibilisation évaluée par le taux d'IgE spécifiques à l'arachide, et le seuil réactogène fondé sur la dose cumulée réactive. La dose de départ est de 10 mg pour les deux protocoles. La progression se fait plus graduellement pour le protocole de 34 semaines (Fig. 1). La dose terminale atteinte est de 4 g trois fois par semaine pour les deux protocoles. Les doses sont prises par l'enfant au retour de l'école, soit avec le goûter soit plus généralement au cours du dîner.

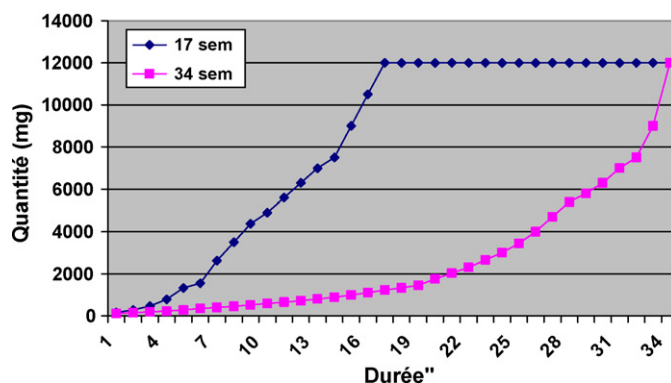


Fig. 1. Protocoles de tolérance orale à l'arachide : escalade des doses sur 17 et 34 semaines.

La seconde étape de maintenance consiste, pour le protocole de 17 semaines, en l'administration trois fois par semaine d'une quantité approchée de 4 g de cacahuète par prise. Pour le protocole de 34 semaines, les prises sont quotidiennes, à raison de 2 g environ de cacahuètes. Ces quantités sont fournies par des friandises, soit les bonbons M et M's[®], soit des portions de barre Snickers[®]. Le régime devient libre, si bien que des prises supplémentaires sous des formes diverses (Curly[®], cacahuètes grillées achetées en coque, gâteaux et mélanges apéritifs) sont du choix de l'enfant.

3. Monitoring du protocole

Chez les patients sans asthme évolutif mais dont l'anamnèse est en faveur d'un terrain asthmatique, une EFR et la mesure de la fraction exhalée de NO sont réalisées systématiquement. Si l'EFR confirme une hyperréactivité bronchique, une couverture systématique par un beta-2 agoniste Longue action (LA) associé à un corticoïde est mise en place. Si la fraction eNO est supérieure à la normale, une seconde EFR est pratiquée au bout d'un mois de traitement afin de s'assurer d'une normalisation avant le début du protocole.

Toute réaction indésirable est communiquée immédiatement au médecin pour préciser la suite du protocole : maintien sans ou avec modification, ou arrêt.

Des contrôles sont effectués aux semaines 10 et 17 pour le premier protocole, aux semaines 12, 24, 34 pour le second, puis au bout de six mois de maintenance. Ils comportent un prick-test et le dosage des IgE spécifiques à l'arachide, ainsi que le dosage des IgE spécifiques et des IgG4 spécifiques aux allergènes majeurs recombinants d'arachide (non étudiés ici). Les modalités de prise sont les suivantes : les doses sont administrées le plus souvent au retour de l'école, à distance d'effort physique, sans prise d'aspirine ou d'AINS et sont mixées dans un aliment semi-liquide.

À la fin de la période d'escalade des doses, le régime alimentaire devient libre, la lecture des étiquettes est suspendue, le projet d'accueil individualisé (PAI) n'est pas renouvelé sauf demande de la famille, la prescription d'adrénaline auto-injectable n'est plus renouvelée.

3.1. Traitement des données

Les réactions indésirables sont caractérisées par le type clinique, la durée, les médicaments administrés, le recours éventuel aux services d'urgence. Le risque de réactions indésirables est évalué par rapport au nombre de patients et au nombre de prises. L'analyse statistique est faite par test de Student.

4. Résultats

De janvier 2007 à décembre 2009, 52 patients ont satisfait aux critères d'inclusion et 51 ont accepté le protocole : 49 enfants et deux jeunes adultes de 18 et 20 ans (Tableaux 2 et 3). Le protocole de 17 semaines a été réalisé chez 19 patients (13 garçons, six filles), de deux à 13 ans (groupe 1) et le protocole de 34 semaines a été suivi par 32 patients (22 garçons, dix filles) de cinq à 20 ans (groupe 2).

Les deux groupes diffèrent significativement pour l'âge, la durée du régime d'éviction, l'intensité de la sensibilisation (appréciée sur le taux d'IgE spécifiques) et le seuil réactogène avant protocole (Tableau 4).

L'âge moyen est de $7,4 \pm 2,6$ ans versus $11,6 \pm 3,6$ ans ($p < 0,01$).

