



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Session internationale : vers la prévention et le traitement personnalisé de l'allergie alimentaire[☆]

International session: Towards prevention and personalized treatment of food allergies

J. Corriger^{a,*,b}, L. Pellicer-Garcia^c, A. Valeille^{d,e}, T. Adam^{f,g}, J. Flabbee^{f,g}

^a Service de médecine interne et rhumatologie, hôpital d'instruction des armées Legouest, CHR de Metz-Thionville, 57070 Metz, France

^b CECITA team, IMoPA UMR7365 university of Lorraine/CNRS, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^c Service de dermato-allergologie, CHU de Besançon, 25000 Besançon, France

^d Département d'allergologie et immunologie clinique, CHU de Lyon-Sud, hospices civils de Lyon, 69310 Pierre-Bénite, France

^e Université Lyon-1 Claude-Bernard, 69100 Villeurbanne, France

^f Département de dermato-allergologie, CHRU de Nancy, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^g Unité d'allergologie pédiatrique, CHRU de Nancy, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

1. Le fardeau de l'allergie alimentaire (d'après la communication de Katharina Blumchen, Francfort, Allemagne)

De par leurs conséquences sur la vie quotidienne des patients et de leur entourage, les allergies alimentaires ont un impact psychologique et socio-économique qui contribue à alourdir le fardeau ressenti par les patients et leurs proches. La peur d'une réaction fatale, la vigilance constante concernant le régime d'éviction et le port nécessaire de la trousse d'urgence peuvent ainsi être responsables de limitations sociales, de troubles voire de conflits relationnels y compris intrafamiliaux, allant jusqu'à d'authentiques pathologies anxieuses et dysthymiques.

1.1. Anxiété, troubles psychiques et qualité de vie des patients

Si les scores d'anxiété chez les enfants allergiques alimentaires sont comparables aux mesures en population générale, les symptômes d'anxiété de séparation sont plus fréquents dans cette catégorie d'âge, et particulièrement comparativement à leur fratrie comme observé dans l'allergie à l'arachide [1]. Chez l'adolescent en revanche, l'allergie alimentaire semble associée à un risque supérieur de syndrome anxieux [1], ce risque étant corrélé à la présence ou non d'une éviction stricte mais pas avec les antécédents de réaction allergique sévère [2]. Il a également été observé davantage de troubles dissociatifs, de troubles anxieux généralisés, de troubles

thymiques, d'anorexies mentales et de troubles de l'attention avec hyperactivité chez les adolescents souffrant d'allergie alimentaire [3].

La qualité de vie est notablement altérée chez les enfants allergiques alimentaires, avec des scores réduits par rapport à leur fratrie et à la population générale [4,5]. Cette altération de la qualité de vie apparaît également plus importante chez les enfants souffrant d'allergie à l'arachide que chez ceux présentant une pathologie rhumatismale ou un diabète insulino-dépendant [6,7]. L'absentéisme scolaire est également supérieur chez les adolescents allergiques alimentaires [8]. Chez l'enfant allergique alimentaire à l'arachide, les facteurs prédictifs de la qualité de vie semblent être l'anxiété du patient, le stress parental, la latence du diagnostic et les injections d'adrénaline [9].

1.2. Impact sur l'entourage

La qualité de vie de la fratrie et des parents d'enfants allergiques est également notablement diminuée, avec une perception moins bonne de leur santé générale, un impact négatif sur les activités familiales et sociales, et des scores plus élevés de stress, d'anxiété et de dépression [4,10]. Les mères semblent les plus affectées au sein de la cellule familiale, et 9 % d'entre elles seraient même « fortes répondeuses anxieuses », à l'origine d'une altération majeure du fonctionnement psychosocial. Un quart des parents d'enfants allergiques rapportent également des tensions conjugales liées à l'allergie alimentaire de leur enfant. L'anxiété parentale semble corrélée avec le nombre d'allergies alimentaires et d'aliments exclus ainsi que les antécédents anaphylactiques, et paraît impacter négativement la socialisation et la réaction allergique elle-même [10].

[☆] D'après les communication orales de K. Blumchen (Francfort, Allemagne), D. Bullens (Leuven, Belgique), G. Lack (Londres, Angleterre), M. Vazquez-Ortiz (Londres, Angleterre), P. Bégin (Montréal, Canada), J. Just (Paris, France).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jeremy.corriger@hotmail.fr (J. Corriger).

1.3. Situations de harcèlement

Malheureusement, ces conséquences psycho-sociales chez l'enfant et son entourage peuvent être à l'origine de situations dramatiques pouvant aller jusqu'au harcèlement moral. Ainsi, sur 93 questionnaires administrés à des patients âgés de 5 à 19 ans suivis pour une allergie alimentaire, 42 % des patients rapportaient avoir déjà été victimes de harcèlement moral, 23 % à cause de leur allergie alimentaire, et 22 % à plusieurs reprises. Trois patients (3 %) indiquaient que le responsable était un de leurs professeurs, et 2 d'entre eux (2 %) indiquaient que cette situation avait été responsable de réactions allergiques [11].

1.4. Prévenir ou limiter le fardeau de l'allergie alimentaire

Différentes interventions médicales et pédagogiques peuvent permettre de diminuer les conséquences psycho-sociales de l'allergie alimentaire et d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage. Une revue systématique portant sur 7 publications montre ainsi que la réalisation de tests de provocation orale (TPO) alimentaires permet d'améliorer la qualité de vie des patients et de leurs parents [12]. De même, une étude comparative sur 62 patients portant sur l'immunothérapie orale (ITO) à l'arachide a montré une amélioration significative de la qualité de vie chez les enfants et leurs mères 2 mois après TPO final [13]. L'éducation thérapeutique du patient allergique alimentaire, incluant une formation à l'auto-injection d'adrénaline, apparaît également essentielle. De même, des séances d'éducation thérapeutique pour l'entourage permettraient, en plus d'améliorer les connaissances et compétences de gestion de l'urgence anaphylactique par les proches, d'améliorer leurs scores de qualité de vie et d'anxiété à 3 mois [14].

Compte tenu de l'inquiétude des patients allergiques alimentaires à l'idée d'avoir un contact cutané ou d'être à proximité de leur allergène causal, une éducation verbale sur le faible risque réactogène couplée à la mise en présence et au contact cutané avec l'allergène, porté dans un récipient puis touché avec le doigt, pourrait permettre de diminuer l'inquiétude du patient et de son entourage. Cette intervention semble diminuer l'inquiétude parentale ($p = 0,01$) mais n'a pas démontré significativement un effet sur les scores de qualité de vie [15]. De même, la crainte de mal tolérer l'injection d'adrénaline peut être diminuée en proposant au patient ou à son entourage de réaliser l'injection lors d'une réaction en TPO, afin d'en montrer l'innocuité.

Enfin, une prise en charge sur le plan psychique peut être utile, allant du simple support psychologique aux thérapies cognitivo-comportementales, en passant par des camps ou groupes de support, voire à une évaluation psychiatrique. Afin de sélectionner au mieux les patients et parents pour qui ce type de prise en charge pourrait être indiqué, un questionnaire de dépistage peut être utilisé, recherchant en particulier des antécédents anxio-dépressifs ou de stress post-traumatique, des signes de syndrome anxio-dépressif ou de stress post-traumatique liés à une réaction anaphylactique passée, et une situation de harcèlement [16].

2. Les mécanismes de la prévention primaire (d'après la communication de Dominique Bullens, Leuven, Belgique)

2.1. Définitions et objectifs de la prévention

La prévention primaire vise à prévenir la survenue d'une pathologie avant son apparition, en agissant sur l'exposition à ses agents causaux connus, en modifiant les comportements à risque pouvant favoriser son développement, et en augmentant la résistance à ladite pathologie en cas d'exposition. Elle peut reposer sur

l'éducation collective et individuelle, la législation ou des politiques de santé telles que la vaccination. Quant à la prévention secondaire, elle vise à réduire l'impact d'une maladie ou d'un terrain déjà présents, afin d'en prévenir la progression et les complications à long terme. La prévention tertiaire vise quant à elle à alléger les effets d'une maladie chronique déjà en place, afin d'aider les personnes concernées à maintenir autant que possible leurs fonctions, qualité et espérance de vie.

En allergologie, les objectifs de la prévention sont divers. On peut ainsi chercher à prévenir la sensibilisation allergénique, le développement d'une authentique allergie IgE-dépendante ou d'allergies non IgE-dépendantes comme l'entérococolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) ou l'oesophagite à éosinophiles (EoE), les manifestations cliniques de maladies atopiques telles que l'asthme, la rhinite, l'eczéma ou l'allergie alimentaire.

2.2. Mécanismes précoces de développement de l'atopie

Le terrain familial joue un rôle important dans le développement des maladies atopiques [17], et la réponse inflammatoire néonatale, polarisée Th2, a tendance à persister chez les sujets issus de familles à risque, causant un déséquilibre de la balance normale entre les lymphocytes T régulateurs (Treg) et les lymphocytes Th1/Th2 effecteurs, en faveur d'une réponse Th2. Ce déséquilibre est ainsi responsable d'un microenvironnement inflammatoire riche en cytokines Th2 produites notamment par les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2s) et les lymphocytes Th2 [18], à l'origine du développement de maladies atopiques précoces avant 2 ans (allergies respiratoires, dermatite atopique et allergies alimentaires au lait de vache, œuf de poule, blé, soja, pomme de terre et banane).

Le rôle de l'environnement est aussi essentiel, notamment par le biais d'interactions gène-environnement. Ainsi, un microenvironnement cytokinique inflammatoire entraîne une diminution de la déméthylation au niveau des gènes régulateurs des lymphocytes T, ayant pour conséquence une diminution de leur activation, et par conséquent une diminution du nombre de lymphocytes Treg naturels (nTreg) en promouvant leur repolarisation vers un profil Th2 [19].

Les maladies allergiques de survenue précoce (avant 2 ans) semblent associées à une signature biologique particulière au niveau du sang de cordon, y associant des taux élevés d'IgE totales et d'IL-4, ainsi qu'un rapport d'expression Foxp3/CD3 γ bas signant une faible proportion de Treg [20]. Le phénotype clinique des patients de cette étude associait une allergie alimentaire à 1 an (> 90 %), une sensibilisation aux acariens domestiques (> 95 %) avec polysensibilisation à 6 ans (90 %), une dermatite atopique et une allergie respiratoire (> 80 %). Ces patients présentaient également des IgE spécifiques vis-à-vis de l'œuf significativement plus élevées à l'âge de 12 mois. À l'inverse, cette signature biologique dans le sang de cordon était absente en cas de maladies allergiques de survenue tardive (2–6 ans), s'exprimant cliniquement par une rhinite avec 50 % de sensibilisation aux acariens domestiques (parfois monosensibilisés). Le ratio Foxp3/CD3 γ dans le sang de cordon pourrait ainsi permettre d'identifier les nouveau-nés à risque augmenté de développer précocement une allergie [21]. De même, la production d'IL-10 par les leucocytes stimulés par ovalbumine et Der p2 issus de sang de cordon était significativement plus élevée chez les patients n'évoluant pas vers un phénotype allergique comparé à ceux développant une allergie [20].

Enfin, la transmission verticale pendant l'accouchement par voie basse des micro-organismes du microbiote maternel vaginal et digestif est responsable de la colonisation initiale du tube digestif du nourrisson, pouvant ainsi influencer le microenvironnement local. Par ailleurs, les micro-organismes digestifs maternels ou leurs antigènes portés par les cellules dendritiques pourraient

être transportés vers le placenta pendant la grossesse, où leur présentation à l'épithélium et au système immunitaire fœtal pourrait permettre d'induire une tolérance alimentaire [22].

2.3. Stratégies de prévention des allergies alimentaires

Afin de prévenir le développement des maladies atopiques, en particulier de l'allergie alimentaire, différentes stratégies sont étudiées, en population générale et dans les groupes à haut risque.

Le régime alimentaire maternel ne doit pas être restrictif au cours de la grossesse et de l'allaitement, car il serait délétère. L'éviction maternelle d'allergènes pendant la grossesse n'a pas montré d'effet protecteur sur la survenue de maladies atopiques, notamment l'allergie alimentaire [23].

Le maintien d'un allaitement maternel exclusif pendant 3 à 4 mois semble permettre de diminuer l'incidence de l'eczéma et la survenue d'un wheezing dans les 2 premières années de vie. Les données ne montrent pas d'effet protecteur de l'allaitement maternel sur le développement d'une allergie alimentaire [24].

La diversification alimentaire débutée tôt vers 4 mois en poursuivant l'allaitement maternel, pourrait avoir un intérêt protecteur en particulier sur les populations à risque (dermatite atopique précoce, modérée à sévère, par exemple). Ainsi, la consommation précoce d'arachide dans l'enfance est associée à une faible prévalence d'allergie à l'arachide [25]. L'introduction précoce à partir de 3 mois d'aliments allergéniques, et en particulier de l'arachide, semble ainsi prévenir le risque de sensibilisation et d'allergie alimentaire (RR = 0,56, IC 95 % [0,36–0,87]), alors qu'il n'existe aucune preuve que retarder l'introduction d'allergènes alimentaires tels que l'arachide, l'œuf ou le poisson au-delà de 4 à 6 mois puisse prévenir la survenue de maladies atopiques [24,26]. Une exclusion délibérée de l'arachide ou l'œuf au-delà de 6 à 12 mois de vie pourrait même augmenter le risque d'allergie pour ces aliments.

Les recommandations de 2014 de l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI) suggéraient un possible effet protecteur des hydrolysats poussés de lait de vache ou de caséine [27]. Toutefois, une méta-analyse de 2016 n'a pas retrouvé de différence significative entre les hydrolysats et les laits standards sur la prévention des maladies allergiques ou l'apparition d'une sensibilisation allergique au lait de vache [24,28,29]. Une revue *Cochrane* portant sur 16 études ne retrouvait pas non plus de preuve suffisante pour supporter une alimentation à court terme ou prolongée par hydrolysat pour prévenir les maladies allergiques en comparaison avec l'allaitement maternel ou le lait de vache chez les enfants ne pouvant pas être allaités [29].

S'appuyant sur le rôle démontré du microbiote dans les phénomènes de tolérance, le rôle préventif d'une supplémentation par des probiotiques, prébiotiques ou synbiotiques est débattu. Il n'existe à ce jour pas de preuve suffisante pour supporter leur utilisation pendant la grossesse ou l'enfance afin de prévenir le développement d'une allergie alimentaire [24,27].

Les traitements émollients, utilisés dans la dermatite atopique pour améliorer la barrière cutanée et bloquer la cascade inflammatoire, ont été évalués dans la prévention des sensibilisations et maladies allergiques. Les résultats préliminaires n'ont toutefois pas été confirmés par les études menées sur de grandes cohortes (BEEP, PreventADALL) [30].

2.4. Conclusions et perspectives

Les stratégies de prévention primaire des allergies alimentaires semblent se clarifier et reposent aujourd'hui principalement sur la diversification précoce et sans restriction. Assurer la bonne installation du microbiote (notamment digestif) chez le nouveau-né pourrait être une autre piste en matière de prévention. Cibler les organes barrières comme la peau comme stratégie thérapeutique

préventive reste débattu, les premiers résultats sur de grandes cohortes étant négatifs.

3. Prévention primaire : que nous apprennent les cohortes ? (d'après la communication de Gideon Lack, Londres, Angleterre)

La voie d'exposition à un allergène est capable d'influencer la polarisation de la réponse lymphocytaire spécifique vis-à-vis de cet allergène : une exposition cutanée va ainsi générer des cellules Th2 mémoire au niveau des ganglions lymphoïdes de drainage impliquées dans le développement d'une allergie, tandis qu'une exposition orale va aboutir à la production de cellules Th1 et Treg mémoire au niveau des ganglions mésentériques, responsables d'une réponse plutôt tolérante vis-à-vis de cet allergène [31]. Ainsi, la consommation précoce d'arachide dans la petite enfance est associée à une faible prévalence d'allergie à l'arachide chez les enfants âgés de 4 à 18 ans : 1,85 % au Royaume-Uni contre 0,17 % en Israël [25].