Dans le groupe 1, sept sur 19 étaient connus sensibilisés (SA). Ils avaient suivi un régime d'éviction de précaution après détection de prick-tests positifs, faits dans le cadre d'une recherche systématique de sensibilisation alimentaire au cours d'une dermatite atopique du jeune âge. Douze sur 19 avaient une allergie clinique (63,1 %). Dans le groupe 2, dix enfants sur 32 n'avaient pas d'antécédents de réaction clinique. Vingt-deux

sur 32 (68,7 %) avaient une allergie clinique allergie alimentaire (AA) (ns).

La durée du régime d'éviction est de $4,5 \pm 2,9$ ans (groupe 1) et $7,3 \pm 4,1$ ans (groupe 2) ($p < 0,05$).

Les IgE spécifiques de l'arachide sont respectivement de 0,30 à 10,4 kU/L ($m : 3,1 \pm 3,7$) dans le groupe 1 et de 0,78 à 100 kU/L ($m : 27,7 \pm 28,5$) dans le groupe 2 ($p < 0,05$).

Le seuil réactogène fondé sur la dose cumulée réactive est de 265 mg à 7110 mg (groupe 1) : $m = 2100 \text{ mg} \pm 2712$, versus de 215 mg à 4000 mg (groupe 2) : $m : 1202 \text{ mg} \pm 1088$ ($p < 0,01$).

Quarante-huit patients sur 51 ont achevé la période d'escalade du protocole de tolérance : 94,1 % soit jusqu'à terme sans modification : 46 enfants, soit avec modification et allongement du protocole : deux sujets. Le protocole a été interrompu en phase d'escalade des doses chez trois sujets (5,8 %). Un sujet supplémentaire n'a pas abordé la phase de maintenance, par principe de précaution en raison de l'évolution immunologique jugée non satisfaisante : augmentation continue des IgE spécifiques sans apparition d'IgG4 spécifiques. La compliance aux contrôles réguliers a été excellente : 48/51 patients se sont présentés aux contrôles. Un enfant ne s'est pas présenté à 11 semaines, deux autres au contrôle terminal après six mois de maintenance.

Sous ces protocoles, la taille des prick-tests diminue en fin de l'escalade des doses : 30/45, reste identique neuf fois, augmente six fois (ns). De la fin de l'escalade au bout de six mois de maintenance, la taille réaugmente sept fois, diminue quatre fois et reste stable trois fois (Fig. 2a et 3a). Le taux d'IgE spécifiques augmente en fin de protocole 27/36 fois, stable une fois, diminué : huit fois (ns). Ce taux de fin de période

Tableau 2

Caractéristiques des sujets allergiques à l'arachide bénéficiant d'un protocole de tolérance orale de 17 semaines.

N°	S	Atopie	Score AA ou SA	Année bilan 1	PT 1 mm	Rast 1 (Ku/l)	TPO 1 mg	Score TPO 1	Année bilan 2	Âge début protocole	PT 2 mm	Rast 2 (Ku/L)	TPO 2 mg	Score TPO 2
1	M	Asthme, pollinose	1	2002	8	Nf	+430	1	2009	10	13,5	0,71	+500	3
2	M	DA, A	1	2007	Nf	Nf	Nf	Nf	2009	5	14,5	1,35	+1500	1
3	F	DA, AA poisson	SA	2006	11	1,9	+500	1	2008	6	10	0,5	+3500	1
4	F	SDR pollinose	2	2003	10,5	12,9	+65	3	2007	13	9	6,24	−965	
5	F	DA, AA lait, œuf, blé guéries	1	2005	7,5	13	Nf	Nf	2007	8	8,5	6,8	+1965	1
6	M	DA, U, pollinose	1	2007	Nf	Nf	Nf	Nf	2008	6	4,5	0,61	+7000	1
7	M	Asthme	SA	2007	6	3,8	Nf	Nf	2009	9	7	7,96	+500	3
8	F	DA	3	1998	17	4,9	TPL +++	Nf	2007	13	18	2	−965	
9	M	Asthme, DA	SA	1999	4	44	+500	1	2007	10	7	2,3	+965	1
10	F	DA, AA lait œuf, poisson	SA	2005	2	2	Nf	Nf	2007	4	5,5	0,7	Nf	
11	M	Pollinose, asthme	2	2007	7,5	10,4	+1000	1	2007	9,5	10,5	10,4	Nf	
12	M	DA, asthme	SA	2006	6,5	8,7	Nf	Nf	2009	7	14,5	8,74	+3600	2
13	M	DA, pollinose	3	2004	12	Nf	+2000	Nf	2007	7	12,5	0,44	+7110	2
14	M	DA	3	2003		9,7	Nf	Nf	2009	8	9	0,92	+500	4
15	M	0	2	2005	11,5	Nd	+965	Nf	2009	4	5	0,3	+965	3
16	M	0	2	2007	4	Nf	Nf	1	2008	3	4,5	0,38	+610	3
17	F	DA, AA lait œuf guéries	SA	2003	7	4	+265	1	2009	6	3	0,74	+2110	3
18	M	SDR, AA œuf	2	2008	7	Nf	+265	2	2009	2	4	Nf	+265	2
19	M	Pollinose	SA	2007	6	5,8	−965	3	2008	10	5,5	5,8	+7110	3

AA : allergie alimentaire ; TPO : test de provocation oral ; PT : prick test ; DA : dermatite atopique ; SDR : syndrome dermo-respiratoire ; TPL : test de provocation labiale ; Nf : non fait.