3.1. Étude EAT

Dans l'étude EAT, 1303 nourrissons en population générale ayant bénéficié d'un allaitement maternel pendant les 3 premiers mois de vie bénéficiaient soit d'une diversification standard à l'âge de 6 mois, soit de l'introduction dès 3 mois de lait de vache puis des autres aliments allergéniques (œuf cuit, blé, poisson, sésame, arachide) dans un ordre aléatoire avec l'objectif d'en ingérer dans les quantités appropriées à l'âge de 5 mois [32].

Si l'analyse « en intention de traiter » n'a pas permis de montrer d'effet significatif, l'analyse per protocole retrouvait toutefois dans le groupe d'introduction précoce une réduction significative de la prévalence de l'allergie à l'arachide de 100 % (RR = 0 % contre 2,5 % dans le groupe diversifié à partir de 6 mois) et de la prévalence de l'allergie à l'œuf de 75 % (RR = 1,4 % contre 5,5 % dans le groupe diversifié à partir de 6 mois) [32]. Il faut souligner la difficulté pour les parents d'appliquer le programme de diversification dans les règles de l'étude.

En revanche parmi les enfants à risque (IgE alimentaires $\geq 0,1$ kUa/L), l'introduction précoce des aliments allergéniques (≥ 1 aliment) semblait significativement diminuer la survenue d'une allergie alimentaire (19,2 % contre 34,2 % pour le groupe diversifié à partir de 6 mois, $p = 0,03$), en particulier pour l'œuf (20 % contre 48,6 % pour le groupe diversifié à partir de 6 mois, $p = 0,01$). Ceci n'était pas observé pour l'arachide (14,3 % contre 33,3 %, $p = 0,26$) possiblement du fait d'un manque de puissance vu le faible effectif de ce sous-groupe [33].

3.2. Étude LEAP

Dans l'étude LEAP, 640 nourrissons âgés de 4 à 11 mois avec un eczéma et/ou une allergie à l'œuf, sensibilisés ou non à l'arachide, se voyaient soit bénéficier d'une consommation régulière d'arachide, soit placés en éviction de l'arachide.

La consommation régulière d'arachide a ainsi été efficace pour prévenir la survenue d'une allergie à l'arachide à 60 mois en prévention primaire (pricks et IgE spécifiques négatifs), avec une prévalence de 1 % de l'allergie à l'arachide dans le groupe « consommation » contre 6 % dans le groupe « éviction » ($p = 0,008$). En prévention secondaire (chez les enfants sensibilisés à l'arachide), l'intervention a également été jugée significativement efficace dans les sous-groupes IgE spécifiques positifs seuls (4,3 % contre 31,6 %), et pricks et IgE spécifiques positifs (12,8 % contre 40,5 %) ; la différence n'était pas significative pour le sous-groupe pricks positifs seuls (0,0 % contre 21,4 %), possiblement en lien avec un manque de puissance (effectif faible) [34]. À 5 ans, le bénéfice de cette tolérance

orale est « allergène-spécifique » vis-à-vis de l'arachide, avec dans l'analyse en intention de traiter une prévalence de 3,2 % d'allergie à l'arachide pour le groupe consommation contre 17,2 % pour le groupe en éviction [35].

Des analyses complémentaires ont montré que la probabilité de développer une allergie à l'arachide est corrélée positivement et significativement à l'âge à l'inclusion ainsi qu'à la durée et la sévérité de l'eczéma (évaluée sur le SCORAD), ce qui souligne l'importance d'une intervention très précoce pour ne pas rater la fenêtre d'opportunité.

Lorsqu'on estime l'effet de la consommation d'arachide dans la cohorte LEAP, la réduction estimée de survenue d'une allergie à l'arachide est de 53,1 % (9,6 % dans le groupe consommation contre 20,4 % dans le groupe éviction). Il s'agit toutefois d'une population sélectionnée. Si on applique cette même intervention à la population générale, où 15 % des enfants présentent de l'eczéma dans les 11 premiers mois de vie, la probabilité de développer une allergie à l'arachide est estimée à 0,5 % pour le groupe consommation précoce contre 2,8 % pour le groupe éviction précoce, soit une réduction cumulée de 81 % de développer une allergie à l'arachide pour l'ensemble des groupes de sévérité d'eczéma.

3.3. Conclusion

Dans sa conclusion, et à partir de l'exemple de l'arachide, Gideon Lack insiste donc sur la nécessité de la diversification pour tous les enfants, sans restriction, et ce d'autant plus tôt que des facteurs de risque d'allergie alimentaire émergent comme une dermatite atopique modérée à sévère.

4. Immunothérapie (hors arachide) : état des lieux et perspectives (Marta Vazquez-Ortiz, Londres, Angleterre)

La littérature sur l'efficacité et la tolérance de l'ITO retrouve 114 études (surtout monocentriques, sur de petits effectifs et avec des critères de jugement non standardisés) sur plus de 3680 sujets, principalement dans l'allergie au lait de vache, à l'œuf de poule et à l'arachide. S'appuyant sur ces données, l'EAAI recommande l'ITO comme option thérapeutique pour augmenter le seuil réactogène chez les enfants âgés d'au moins 4 ans présentant une allergie persistante au lait de vache, à l'œuf ou à l'arachide ; aucune recommandation n'est en revanche proposée pour les autres aliments ou chez l'adulte [36].

4.1. Objectifs et résultats des études en immunothérapie

Dans les études sur l'immunothérapie orale, l'objectif général pour le patient, bien qu'hétérogène et variable entre chacune, est d'aboutir à une liberté et une sécurité plus grandes et des précautions moindres. Ainsi, on peut chercher à obtenir une protection contre les réactions à faible ou à forte dose, à augmenter la dose tolérée et régulièrement ingérée, ou à aboutir à un régime libre en timing et en dose, voire à supprimer la trousse d'urgence. À plus long terme, on peut viser à une protection durable (*sustained unresponsiveness*). L'obtention d'une meilleure adhérence et/ou tolérance à l'immunothérapie est également un critère d'évaluation important.

L'hétérogénéité des protocoles d'ITO et des critères de jugement pose des problèmes de comparabilité entre études. De même, il serait essentiel de mieux prendre en considération des éléments d'évaluation pertinents pour les patients, parents et autres intervenants, correspondant à leurs attentes.

La définition des objectifs et résultats attendus les plus pertinents reste un point essentiel, à ce jour en cours d'évaluation par l'EAAI, et s'appuie sur une stratégie en 3 étapes :

- une revue systématique des *outcomes* utilisés dans les études d'immunothérapie pour le lait, l'œuf et l'arachide ;
- une analyse de l'impact sur les données de ces différentes mesures ;
- une étude auprès des patients et parents pour définir leurs attentes en termes de résultats les plus pertinents à leurs yeux [37].

4.2. Efficacité

L'immunothérapie apparaît efficace dans une revue systématique de l'EAAI portant sur 1259 patients, provenant de 31 études, désensibilisés au lait de vache, à l'œuf de poule ou à l'arachide par voie orale, sublinguale ou épicutanée, avec un odds ratio à 0,209 (IC 95 % [0,129–0,340]) [36]. D'autres études positives ont également été publiées concernant l'immunothérapie au blé [38–40], au sésame [41], à la noix [42], à la noisette [43,44], au poisson [45] ou encore à la pêche [46,47]. En revanche, lorsqu'on s'intéresse à la non-réponse durable à l'allergène (*sustained unresponsiveness*), les résultats demeurent non significatifs avec une tendance favorable (194 patients issus de 4 études), mais avec une perte progressive de l'effet bénéfique de l'immunothérapie décrite en cas de reprise d'une éviction au décours.

Le succès de l'ITO semble avoir un impact positif sur la qualité de vie des enfants, mais avec des limites méthodologiques nombreuses (études ouvertes non contrôlées, évaluation par les parents, peu de données sur les patients « difficiles », TPO initial positif potentiellement facteur confondant).

Parfois, l'immunothérapie est réalisée à l'aide d'aliments transformés. Ainsi, chez les patients réactifs à l'œuf ou au lait cuit, l'immunothérapie pourra être conduite avec l'allergène sous forme cuite ; l'efficacité apparaît modérée (< 50 %) avec des données de sécurité pauvres [48]. Chez les patients tolérant les formes cuites, elle pourrait possiblement accélérer la résolution de l'allergie, hypothèse à pondérer toutefois par le potentiel phénotype transitoire de l'allergie de ces patients. Cependant, les preuves d'efficacité restent faibles. Ainsi, une étude récente, certes de faible puissance, n'a pas retrouvé d'effet significatif chez ces patients [49]. Par ailleurs, une immunothérapie type « échelle de lait » (cookies cuits puis chocolat au lait puis lait, durée totale de 9 mois) n'a pas montré de différence significative en termes d'efficacité ou de sécurité (y compris sur le recours à l'adrénaline à domicile) comparativement à une ITO conventionnelle (lait, durée totale de 5 mois), dans une étude menée sur 41 enfants de plus de 3 ans présentant une allergie aux protéines de lait de vache (APLV) persistante [50].

Des protéines recombinantes hypoallergéniques (poissons, fruits) [51] ou des peptides de 10–20 acides aminés (lait de vache, œuf de poule) [52] sont à l'étude dans des modèles pré-cliniques en immunothérapie orale ou injectable.

Des voies d'administration alternatives à l'immunothérapie orale ont également été étudiées, en particulier la voie sublinguale (ITSL) qui semble se révéler efficace pour l'arachide, bien que moins que l'ITO, mais pourrait être intéressante pour augmenter l'efficacité et la sécurité d'une ITO consécutive [53]. Quant à la voie épicutanée, son efficacité n'a pas été démontrée pour le lait [54], mais pourrait être dépendante de la dose (250 µg) et liée au jeune âge pour l'arachide (54 % de répondeurs avec l'IT épicutanée par patch contre 19 % avec le placebo chez les 6–11 ans) [55].

Enfin, différentes molécules ont été proposées comme adjuvant à l'immunothérapie, telles que les probiotiques (meilleure *sustained unresponsiveness* dans l'ITO à l'arachide dans une étude, sans toutefois de groupe contrôle ITO sans probiotique [56]) mais aussi les anti-histaminiques, le kétotifène et les corticostéroïdes inhalés (usage prophylactique mais pas d'essai randomisé), ou l'omalizumab. Pour ce dernier, quelques semaines de traitement pourraient permettre une augmentation des doses d'ITO (*up dosing*)

plus rapide et une amélioration de la sécurité dans les schémas d'escalade courts, dans l'ITO au lait, à l'arachide ou à de multiples aliments. Toutefois, cette amélioration de la sécurité est souvent réversible à l'arrêt de l'omalizumab, notamment dans les ITO « difficiles » [57], et 25 % des patients sous omalizumab n'ont pas d'augmentation de leur seuil réactogène [58]. Son coût élevé, l'absence de données sur la durée optimale et la sécurité à long terme en restreignent également l'usage. Il n'a pas reçu à ce jour d'autorisation d'utilisation dans l'allergie alimentaire.

4.3. Sécurité et observance

La sécurité de l'immunothérapie est peu prévisible. Des réactions le plus souvent légères et transitoires sont ainsi plus fréquemment rapportées pendant la phase d'escalade, mais l'anaphylaxie reste toutefois assez commune et peut survenir à tout moment, avec un rôle important des cofacteurs. Les ITO « difficiles » représentent finalement une minorité de patients, sujets notamment à des réactions d'une inhabituelle fréquence et/ou sévérité.

Les réactions allergiques sont plus communes sous ITO que sous éviction alimentaire, mais concernent en fait en particulier des réactions locales. Des données en vraie vie rassemblées au cours d'une étude européenne de l'EAACI sur un grand nombre de patients confirment le risque de réactions aiguës (anaphylaxie) ou chronique (oesophagite à éosinophiles) (data non publiées à ce jour).

L'adhésion à long terme à l'immunothérapie est relativement faible, puisqu'au décours d'ITO au lait de vache, seuls 30 % des patients consommaient régulièrement du lait ou des produits laitiers, les 70 % restants ayant diminué ou stoppé leur immunothérapie [59]. Par ailleurs, chez l'adolescent asthmatique présentant des attitudes à risque ou une mauvaise compliance, le risque d'anaphylaxie sévère aux doses d'ITO est particulièrement important [60].

Afin d'améliorer la sécurité au cours de l'ITO, il est donc essentiel de définir des critères précis d'inclusion (phénotype à plus faible risque basé sur les résultats des prick-tests et IgE, le seuil et la sévérité réactogène en TPO, la présence d'un asthme persistant associé) et d'exclusion (asthme mal contrôlé, mauvaise compliance), ainsi que des critères d'arrêt de l'ITO (asthme mal contrôlé, sauts de prises, management inadéquat des réactions, cofacteurs non évités, mauvaise supervision ou communication). Il sera essentiel d'insister sur l'éducation thérapeutique (planification des prises, gestion des comorbidités, management de l'anaphylaxie) et sur un monitoring strict des progrès de l'ITO et du contrôle de l'asthme.

4.4. Autres aspects

À ce jour, la prédiction au niveau individuel de l'efficacité et de la sécurité de l'immunothérapie n'est pas possible. Toutefois, des biomarqueurs « pré-immunothérapie » pourraient permettre d'identifier les patients à plus haut risque d'effets adverses ou de mauvaise tolérance de l'ITO. Ces sujets présentent des prick-tests et IgE spécifiques plus réactifs et reconnaissant certains peptides tels que la caséine ou l'ovomucoïde, des seuils réactogènes plus bas, des réactions plus sévères au TPO initial et souffrent davantage d'asthme persistant. Ces patients sont sujets à des réactions persistantes, plus sévères et fréquentes, et sont davantage en situation d'abandon de leur ITO [61,62].

L'ITO et l'IT épicutanée par patch pourraient être intéressantes sur le plan économique pour les sujets ayant les meilleurs taux de réponse dans le temps, mais les coûts de santé et des produits sont mal estimés et les données d'efficacité et de sécurité, importantes dans ce cadre, restent incomplètes et peu claires [63,64].

4.5. Conclusions et perspectives

Les bases de l'immunothérapie sont aujourd'hui posées et sa recommandation par l'EAACI dans les centres spécialisés chez l'enfant de plus de 4 ans allergique au lait de vache, à l'œuf de poule et à l'arachide est appuyée par la littérature scientifique.

Cependant, il persiste de nombreuses interrogations concernant sa sécurité, son efficacité dans le temps (*sustained unresponsiveness*), son bénéfice médico-économique, la compréhension de certains de ses mécanismes, ses modalités de réalisation et d'évaluation, et les éventuels biomarqueurs prédictifs de réponse.

Les « patients difficiles », c'est-à-dire ceux qui pourraient bénéficier le plus de cette ITO, sont aussi ceux chez qui elle est la plus risquée, posant des questionnements éthiques sur sa réalisation. De même, les patients et familles qui poursuivent une ITO sont surtout guidés par la peur d'une réaction fatale et le désir de diminuer le risque de réaction, d'avantage que par l'envie d'incorporer l'aliment allergénique dans le régime alimentaire, interrogeant finalement sur les bons objectifs à cibler et la juste indication de l'ITO.

Il est donc essentiel pour l'avenir de travailler sur ces différentes limites, afin de développer à partir des données en vie réelle des stratégies visant à améliorer la sécurité et l'efficacité de l'ITO, ainsi que de définir des objectifs pertinents et consensuels intégrant ceux des patients.