Tableau 3

Caractéristiques des sujets allergiques à l'arachide bénéficiant d'un protocole de tolérance orale de 34 semaines.

N°	S	Atopie	Score AA ou SA	Année bilan 1	PT 1 mm	Rast 1 (Ku/L)	TPO 1 mg	Score TPO 1	Année bilan 2	Âge début protocole	PT 2 mm	Rast 2 (Ku/L)	TPO 2 mg	Score TPO 2
1	M	A	2	2007	Nf	Nf	Nf	Nf	2008	14	16,5	26,2	+1660	4
2	M	SDR, pollinose	2	1997	5,5	Nf	−19	Nf	2009	15	9,5	35,4	+500	3
3	M	Pollinose, RH	2	2004	6	11,4	Nf	Nf	2008	8,5	2	4,8	+965	3
4	F	SDR, pollinose	2	2004	8	9,8	+500	1	2009	8	8	1,6	+965	4
5	M	SDR	2	2001	10	98	+265	Nf	2009	20	13	100	+500	2
6	M	SDR	SA	1993	Nf	Nf	Nf	Nf	2009	16	12,5	41	+500	4
7	M	Pollinose, Asthme	5	1998	17	17,7	+500	Nf	2008	14,5	9	6	+500	3
8	M	SDR Pollinose	SA	2001	11	3,7	+965	1	2009	12	6	0,97	−3500	
9	M	non atopique	3	2006	13	57	+30	Nf	2009	6	16,5	58,7	+965	3
10	F	DA, pollinose ITSL	SA	2007	21	20,4	Nf	Nf	2009	11	14,5	51	+500	2
11	F	DA, A	1	2001	10,5	7,7	+215	1	2008	11	8	Nf	+500	3
12	M	DA, Rh	2	2006	15	Nf	Nf	Nf	2008	10	10,5	4,9	+500	3
13	M	pollinose,	3	2007	5	86	Nf	Nf	2009	8	11	78,4	+965	4
14	M	SDR	3	2002	8,5	2,8	−500	Nf	2009	10	6	11,5	+1000	2
15	M	DA, pollinose, AA lait œuf poisson guéries	SA	1998	5,5	9,7	Nf	Nf	2009	13	11	66,5	+965	3
16	F	SDR	SA	1998	3	10	Nf	Nf	2006	14	11	14,2	+500	2
17	M	non atopique	1	2005	14,5	1,48	−965	Nf	2008	8,5	9,5	2,38	+1500	3
18	F	SDR. AA lait œuf guéries, AA poisson persistante	SA	2002	13	92	+965	1	2009	13	6,5	32,7	+4000	3
19	M	DA	2	2005	8	0,95	−500		2008	8,5	12,5	1,8	+965	3
20	F	Asthme, IRR	SA	2004	3	55	+7110	4	2008	8,5	12,5	56	+500	3
21	M	SDR Pollinose	5	1995	5,5	4	+2000	1	2008	14	10	1,96	+1500	4
22	F	pollinose,	SA	2002	5,5	6,4	+965	3	2009	13	9	0,78	+3600	3
23	F	DA, pollinose	2	1998	8	Nf	+965	2	2008	14	14,5	60,3	+215	2
24	M	AO, U	2	2004	3	6	−500	Nf	2008	6	8	3	+965	3
25	M	SDR	2	2002	6	7,05	−500	Nf	2009	12	12	4,6	+3500	2
26	M	SDR	2	1998	14,5	2,19	+265	1	2008	15	15	2,14	+1610	
27	M	DA, asthme	SA	2002	0	9,6	+215	2	2009	12	25	1,74	+500	1
28	F	DA, pollinose	2	2003	5	97,8	+4,4	Nf	2009	14	12,5	63	+500	4
29	M	Asthme	2	2002	18,5	99,6	+60	3	2009	14		47,4	+3500	2
30	M	DA	SA	2003	5,5	5,4	TPL+	Nf	2008	6	4	Nd	+2210	1
31	M	DA, AA légumineuses	SA	2005	6	Nf	+965	1	2008	5	5	12,6	+265	3
32	F	A, U, vomissements	4	2005	5	45,6	+3500	4	2009	18	24	16,6	+965	4

Rh : rhinite ; ITSL : immunothérapie sublinguale.

Tableau 4

Caractéristiques cliniques des deux groupes de patients soumis aux protocoles avec durée d'escalade de 17 semaines ou 34 semaines.

Patients	M/F	Âge (ans)	Durée d'éviction (ans)	Prick-test basal (arachide grillée, mm)	IgE spécifiques basales (Ku/L)	Seuil réactogène (mg) (DCR)
Groupe I : 19	13/6	2–13 M ± ET 7,4 ± 2,6	4,5 ± 2,9 M ± ET	3–18 M ± ET 8,7 ± 3,7	0,30–10,4 M ± ET 3,1 ± 3,7	265–7110 M ± ET 2100 ± 2712
Groupe II : 32	22/10	5–27 M ± ET 11,6 ± 3,6 <i>p</i> < 0,01	M ± ET 7,5 ± 4,1 <i>p</i> < 0,05	2–25 M ± ET 11 ± 5 ns	0,78–101 M ± ET 27,8 ± 28,5 <i>p</i> < 0,05	215–4000 M ± ET 1202 ± 1088 <i>p</i> < 0,01

d'escalade a diminué au bout de six mois de maintenance dans sept cas sur dix et a augmenté deux fois (Fig. 2b et 3b).

4.1. Protocole de 17 semaines

Sur 19 enfants soumis au protocole de 17 semaines, 18 ont atteint 12 g par semaine et huit ont été revus au bout de six mois de maintenance sans incidents.

Au cours de la période d'escalade, des réactions indésirables bénignes ont concerné cinq patients (26,3 %) :

deux épisodes de prurit labial de cinq minutes et un épisode d'angio-œdème (AO) labial de 20 minutes pendant la première prise à 100 mg et 700 mg respectivement, non reproductibles par la suite, Un épisode de douleurs abdominales de deux heures à 1000 mg (traité par paracétamol) et une recrudescence d'eczéma évaluée à une période de dix jours de prises au bout de quatre semaines, entraînant un arrêt du protocole par la mère. Le risque de réaction indésirable rapporté au nombre de prises est de 15 sur 2033 soit 0,73 % des prises.

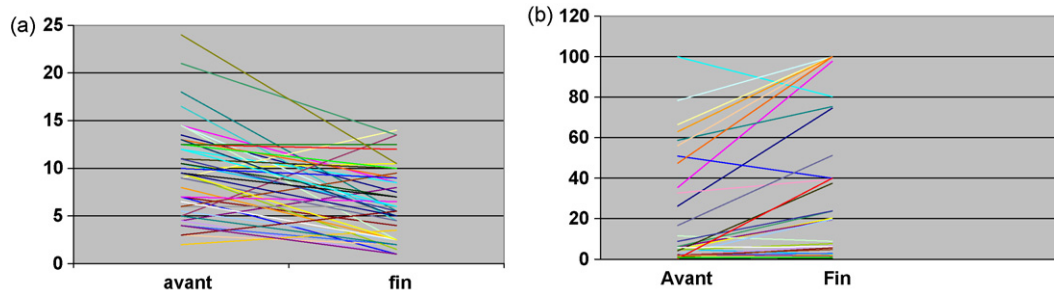


Fig. 2. (a) Évolution des tests cutanés avant et à la fin de la période d'escalade ; (b) évolution des IgE spécifiques à l'arachide avant et à la fin de la période d'escalades.

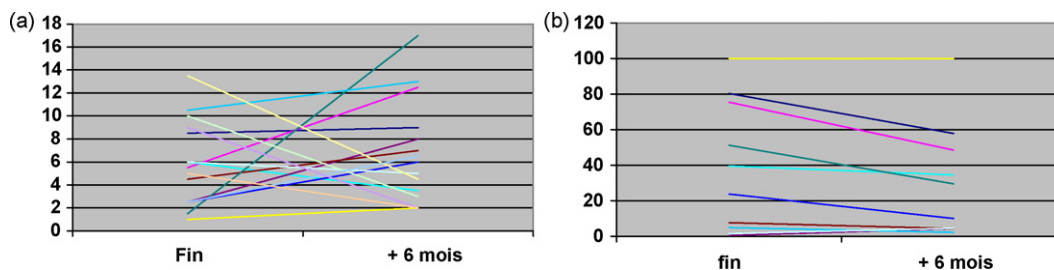


Fig. 3. (a) Évolution des tests cutanés de la fin du protocole à la fin de six mois de maintenance ; (b) évolution des IgE spécifiques de la fin du protocole à la fin de six mois de maintenance.