5. Prise en charge des allergies alimentaires multiples (d'après la communication de Philippe Bégin, Montréal, Canada)

Les allergies alimentaires multiples concernent 30 % des patients présentant une allergie alimentaire, et impliquent des allergènes plus ubiquitaires mais aussi plus souvent atypiques. Il s'agit d'un phénotype clinique plus sévère, évoluant moins souvent vers une résolution spontanée et responsable d'une plus forte altération de la qualité de vie. Il est important d'être capable de différencier la co-allergie de la réactivité croisée, par exemple dans les allergies arachide-légumineuses ou fruits à coque, et le test d'inhibition constitue un outil intéressant dans ce cadre.

La survenue de réactions et leur sévérité, ainsi que l'évolution naturelle ou sous immunothérapie de l'allergie alimentaire semble être impactée par la proportion des IgE spécifiques de l'allergène (ratio IgE spécifiques/IgE totales) et par la quantité d'IgG4 spécifiques ; la qualité fonctionnelle et la cible antigénique de ces anticorps est également un aspect important à prendre en considération.

5.1. L'immunothérapie orale dans les allergies alimentaires multiples

La société canadienne d'allergologie et d'immunologie clinique (CSACI) recommande dans l'allergie alimentaire IgE-dépendante une pratique de l'immunothérapie orale fondée sur les preuves mais aussi centrée sur le patient (médecine personnalisée) et prenant en compte l'hétérogénéité et la spécificité de la condition et du contexte individuel [65]. Cette personnalisation et l'intégration de considérations humaines et éthiques en plus des aspects techniques sont d'autant plus essentielles pour guider la décision thérapeutique dans les allergies alimentaires atypiques, multiples, sévères ou sur terrain particulier (adulte).

L'immunothérapie orale repose sur 2 grands mécanismes : la désensibilisation mastocytaire et l'immunomodulation. La désensibilisation est responsable d'un changement dans le seuil de dégranulation et repose notamment sur la consommation des complexes IgE, le recyclage des FcεRI, et la compétition des IgE. Cette désensibilisation peut être spécifique (comme dans l'ITO alimen-

taire) ou non spécifique (comme avec l'omalizumab, avec lequel on observe une diminution du seuil de dégranulation, y compris à distance de l'arrêt du traitement). La modulation immunitaire passe quant à elle par une diminution de la production d'IgE, la synthèse d'anticorps bloquants (IgG4), la déplétion en cellules Th2 et la génération de cellules Treg.

Différents schémas thérapeutiques d'ITO sont envisageables en cas d'allergie alimentaire multiple : une approche séquentielle consistant à introduire chaque allergène l'un après l'autre et à augmenter la dose de chacun une fois la phase de maintenance atteinte pour l'allergène précédent, ou une approche simultanée consistant à introduire et augmenter la dose de chaque allergène en parallèle, puis en poursuivre la maintenance pour chacun. Le choix de l'horaire (prise simultanée ou différentielle des différents allergènes) ainsi que du rythme d'escalade sont également importants à définir, ce dernier pouvant être fixe ou adaptatif (pourcentage d'augmentation adapté selon la réponse du patient) [66,67].

Le nombre et le choix des allergènes alimentaires utilisés doivent être adaptés à chaque situation. Dans la cohorte OEAOIT (étude en vie réelle en cours), près de trois quarts des patients bénéficiaient d'une ITO à plus d'un allergène, et les allergènes les plus souvent présents dans le mélange étaient l'arachide, l'œuf de poule et le lait de vache.

Les cofacteurs évitables doivent être parfaitement contrôlés, davantage encore que dans les ITO à un seul aliment. En particulier, il conviendra d'être vigilant à l'exercice physique, pouvant résulter en une température centrale > 39 °C capable d'induire une phosphorylation des protéines des jonctions serrées et augmenter ainsi l'absorption de macromolécules, dont celles des allergènes alimentaires.

Les TPO restent utiles afin de suivre l'évolution du seuil réactogène pour chaque aliment, et peuvent permettre si le patient aime l'aliment, de confirmer la possibilité d'en manger davantage, ou s'il ne l'aime pas d'en réduire la fréquence de prise.

5.2. Place de l'omalizumab

L'omalizumab (anticorps monoclonal humanisé anti-IgE) lie les IgE spécifiques libres et déplace les IgE de leur récepteur FcεRI de façon dose-dépendante, générant ainsi des complexes omalizumab-IgE stables pendant 2 semaines (la demi-vie de l'omalizumab est de 3 semaines et celles des IgE libres de 2 jours) [68] et spécifiques de l'allergène. Son effet bloquant est ainsi dépendant des taux sériques d'omalizumab libre mais surtout de la concentration en complexes omalizumab-IgE spécifiques de l'allergène, la liaison des IgE spécifiques diminuant la réticulation (*cross linking*) de leurs récepteurs de haute affinité et donc la dégranulation du mastocyte. Cette désensibilisation pharmacologique entraîne la diminution significative dès la 8^e semaine de traitement, puis la stabilisation de l'expression membranaire de CD203c sur le mastocyte et le basophile, expliquant l'augmentation du seuil réactogène en TPO.

Le traitement par omalizumab semble renforcer l'efficacité de l'ITO, qu'elle soit mono- ou multi-allergénique. Ainsi, sur 35 patients recevant une ITO à l'arachide, 79 % des sujets traités par omalizumab toléraient 2 g de protéines à 26 semaines (et après 6 semaines d'arrêt de l'anti-IgE) contre seulement 12 % des sujets recevant un placebo (OR = 6,6, $p < 0,01$) [69]. De même, dans une étude sur 48 enfants de 4 à 15 ans recevant une ITO à plusieurs aliments, 83 % des patients toléraient 2 g de protéines alimentaires (pour ≥ 2 aliments) à 36 semaines (après 20 semaines d'arrêt de l'omalizumab) contre 33 % dans le groupe placebo (OR = 10,0, IC 95 % [1,3–58,3], $p < 0,01$) [70]. En revanche, une étude dans l'ITO au lait de vache, réalisée avec un protocole lent, ne montrait pas de bénéfice significatif en termes d'efficacité pour le groupe traité par omalizumab comparé au groupe placebo [71].

Le taux d'IgE totales circulantes pourrait être prédictif de la réponse au traitement, les sujets répondeurs ayant des taux plus élevés que les non répondeurs. Toutefois, la question de la posologie habituellement ajustée à ce taux reste posée dans le contexte de l'allergie alimentaire.

Le profil de sécurité de l'ITO semble amélioré par l'omalizumab, avec moins de réactions adverses [70,71] en dépit de doses plus élevées atteintes [69]. La plupart des réactions adverses rapportées lors des ITO sous omalizumab correspond à des symptômes qui ne sont pas clairement IgE-dépendants (vomissements, crampes, diarrhées, infiltration éosinophilique ou lymphocytaire sur les biopsies). Ces réactions adverses immédiates et retardées en cours d'ITO sous omalizumab, ainsi que leurs conséquences sur l'ITO et leur prise en charge, font également l'objet d'une analyse particulière dans l'étude en vie réelle OEAOIT en cours.

Compte tenu de l'ensemble de ces données et des considérations médico-économiques, il semblerait ainsi cohérent de proposer le recours à l'omalizumab sur un temps court pour accompagner les schémas de désensibilisation « rapide » (2–4 mois) notamment en cas d'ITO multiple pour en limiter les effets secondaires [69,70], et de plutôt s'en abstenir en cas de schéma de désensibilisation « lente » [71]. L'omalizumab en ITO permettrait principalement de réduire le fardeau des effets adverses de l'immunothérapie chez les patients les plus sévères, a fortiori multi-allergiques.

5.3. Conclusions et perspectives

Une approche personnalisée (choix du ou des aliments, du protocole et du schéma, objectifs du traitement) est fondamentale pour la prise en charge et l'immunothérapie, d'autant plus dans les allergies alimentaires multiples. Un cadre théorique distinguant les mécanismes de désensibilisation mastocytaire et d'immunomodulation, et considérant la cinétique de distribution de l'allergène, paraît nécessaire pour établir des corrélations cliniques utiles à la personnalisation du traitement. L'omalizumab pourrait être utile seul ou en association à une immunothérapie pour en éviter les effets secondaires chez les patients les plus sévères mais n'a pas à l'heure actuelle d'indication formelle dans l'allergie alimentaire. Il sera donc important d'en établir plus précisément les indications et les conditions d'usage, avant de proposer l'accès à cette option thérapeutique coûteuse, dans tous les cas en centre spécialisé. Des études sont en cours, en particulier au Canada.

6. Immunothérapie dans l'allergie alimentaire : pour qui, comment, pour quel objectif ? (d'après la communication de Jocelyne Just, Paris, France)

6.1. Risque et phénotype allergiques : à qui s'adresse l'immunothérapie ?

En vie réelle, le risque allergique est corrélé au seuil réactogène du patient. Dans l'étude MIRABEL, la dose réactogène médiane était de 67 mg de protéines d'arachide mais 1 % des patients étaient susceptibles de présenter une réaction avec des symptômes objectifs à de très faibles doses (0,26 mg [0,03–2,24] de protéines) [2,72].

Ce seuil réactogène dépend de l'âge, comme observé dans une revue de littérature portant sur 55 études s'intéressant aux seuils réactogènes de TPO à l'arachide, la noisette, le lait et l'œuf. Ainsi, pour un seuil de 300 mg d'arachide, 71 % des adultes et 41 % des enfants allergiques alimentaires ont une réaction allergique [72]. Dans l'allergie alimentaire, le seuil réactogène est également fonction des comorbidités allergiques, tout particulièrement l'asthme, la dermatite atopique et les co-allergies alimentaires. Ainsi, 3 phénotypes (*clusters*) ont été décrits dans l'allergie à l'arachide à partir de la cohorte MIRABEL :

- allergie à l'arachide légère ;
- allergie à l'arachide sévère avec peu de comorbidités allergiques ;
- allergie à l'arachide sévère avec nombreuses comorbidités allergiques [73].

Le seuil réactogène pourrait être approché à l'aide d'un TPO (*gold standard*) ou par modélisation mathématique – comme cela a été montré dans l'allergie à l'arachide dans la cohorte MIRABEL – reposant sur le sexe, la taille du prick test, le taux d'IgE spécifiques (Ara h2) [74]. Un score composite basé sur différents marqueurs pourrait être utile (activation normalisée des basophiles à 1 ng/mL d'extrait d'arachide, âge, IgG4 spécifiques vis-à-vis d'Ara h2...). Ces données en cours de publication présentées par Jocelyne Just doivent toutefois être confirmées sur d'autres populations.

Il est donc essentiel de sélectionner de la façon la plus fine possible les candidats à une éventuelle ITO et ses objectifs, traitement personnalisé par excellence, en fonction de l'âge, du phénotype clinique, du seuil réactogène allergénique et du profil d'efficacité et de sécurité attendus. Les objectifs du patient doivent aussi être évalués, leur souhait étant le plus souvent d'éviter les réactions accidentelles notamment les plus graves, de limiter le « fardeau » de l'allergie au quotidien plutôt que de consommer l'aliment.

6.2. Efficacité et tolérance : comment optimiser l'immunothérapie ?

Au cours de l'essai PALISADE, étudiant l'efficacité (évaluée sur le résultat du TPO final pour une dose cumulée de 1043 mg) d'une ITO à l'arachide escaladée jusqu'à 300 mg sur 24 semaines, il a été observé à 12 mois de l'initiation une efficacité significative mais uniquement chez les patients âgés de 4 à 17 ans (67,2 % dans le groupe ayant reçu l'ITO contre 4,0 % dans le groupe placebo) [75]. De même, une IT épicutanée par patch de 250 µg d'arachide apparaissait significativement efficace chez des enfants âgés de 4 à 11 ans (étude PEPITES), avec 35,3 % de répondants dans le groupe traité contre 13,6 % dans le groupe placebo [76].

Une méta-analyse, portant sur 1041 patients inclus dans 12 essais contrôlés randomisés d'ITO à l'arachide, a montré que l'immunothérapie augmentait le risque d'anaphylaxie (OR = 3,12, IC 95 % [1,76–5,55]). De même, au cours de l'étude PALISADE, 34,7 % des sujets traités par ITO à l'arachide ont présenté une réaction adverse légère (contre 50 % dans le groupe placebo), 59,7 % une réaction modérée (contre 44,4 %), et 4,3 % une réaction sévère (contre 0,8 %) [75]. L'ITO apparaît ainsi mieux tolérée chez les patients plus jeunes, avec un profil initial moins allergique (niveau de réactivité des IgE spécifiques et des pricks, seuil réactogène), et lorsqu'elle implique des doses plus faibles. La présence et le contrôle suboptimal d'un asthme associé, d'antécédents d'anaphylaxie ou de comportements à haut risque sont en revanche grevés d'une tolérance moindre et de davantage de réactions adverses [77].

Les données en vie réelle retrouvent un arrêt de l'ITO chez 31,4 % des patients recevant une forte dose d'immunothérapie, contre 3,9 % de ceux traités par une faible dose. Dans une étude rétrospective en vie réelle sur l'ITO à l'arachide, 79 % des sujets désensibilisés atteignaient une dose de 3 g, avec un taux de réussite qui était inversement corrélé au taux d'IgE spécifiques initial ; les IgE spécifiques vis-à-vis de l'arachide avaient d'ailleurs diminué de 65 % après 3 ans de maintenance, les rendant intéressantes dans le cadre du suivi de l'efficacité de l'ITO [78]. Enfin, dans une autre étude de phase 3 sur l'IT épicutanée par patch à l'arachide (PEPITES), l'immunothérapie était quant à elle interrompue en raison d'effets indésirables (irritation au site d'application du patch) par 10,5 % des patients du groupe traité et 9,3 % du groupe placebo [76].

6.3. Immunothérapie : pour quel objectif ?

L'immunothérapie peut avoir différents buts : l'absence de réactivité malgré l'arrêt du traitement (*sustained unresponsiveness*), la normalisation de l'alimentation (liberté de manger l'aliment tout en maintenant un apport régulier), la protection individuelle afin de réduire le risque de réaction accidentelle.

Un objectif plus exigeant en termes de critères de réussite (dose tolérée ou réactogène plus élevée) expose davantage à une moindre tolérance ou des accidents plus fréquents, et donc à une moindre chance de succès. Ainsi, chez 24 patients ayant achevé 5 années d'ITO à forte dose d'arachide (4 g de protéines par jour), le maintien de la tolérance était obtenu uniquement chez 50 % des sujets (TPO négatif à 5 g de protéines après 4 semaines d'arrêt de l'ITO) [79]. Quelle que soit la dose envisagée, ce maintien de la tolérance diminue toutefois avec le temps d'arrêt de l'ITO [37].

Il est important de définir les populations à risque. Les adolescents et adultes constituent en particulier un groupe à haut risque pour l'ITO, de par une plus haute fréquence de seuil réactogène bas et une plus mauvaise compliance au traitement. Des séances d'éducation thérapeutique adaptées à l'âge peuvent être utiles, en particulier concernant la gestion des cofacteurs évitables lors de l'ITO, ainsi qu'une supervision quotidienne par internet de l'ITO au domicile [60]. La sécurité doit tout particulièrement être prise en compte dans la définition de l'objectif à atteindre.

Enfin, les attentes de l'enfant et sa famille doivent être prises en considération pour définir le but d'une ITO. En effet, la majorité des patients allergiques alimentaires ne souhaitent pas manger des cacahuètes mais voudraient pouvoir ne pas se préoccuper d'une éventuelle consommation accidentelle. Cent vingt-trois patients ont été interrogés sur leur motivation principale à se lancer dans une ITO : 62 % veulent réduire le risque de réaction fatale, 10,6 % veulent réduire le fardeau de l'éviction stricte et seuls 9 % désirent un régime alimentaire normal [80].