Dans la période de maintenance, une réaction systémique (toux, vomissement) à la dose de 7 g est survenue au bout de huit mois, en période pollinique chez un enfant ayant des antécédents asthmatiques et sensibilisé aux pollens de Graminées. Cela a motivé l'adjonction d'un traitement quotidien par corticoïdes et bêta-2 stimulant LA. Une urticaire est survenue chez un second enfant après dix jours d'interruption des prises, à la première reprise. La continuation du protocole s'est effectuée sans nouvel incident. Le risque de réaction indésirable rapporté au nombre de patients est de 25 % et rapporté au nombre de prises représente deux prises sur 624 soit 0,32 %. Un dégoût progressif a été signalé chez une adolescente, n'entraînant pas l'arrêt de la maintenance.

Au total, sept enfants sur 19 ont présenté des réactions indésirables (36,8 %). Le risque par rapport aux prises est de 7/2657 soit 0,26 % (Tableau 5).

4.2. Protocole de 34 semaines

Trente-deux enfants et jeunes adultes ont complété la période d'escalade, 29 sont en maintenance, dont dix revus au bout de six mois. Dans deux cas, le protocole a été modifié avec allongement à 52 semaines en raison d'une forte polysensibilisation aux trois allergènes majeurs et d'une réaction indésirable sérieuse chez l'un.

Au cours de la période d'escalade, 40 réactions indésirables ont caractérisé 15 patients (46,9 %) et rapportées au nombre de prises : 40/7616 prises soit : 0,52 %. Deux ont été sérieuses et ont motivé l'arrêt du protocole chez deux enfants.

Les réactions ont été immédiates, dans l'heure suivant la prise.

Réactions cutanées isolées : six épisodes : 3 à 10 mg et 1 à 25 mg, 1 à 90 mg, avec poursuite du protocole sans incident, et 1 à 330 mg après prise d'aspirine, ayant motivé la modification du protocole (passé à 52 semaines).

Douleurs abdominales isolées : 27 épisodes : à 10 mg [1], 20 mg [3], de 40 à 65 mg (dix épisodes chez un patient), 1 épisode à 100 mg, quatre épisodes à 380, à 430 mg (sept épisodes chez un patient), un épisode à 3000 mg, avec poursuite du protocole sans incident.

Vomissements isolés : un épisode à 380 mg et un associé à douleurs et diarrhée à 70 mg et poursuite du protocole sans incident, urticaire et asthme après exposition solaire prolongée et marche, à 860 mg, nécessitant le recours à un Service d'Accueil des Urgences (SAU) pour Intraveineuse (IV) de méthylprednisolone en complément du traitement per os (chez le patient soumis au protocole modifié de 52 semaines).

Réactions systémiques (urticaire et symptômes digestifs) : quatre épisodes : 1 à 20 mg avec consultation au SAU (arrêt du protocole), 1 à 70 mg dans un contexte de gastro-entérite virale (continuation sans incidents), 1 à 150 mg (arrêt du protocole), 1 à 3 g (continuation sans incidents).

Au cours de la période de maintenance : sur dix patients revus au bout de six mois, un a présenté deux réactions : un épisode de toux et diminution du DEP à 4 g chez le patient ayant motivé la modification du protocole (passé à 52 semaines), puis six semaines plus tard, un choc anaphylactique traité par Anapen[®] en urgence puis par le traitement adéquat au SAU (milieu hospitalier). La mère a souhaité poursuivre la maintenance, mais une administration quotidienne a été substituée, sans nouvel accident ni incident depuis un an. Un patient a présenté un vomissement isolé. Le risque de

Tableau 5
Réactions indésirables en cours de protocole.

Groupes	En période d'escalade des doses				En période de maintenance				Au total			
	Total RI	Taux RI/ patients (%)	Taux RI/n prises (%)		Bénigne	Sérieuse	Total RI	Taux RI/ patients (%)	Taux RI/n prises (%)	Bénigne	Sérieuse	
Groupe 1 : 19	5	26,3	0,73		5	0	2	25	0,32	1	1	1
Groupe 2 : 32	40	46,9	0,52		35	5	3	20	0,20	1	2	7
RI : réactions indésirables.												

réaction indésirable est évalué à 20 % des patients et chez les dix patients revus à trois prises sur 1820 (0,16 %) (Tableau 5).

La comparaison des 15 patients avec réactions indésirables (RI) et des 17 patients sans aucune réaction au cours du protocole indique que la taille des Prick-tests et le taux des IgE spécifiques de base ne sont pas significativement différents. Le seuil réactogène de base est significativement plus bas chez les sujets avec RI : 763 ± 362 mg que chez les sujets sans RI : 1988 ± 1995 ($p < 0,05$).

Au total, les réactions ont concerné 17 patients, soit 53,1 % des patients et 0,48 % des prises.