6.4. Conclusions et perspectives

L'ITO est par essence un traitement de médecine personnalisée, et il est impératif d'en sélectionner les indications, et d'en adapter les modalités de réalisation pratique et les objectifs à chaque sujet. La définition préalable du phénotype allergique du patient, du seuil réactogène, l'exploration du terrain sous-jacent sont donc impératifs afin d'optimiser l'efficacité et la sécurité. Elle doit également prendre en compte le contexte et l'âge du patient afin d'adapter ses modalités aux capacités du patient et de son entourage, et de bien percevoir leurs attentes spécifiques afin d'être bénéfique et surtout appropriée.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Ferro MA, Van Lieshout RJ, Ohayon J, Scott JG. Emotional and behavioral problems in adolescents and young adults with food allergy. *Allergy* 2016;71(4):532–40.
- [2] Deschildre A, Elegbedé CF, Just J, Bruyère O, Van der Brempt X, Papadopoulos A, et al. Peanut-allergic patients in the MIRABEL survey: characteristics, allergists' dietary advice and lessons from real life. *Clin Exp Allergy* 2016;46(4):610–20.
- [3] Shanahan L, Zucker N, Copeland WE, Costello EJ, Angold A. Are children and adolescents with food allergies at increased risk for psychopathology? *J Psychosom Res* 2014;77(6):468–73.
- [4] 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.
- [5] Ostblom E, Egmar AC, Gardulf A, Lilja G, Wickman M. The impact of food hypersensitivity reported in 9-year-old children by their parents on health-related quality of life. *Allergy* 2008;63(2):211–8.

- [6] Avery NJ, King RM, Knight S, Hourihane JO. Assessment of quality of life in children with peanut allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14(5):378–82.
- [7] Primeau MN, Kagan R, Joseph L, Lim H, Dufresne C, Duffy C, et al. The psychological burden of peanut allergy as perceived by adults with peanut allergy and the parents of peanut-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2000;30(8):1135–43.
- [8] Calsbeek H, Rijken M, Bekkers MJ, Kerssens JJ, Dekker J, van Berge Henegouwen GP. Social position of adolescents with chronic digestive disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14(5):543–9.
- [9] Roy KM, Roberts MC. Peanut allergy in children: relationships to health-related quality of life, anxiety, and parental stress. *Clin Pediatr (Phila)* 2011;50(11):1045–51.
- [10] Polloni L, Muraro A. Anxiety and food allergy: a review of the last two decades. *Clin Exp Allergy* 2020;50(4):420–41.
- [11] Fong AT, Katelaris CH, Wainstein BK. Bullying in Australian children and adolescents with food allergies. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29(7):740–6.
- [12] Kansen HM, Le TM, Meijer Y, Flokstra-de Blok BMJ, Welsing PMJ, van der Ent CK, et al. The impact of oral food challenges for food allergy on quality of life: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29(5):527–37.
- [13] Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Hansen G, et al. Efficacy, safety, and quality of life in a multicenter, randomized, placebo-controlled trial of low-dose peanut oral immunotherapy in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(2):479–91 [e10].
- [14] Brockow K, Schallmayer S, Beyer K, Biedermann T, Fischer J, Gebert N, et al. Effects of a structured educational intervention on knowledge and emergency management in patients at risk for anaphylaxis. *Allergy* 2015;70(2):227–35.
- [15] Weinberger T, Annunziato R, Riklin E, Shemesh E, Sicherer SH. A randomized controlled trial to reduce food allergy anxiety about casual exposure by holding the allergen: TOUCH study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(6):2039–42 [e14].
- [16] Feng C, Kim JH. Beyond avoidance: the psychosocial impact of food allergies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;57(1):74–82.
- [17] Lau S, Matricardi PM, Wahn U, Lee YA, Keil T. Allergy and atopy from infancy to adulthood: messages from the German birth cohort MAS. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;122(1):25–32.
- [18] Restori KH, Srinivasa BT, Ward BJ, Fixman ED. Neonatal immunity, respiratory virus infections, and the development of asthma. *Front Immunol* 2018;9:1249.
- [19] Zhang Y, Collier F, Naselli G, Saffery R, Tang ML, Allen KJ, et al. Cord blood monocyte-derived inflammatory cytokines suppress IL-2 and induce nonclassic “T(H)2-type” immunity associated with development of food allergy. *Sci Transl Med* 2016;8(321):321ra8.
- [20] Bullens DM, Seys S, Kasran A, Dilissen E, Dupont LJ, Ceuppens JL. Low cord blood Foxp3/CD3γ mRNA ratios: a marker of increased risk for allergy development. *Clin Exp Allergy* 2015;45(1):232–7.
- [21] Bullens DM, Kasran A, Dilissen E, Ceuppens JL. Neonatal IL-10 production and risk of allergy development. *Clin Exp Allergy* 2012;42(3):483–4.
- [22] Abrahamsson TR, Wu RY, Jenmalm MC. Gut microbiota and allergy: the importance of the pregnancy period. *Pediatr Res* 2015;77(1–2):214–9.
- [23] Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Evid Based Child Health* 2014;9(2):447–83.
- [24] Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, Committee on nutrition section on allergy immunology. The effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, hydrolyzed formulas, and timing of introduction of allergenic complementary foods. *Pediatrics* 2019;143(4):e20190281, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2019-0281> [Epub 2019 Mar 18. PMID: 30886111].
- [25] Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, Mesher D, Maleki SJ, Fisher HR, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(5):984–91.
- [26] Ierodiakonou D, Garcia-Larsen V, Logan A, Groome A, Cunha S, Chivinge J, et al. Timing of allergenic food introduction to the infant diet and risk of allergic or autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316(11):1181–92.
- [27] Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014;69(5):590–601.
- [28] Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, Chivinge J, Robinson Z, Geoghegan N, et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;352:i974.
- [29] Osborn DA, Sinn JK, Jones LJ. Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10:CD003664.
- [30] Lowe AJ, Leung DYM, Tang MLK, Su JC, Allen KJ. The skin as a target for prevention of the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120(2):145–51.
- [31] Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(6):1331–6.
- [32] Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J, et al. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med* 2016;374(18):1733–43.
- [33] Perkin MR, Logan K, Bahnson HT, Marrs T, Radulovic S, Craven J, et al. Efficacy of the enquiring about tolerance (EAT) study among infants at high risk of developing food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144(6):1606–14 [e2].
- [34] Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015;372(9):803–13.
- [35] Du Toit G, Sayre PH, Roberts G, Lawson K, Sever ML, Bahnson HT, et al. Allergen specificity of early peanut consumption and effect on development of allergic disease in the learning early about peanut allergy study cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(4):1343–53.
- [36] Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2018;73(4):799–815.
- [37] Rodríguez Del Río P, Escudero C, Sánchez-García S, Ibáñez MD, Vickery BP. Evaluating primary end points in peanut immunotherapy clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(2):494–506.
- [38] Nowak-Węgrzyn A, Wood RA, Nadeau KC, Pongracic JA, Henning AK, Lindblad RW, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of vital wheat gluten oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(2):651–61 [e9].
- [39] Kulmala P, Pelkonen AS, Kuitunen M, Paasilta M, Remes S, Schultz R, et al. Wheat oral immunotherapy was moderately successful but was associated with very frequent adverse events in children aged 6–18 years. *Acta Paediatr* 2018;107(5):861–70.
- [40] Rodríguez del Río P, Díaz-Perales A, Sanchez-García S, Escudero C, do Santos P, Catarino M, et al. Oral immunotherapy in children with IgE-mediated wheat allergy: outcome and molecular changes. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2014;24(4):240–8.
- [41] Nachshon L, Goldberg MR, Levy MB, Appel MY, Epstein-Rigbi N, Lidholm J, et al. Efficacy and safety of sesame oral immunotherapy—a real-world, single-center study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(8):2775–81 [e2].
- [42] Elizur A, Appel MY, Nachshon L, Levy MB, Epstein-Rigbi N, Pontoppidan B, et al. Walnut oral immunotherapy for desensitisation of walnut and additional tree nut allergies (Nut CRACKER): a single-centre, prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2019;3(5):312–21.
- [43] Moraly T, Pelletier de Chambure D, Verdun S, Preda C, Seynave M, Vilain AC, et al. Oral immunotherapy for hazelnut allergy: a single-center retrospective study on 100 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(2):704–9 [e4].
- [44] Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagaña M, 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(5):1073–9.
- [45] Martorell-Calatayud C, Carnés J, Michavila Gómez A, Dopazo Fernández L, Echeverría Zudaire L, Santana Rodríguez C, et al. Oral Immunotherapy to Hake in 8 Pediatric Patients. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2019;29(4):294–6.
- [46] Navarro B, Alarcón E, Claver Á, Pascal M, Díaz-Perales A, Cisteró-Bahima A. Oral immunotherapy with peach juice in patients allergic to LTPs. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019;15:60.
- [47] Fernández-Rivas M, Garrido Fernández S, Nadal JA, Díaz de Durana MD, García BE, González-Mancebo E, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract. *Allergy* 2009;64(6):876–83.
- [48] Upton J, Nowak-Węgrzyn A. The impact of baked egg and baked milk diets on IgE- and non-IgE-mediated allergy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018;55(2):118–38.
- [49] Netting M, Gold M, Quinn P, El-Merhibi A, Penttilä I, Makrides M. Randomised controlled trial of a baked egg intervention in young children allergic to raw egg but not baked egg. *World Allergy Organ J* 2017;10(1):22.
- [50] Amat F, Kouche C, Gaspard W, Lemoine A, Guiddir T, Lambert N, et al. Is a slow progression baked milk protocol of oral immunotherapy always a safe option for children with cow's milk allergy? A randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2017;47(11):1491–6.
- [51] Zuidmeer-Jongejan L, Huber H, Swoboda I, Rigby N, Versteeg SA, Jensen BM, et al. Development of a hypoallergenic recombinant parvalbumin for first-in-man subcutaneous immunotherapy of fish allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;166(1):41–51.
- [52] Rupa P, Mine Y. Oral immunotherapy with immunodominant T-cell epitope peptides alleviates allergic reactions in a Balb/c mouse model of egg allergy. *Allergy* 2012;67(1):74–82.
- [53] Narisety SD, Frischmeyer-Guerrero PA, Keet CA, Gorelik M, Schroeder J, Hamilton RG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sublingual versus oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(5):1275–82 [e1–6].
- [54] Dupont C, Kalach N, Soulaire P, Legoué-Morillon S, Piloquet H, Benhamou PH. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(5):1165–7.
- [55] Sampson HA, Shreffler WG, Yang WH, Sussman GL, Brown-Whitehorn TF, Nadeau KC, et al. Effect of varying doses of epicutaneous immunotherapy vs placebo on reaction to peanut protein exposure among patients with peanut sensitivity: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318(18):1798–809.
- [56] Tang ML, Ponsonby AL, Orsini F, Tey D, Robinson M, Su EL, et al. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(3):737–44 [e8].
- [57] Martorell-Calatayud C, Michavila-Gómez A, Martorell-Aragonés A, Molini-Menchón N, Cerdá-Mir JC, Félix-Toledo R, et al. Anti-IgE-assisted desensitization to egg and cow's milk in patients refractory to conventional oral immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(5):544–6.
- [58] Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, Burks Jr AW, Schneider LC, Wortel CH, et al. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003;348(11):986–93.

- [59] Keet CA, Seopaul S, Knorr S, Narisety S, Skripak J, Wood RA. Long-term follow-up of oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(3):737–9 [e6].
- [60] Vazquez-Ortiz M, Alvaro M, Piquer M, Giner MT, Dominguez O, Lozano J, et al. Life-threatening anaphylaxis to egg and milk oral immunotherapy in asthmatic teenagers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113(4):482–4.
- [61] Vázquez-Ortiz M, Alvaro-Lozano M, Alsina L, Garcia-Paba MB, Piquer-Gibert M, Giner-Muñoz MT, et al. Safety and predictors of adverse events during oral immunotherapy for milk allergy: severity of reaction at oral challenge, specific IgE and prick test. *Clin Exp Allergy* 2013;43(1):92–102.
- [62] Vazquez-Ortiz M, Alvaro M, Piquer M, Dominguez O, Machinena A, Martín-Mateos MA, et al. Baseline specific IgE levels are useful to predict safety of oral immunotherapy in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2014;44(1):130–41.
- [63] Shaker M, Greenhawt M. Providing cost-effective care for food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123(3):240–8 [e1].
- [64] Duca B, Patel N, Turner PJ. GRADE-ing the benefit/risk equation in food immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019;19(6):30.
- [65] Bégin P, Chan ES, Kim H, Wagner M, Cellier MS, Favron-Godbout C, et al. CSACI guidelines for the ethical, evidence-based and patient-oriented clinical practice of oral immunotherapy in IgE-mediated food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020;16:20.
- [66] Bégin P, Winterroth LC, Dominguez T, Wilson SP, Bacal L, Mehrotra A, et al. Safety and feasibility of oral immunotherapy to multiple allergens for food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10(1):1.
- [67] Bégin P, Dominguez T, Wilson SP, Bacal L, Mehrotra A, Kausch B, et al. Phase 1 results of safety and tolerability in a rush oral immunotherapy protocol to multiple foods using Omalizumab. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10(1):7.
- [68] Eggel A, Baravalle G, Hobi G, Kim B, Buschor P, Forrer P, et al. Accelerated dissociation of IgE-Fc(RI) complexes by disruptive inhibitors actively desensitizes allergic effector cells. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(6):1709–19 [e8].
- [69] MacGinnitie AJ, Rachid R, Gragg H, Little SV, Lakin P, Cianferoni A, et al. Omalizumab facilitates rapid oral desensitization for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(3):873–81 [e8].
- [70] Andorf S, Purington N, Block WM, Long AJ, Tupa D, Brittain E, et al. Anti-IgE treatment with oral immunotherapy in multifood allergic participants: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3(2):85–94.
- [71] Wood RA, Kim JS, Lindblad R, Nadeau K, Henning AK, Dawson P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(4):1103–10 [e11].
- [72] Allen KJ, Remington BC, Baumert JL, Crevel RW, Houben GF, Brooke-Taylor S, et al. Allergen reference doses for precautionary labeling (VITAL 2.0): clinical implications. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(1):156–64.
- [73] Just J, Elegbede CF, Deschildre A, Bousquet J, Moneret-Vautrin DA, Crepet A, et al. Three peanut-allergic/sensitized phenotypes with gender difference. *Clin Exp Allergy* 2016;46:1596–604.
- [74] Elegbede CF, Papadopoulos A, Just J, Moneret-Vautrin DA, Deschildre A, Crépet A. Gender, prick test size and rAra h 2 sIgE level may predict the eliciting dose in patients with peanut allergy: evidence from the Mirabel survey. *Clin Exp Allergy* 2019;49:677–89.
- [75] Group of Clinical Investigators PALISADE, Vickery BP, Vereda A, Casale TB, Beyer K, du Toit G, et al. AR101 oral immunotherapy for peanut allergy. *N Engl J Med* 2018;379(21):1991–2001.
- [76] Fleischer DM, Greenhawt M, Sussman G, Bégin P, Nowak-Wegrzyn A, Petroni D, et al. Effect of epicutaneous immunotherapy vs placebo on reaction to peanut protein ingestion among children with peanut allergy: the PEPITES randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:946–55.
- [77] Bluemchen K, Eiwegger T. Oral peanut immunotherapy. How much is too much? How much is enough? *Allergy* 2019;74(2):220–2.
- [78] Wasserman RL, Hague AR, Pence DM, Sugerman RW, Silvers SK, Rolen JG, et al. Real-world experience with peanut oral immunotherapy: lessons learned from 270 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(2):418–26 [e4].
- [79] Vickery BP, Scurlock AM, Kulis M, Steele PH, Kamilaris J, Berglund JP, et al. Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):468–75.
- [80] Dunlop JH, Keet CA. Goals and motivations of families pursuing oral immunotherapy for food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(2):662–3 [e18].