Sur 43 réactions, 33 n'ont pas motivé de traitement. Dix interventions thérapeutiques chez sept patients ont comporté : corticoïde isolé [1], antihistaminique et corticoïdes per os [6] (avec adjonction bêta-stimulant : un cas), avec adjonction d'adrénaline et hospitalisation [1], corticoïdes intraveineuses et hospitalisation [2].

5. Discussion

Le choix de cacahuètes grillées s'est fondé sur les connaissances de leur composition : 25,3 % de protéines et 50,5 % de lipides [24]. Les cacahuètes grillées contiennent des produits de glycation issus du chauffage, qui majorent l'allergénicité [27]. Le contenu lipidique pourrait inversement diminuer la réactogénicité [28-29]. Ces paramètres sont d'autant plus à prendre en compte que l'alimentation française correspond essentiellement à ce type de produit. Il nous paraissait donc logique de les utiliser plutôt qu'une farine d'arachide contenant 50 % de protéines et partiellement dégraissée (12 % de lipides) [23].

Les protocoles ont adopté le principe de doses lentement croissantes, à l'instar des immunothérapies conventionnelles, ce qui les différencie des méthodes anglaise et américaine instituant des paliers de doses de 15 jours, à domicile, entrecoupés de séjours hospitaliers pour augmenter les doses. En effet, cette augmentation de dose après une période de doses stables paraît particulièrement à risque de réactions indésirables : 46 % des patients de l'étude américaine ont expérimenté des RI sous surveillance hospitalière [22].

La sensibilisation IgE-dépendante n'est pas annihilée en fin de période d'escalade ni au bout de six mois de maintenance correspondant à la dose cumulée de 12 g par semaine, bien tolérée. Le risque de récurrence n'est pas éliminé si le régime alimentaire courant ne permet pas des apports alimentaires réguliers, comme il a été montré pour l'œuf et le lait [30-32]. Les protéines de lait et d'œuf sont présentes en quantités appréciables dans l'alimentation courante si bien que dans les protocoles de tolérance au lait et à l'œuf, une maintenance régulière n'est pas nécessaire. Il n'en est pas de même pour l'arachide en France. Il a été montré que chez des sujets considérés comme guéris, une récurrence d'allergie survenait chez ceux qui n'ingéraient jamais d'arachide [7]. C'est pourquoi, l'ingestion quotidienne de friandises contenant de l'arachide et représentant environ les mêmes doses de 2 g/j de cacahuètes grillées est instituée, dont le principe a été posé avant même le début du protocole.

Les IgE spécifiques subissent une augmentation au cours du protocole avec une décroissance lente ultérieure, comme il a été déjà constaté [22]. Il est intéressant de noter qu'à l'inverse, les tests cutanés ont tendance à diminuer. Cela pourrait traduire un effet de « désensibilisation » des cellules effectrices, analogue à ce qui est observé au niveau des basophiles lors des immunothérapies injectables aux venins d'hyménoptères et lors des protocoles de tolérance à l'arachide [22–33]. L'efficacité clinique des protocoles de tolérance orale est évaluée à 47 cas sur 51 (92,1 %), si l'on tient compte de la dose de 12 g par semaine atteinte sans incidents au bout des périodes d'escalade. Si l'on considère l'absence de réactions au bout de six mois ou d'un an alors que le régime alimentaire est devenu libre, la maintenance quotidienne étant poursuivie, l'efficacité est assurée chez les 27 patients revus. On note que le sujet ayant présenté un choc anaphylactique a continué la maintenance sans nouvel accident ni incident depuis un an. L'intérêt est donc assuré puisque la chance d'une guérison naturelle est inférieure à 20 % des cas de sensibilisation équivalente. Une préoccupation est la survenue d'un dégoût progressif chez deux enfants faisant craindre une dégradation de la compliance aux doses régulières au cours du temps.

Le risque de réactions indésirables selon le groupe est de 36,8 % et 53,1 % des patients, avec un risque rapporté aux prises de 0,26 % et 0,48 %. Ces résultats sont très comparables à ceux de l'étude américaine menée chez 29 enfants où le risque des doses prises au domicile est évalué à 3,7 %. Deux de ces sujets avaient reçu de l'adrénaline. Les autres réactions étaient bénignes ou modérées. Le protocole de cette étude, devant aboutir à 300 mg de protéines d'arachide (soit environ 1200 mg de cacahuète), a été complété chez 20 sujets sur 28 [23].

La rareté des épisodes respiratoires dans notre étude : trois sur 43 RI, contraste avec la fréquence observée dans l'étude américaine [23–34]. Elle est probablement due aux précautions prises : dosage du NO exhalé systématique même sans asthme clinique [35] et non institution du protocole tant que la fraction eNO n'est pas normalisée. En effet, son élévation traduit une inflammation allergique bronchique qui peut rendre les bronches plus réactives à l'agression allergénique [36]. En outre, un traitement quotidien inhalé a été institué chez tout enfant avec terrain asthmatique, même sans crises d'asthme.

Le risque de réactions indésirables n'est pas différent entre les sujets antérieurement sensibilisés sans réactions cliniques avant le TPO et chez les allergiques ayant une histoire clinique. Il n'est pas corrélé à l'intensité de la sensibilisation (taux d'IgE spécifiques). Il ne dépend pas de la dose atteinte, ni de la durée du protocole. La différence significative est le seuil réactogène plus bas chez les enfants présentant une RI en cours de protocole. Si le risque de réaction bénigne paraît absent pendant la période de maintenance, des réactions sérieuses peuvent survenir chez des sujets hautement sensibilisés [37–38]. Les fortes doses discontinues pourraient être incriminées.

Le type de réactions indésirables est immédiat : douleurs abdominales fugaces et angio-œdème labial sont les plus fréquents. Le risque de réactions systémiques est rare mais réel [21–23,34–38].

La diminution du risque passe partiellement par la prévention des facteurs de risque [39] : dans cette étude, les facteurs de risque présumés : la prise d'aspirine, l'exercice physique ont caractérisé deux réactions indésirables. L'expérience a identifié d'autres facteurs de risque possibles : persistance de l'arachide dans la cavité buccale [1] administration en decubitus [1], interruption de prise quotidienne [1], période pollinique chez les enfants ayant une pollinose [1], gastro-entérite virale [1], exposition solaire prolongée [1]. On a signalé de surcroît le risque d'une infection fébrile, ou d'une prise de la dose à jeun [34].

Ces constatations ont conduit à des précautions supplémentaires, non expliquées préalablement : en cas de gastro-entérite ou d'infection bronchique ou ORL intercurrentes, fractionnement de la dose en deux prises pendant quelques jours, prise à distance d'une exposition prolongée au soleil car la vasodilatation cutanée majeure le risque de réaction cutanée, rinçage de la bouche et des lèvres après la prise, traitement d'une pollinose associée à l'allergie à l'arachide institué systématiquement dès le début de la saison pollinique. Néanmoins, ces facteurs n'ont caractérisé que 12 % des réactions qui le plus souvent restent imprévisibles. L'étude ultérieure précisant le taux basal et l'évolution des IgE et des IgG4 spécifiques aux allergènes recombinants majeurs d'arachide permettra peut-être des éclaircissements.

Cette étude vient à l'appui de la faisabilité de protocoles de tolérance orale à domicile, sous réserve d'une surveillance régulière en milieu hospitalier [21–23]. Des précautions sont conseillables, concernant le choix de la durée de la phase d'escalade des doses, qui devrait être modulé par le seuil réactogène et par le score de gravité de la réaction lors du TPO. Toutefois, la nécessité de cette maintenance pourrait limiter la faisabilité de tels protocoles pour plusieurs raisons. La maintenance doit être assurée par une dose stable quotidienne. L'oubli et l'irrégularité des prises pourraient déstabiliser le résultat acquis. L'installation d'un dégoût progressif est source de préoccupation car elle entraînerait l'altération de la compliance.

La dose optimale pour l'entretien de la tolérance ne peut encore être précisée, non plus que la durée nécessaire de ces prises quotidiennes. Le risque de réaction sérieuse ne peut être totalement exclu [23–34]. Si la série américaine a concerné des enfants d'un à 16 ans, la série anglaise des enfants de neuf à 13 ans, et celle-ci des enfants de deux à 16 ans pour 49/51 patients, la sélection d'enfants plus jeunes paraît une perspective d'avenir [39,40]. Des études ultérieures devront préciser les modifications immunologiques induites par l'immunothérapie orale, moyen indispensable pour assurer d'une réelle guérison. D'ores et déjà, on doit reconnaître le bénéfice d'une qualité de vie notablement améliorée.

Conflit d'intérêt

Je soussignée DA Moneret-Vautrin, auteur principal de l'article : « Efficacité et sécurité des protocoles de tolérance à l'arachide (immunothérapie orale). Étude pilote sur 51 patients »,

n'ai aucun conflit d'intérêt, aucun des auteurs associés n'a non plus de conflit d'intérêt.

Références

- [1] Moneret-Vautrin DA, Rance F, Kanny G, Olsewski A, Guéant JL, Dutau G. Food allergy to peanuts in France – evaluation of 142 observations. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1113–9.
- [2] Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1203–7.
- [3] Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, Burks AW, Wood RA. The natural progression of peanut allergy: resolution and the possibility of recurrence. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:183–9.
- [4] Rance F, Grandmottet X, Gandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy* 2005;35:167–72.
- [5] Skolnick H, Conover-Walker M, Koemer CB, Sampson HA, Burks, Wood RA. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:367–74.
- [6] Rangaraj S, Ramanathan V, Tuthill DP, Spear E, Hourihane JO, Alphaham M. General paediatricians and the case of resolving peanut allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:449–53.
- [7] Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, Burks AW, Wood RA. Peanut allergy: recurrence and its management. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1195–201.
- [8] Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1018–9.
- [9] Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1016–8.
- [10] Du Toit G, Katz YK, Saseini P, Mesher D, Maleki SJ, Fisher HR. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J All Clin Immunol* 2008;122:984–91.
- [11] Vander Leek TK, Liu AH, Stephanski K, Blacker B, Bock SA. The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific IgE. *J Pediatr* 2000;137:749–55.
- [12] Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, Cuny JM, Frentz P, Hatahet R. 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. *Allergy Immunol* 2007;39:12–9.
- [13] Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, Roncallo C, De Pasquale T, Lombardo C. Oral specific desensitization in food-allergic children. *Dig Dis Sci* 2007;52:1662–72.
- [14] 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.
- [15] Beyer K, Wahn U. Oral immunotherapy for food allergy in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:553–6.
- [16] Karlsson M, Rugtveit MRJ, brantzaeg P. Allergen-responsive CD4+CD25+ regulatory T cells in children who have outgrown cow's milk allergy. *J Exp Med* 2004;199:1679–88.
- [17] Lemon-Mule H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122: 977–83 e1.
- [18] Turcanu V, Maleki SJ, Lack G. Characterization of lymphocyte responses to peanuts in normal children, peanut-allergic children, and allergic children who acquired tolerance to peanuts. *J Clin Invest* 2003;111:1065–72.
- [19] 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;51:471–3.
- [20] Mansfield L. Successful oral desensitization for systemic peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:266–7.
- [21] Clark AT, Islam S, King Y, Deighton J, Anagnostou K, Ewan PWS. Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy. *Allergy* 2009;64:1218–20.
- [22] Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:292–300. 300 e1-97.
- [23] Hofmann AM, Scurlock AM, Jones SM, Palmer KP, Likhnygina Y, Steele PH. Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:286–91. 291 e1-6.
- [24] Favier JC, Ireland-Ripert JI, Toque C, Feinberg M. Répertoire général des aliments. Table de composition édition INRA Lavoisier Tec Doc 1995 Paris.
- [25] Taylor SL, Moneret-Vautrin DA, Crevel RDW, Sheffield D, Morisset M, Dumont P. Threshold dose for peanut: risk characterization based upon diagnostic oral challenge of a series of 286 peanut-allergic individuals. *Food Chem Toxicol* 2010;48:814–9.
- [26] Astier C, Morisset M, Roitel O, Codreanu F, Jacquenet S, Franck P. Predictive value of skin prick-tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:250–6.
- [27] Maleki SJ, Chung S, Champagne ET, Raufman JP. The effects of roasting on the allergenic properties of peanut proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:763–8.
- [28] De Leon M, Rolland J, O'Hehir RE. The peanut allergy epidemic: allergen molecular characterization and prospects for specific therapy. *Exp Rev Mol Med* 2007;9:1–17.
- [29] Grimshaw KE, King RM, Nordlee JA, Hefle SL, Warner JO, Hourihane JO. Presentation of allergen in different food preparations affects the nature of the allergic reaction – a case series. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1581–5.
- [30] Buchanan AD, Green TD, Jones SM, Scurlock AM, Christie L, Althage KA. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:199–205.
- [31] Caminiti L, Passalacqua G, Vita D, Ruggeri P, Barberio G, Pajno GB. Food exercise induced anaphylaxis in a boy successfully desensitized to cow milk. *Allergy* 2007;62:335–6.
- [32] Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, Binder C, Ziegert M, Beyer K. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy* 2005;60:1320–2.
- [33] Ebo DG, Hagendorens MM, Schuerwegh AJ, Beirens LM, Bridts CH, De Clerk LS. Flow-assisted quantification of in vitro activated basophils in the diagnosis of wasp venom allergy and follow-up of wasp venom immunotherapy. *Cytometry B Clin Cytom* 2007;72:196–203.
- [34] Varshney P, Steele PH, Vickery BP, Bird JA, Thyagarajan A, Scurlock AM. Adverse reactions during peanut oral immunotherapy home dosing. *J All Clin Immunol* 2009;1351–2.
- [35] Van Den Toorn LM, Overbeek SE. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164: 2107–13.
- [36] Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax* 2005;60:215–8.
- [37] Clark AT. Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy. *Allergy* 2009.
- [38] Boyle RJ, Tang ML. Recurrent peanut allergy may not be prevented by continued peanut ingestion. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;147:260–2.
- [39] Moneret-Vautrin DA. Traitement des allergies alimentaires par protocoles d'induction de tolérance orale. Sont-ils applicables au cas de l'allergie à l'arachide ? *Rev Fr Allerg Immunol Clin* 2008;48:20–5.
- [40] Burks AW, Laubach S, Jones S. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1344–50.