



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2015) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue générale

Diagnostic de l'allergie alimentaire à l'arachide

Diagnosis of food allergy due to peanuts

S. Lefèvre^{a,b,*}, S. Jacquenet^c, G. Kanny^{a,d}

^a EA 7299 « Pratiques innovantes en santé », laboratoire d'hydrologie et de climatologie médicales, faculté de médecine de Nancy, université de Lorraine, 9, avenue de la Forêt-de-Haye, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^b Unité transversale d'allergologie, CHR Metz-Thionville, 1, allée du Château, 57530 Ars-Laquenexy, France

^c GENCLIS SA, 15, rue du Bois-de-la-Champelle, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^d Service de médecine interne, immunologie clinique et allergologie, CHU de Nancy, rue du Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France

Reçu le 17 juillet 2015 ; accepté le 24 septembre 2015

Résumé

L'allergie alimentaire à l'arachide est une maladie fréquente concernant environ 1 % de la population. Il s'agit d'une allergie potentiellement grave, le plus souvent persistante et ayant un fort impact sur la qualité de vie des patients et de leur entourage. Le diagnostic se fonde sur l'histoire clinique, la réalisation des tests cutanés, la recherche d'IgE spécifiques (IgEs) vis-à-vis de l'arachide et de ses allergènes. Le diagnostic de certitude est établi par la réalisation du test de provocation par voie orale en double insu contre placebo. Sur la base de la revue de la littérature, les auteurs évaluent la place des différents tests dans la démarche diagnostique et proposent un algorithme décisionnel de l'allergie alimentaire à l'arachide. La suspicion du diagnostic est établie sur la base d'une histoire clinique compatible et la positivité du prick-test à l'arachide (native ou extrait). L'algorithme diagnostique s'appuie sur le dosage initial des IgE spécifiques vis-à-vis de rAra h2 et rAra h6 qui, s'il est positif, permet de poser le diagnostic d'allergie alimentaire à l'arachide avec une sensibilité de 98 % et une spécificité de 96 %. En cas de négativité, les dosages des IgEs vis-à-vis de rAra h1 et rAra h3, puis rAra h9 sont justifiés. La présence d'IgEs vis-à-vis de rAra h8 signe l'existence d'une réactivité croisée avec les pollens. Le test de réintroduction orale de l'arachide est réalisé en suivant les recommandations du consensus PRACTALL. Il permet de déterminer le seuil réactogène, d'adapter le régime d'éviction, de suivre l'évolution de l'allergie alimentaire et de définir les modalités d'un protocole d'accoutumance.

© 2015 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Allergie alimentaire ; Arachide ; Test de provocation orale ; Allergènes recombinants ; Algorithme diagnostique

Abstract

Allergy due to peanuts is a frequent food allergy, involving about 1% of the population. It is a potentially severe allergy, usually persistent and having a strong impact on the quality of life of the patients and their entourage. The diagnosis is based on the clinical history, the results of skin tests plus serum assays for peanut-specific IgEs and its allergens. Confirmation of the diagnosis is established by a double-blind, placebo-controlled oral provocation test. Based on a review of the literature, we evaluated the place of different tests used in the diagnostic workup and we propose a decisional algorithm for food allergy due to peanuts. The suspicion of this allergy is established on the basis of a compatible clinical history and a positive skin prick-test to peanut (either a real peanut or a peanut extract). The diagnostic algorithm depends on the initial level of IgE specific for rAra h2 and rAra h6, which if positive, establishes the diagnosis of food allergy due to peanuts with a sensibility of 98% and a specificity of 96%. If the results are negative, then IgE assays for rAra h1 and rAra h3 and subsequently for rAra h9 are justified. The presence of anti-rAra h8 IgE is a sign of the existence of cross-reactivity with pollens. A repeat oral introduction test may be done, following the PRACTALL consensus recommendations. This allows us to determine the level of reactivity, to implement an avoidance regime, to follow the evolution of the food allergy and to define the details of a dietary regimen.

© 2015 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Food allergy; Peanuts; Diagnosis; Oral provocation test; Recombinant allergens; Diagnostic algorithm

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : seblefevre91@mac.com (S. Lefèvre).

1. Introduction

L'arachide, *Arachis hypogaea*, est une plante qui appartient à la famille des *Fabacées*. Son fruit contient 2 à 3 graines qui sont consommées crues ou grillées, ou utilisées pour fabriquer des farines, de l'huile ou du beurre.

L'allergie alimentaire à l'arachide concerne environ 1 % des enfants et 0,6 % des adultes [1,2]. Sa symptomatologie est de gravité variable et peut être potentiellement fatale [3]. Il s'agit le plus souvent d'une allergie persistante. Skolnick et al. [4] estimaient le taux de guérison à 20 % en 2001. Dans une étude récente en 2015, Peters et al. [5] retrouvent un taux similaire à 23 %. Si le diagnostic d'allergie à l'arachide ne doit pas être méconnu, il est important de souligner qu'un surdiagnostic conduit à des régimes d'éviction non nécessaires, qui impactent de façon négative la qualité de vie [6,7].

Le test de provocation orale, en double insu versus placebo, est considéré comme l'étalon-or du diagnostic de l'allergie à l'arachide [8]. Cependant, les difficultés de réalisation, le coût et les risques potentiels sont autant de contraintes à sa faisabilité [9]. À la recherche d'alternatives à ce test, la valeur diagnostique des tests cutanés et des dosages d'IgE spécifiques (IgEs) utilisant l'arachide native a été étudiée [10–15]. Ces dernières années, les dosages des IgE spécifiques des différents composants allergéniques de l'arachide, sous forme de protéines purifiées ou d'allergènes recombinants, ont apporté des informations complémentaires, et la combinaison de ces différents tests a permis d'améliorer les performances diagnostiques de l'allergie à l'arachide. Le test provocation orale permet de déterminer la dose réactogène qui permettra de personnaliser le régime d'éviction. Il permet de suivre l'évolution de la réactivité au cours du temps et d'établir les modalités d'un éventuel protocole de tolérance.

La revue critique de la littérature que nous proposons vise à construire un guide pratique pour le diagnostic de l'allergie alimentaire à l'arachide à l'usage des cliniciens allergologues.

2. Éléments du diagnostic clinique

L'anamnèse est l'élément central du diagnostic. Elle doit recueillir de manière précise les symptômes, leur chronologie par rapport à l'ingestion d'arachide, la quantité ingérée, le contact aéroporté ou cutané et également la présence de cofacteurs comme l'exercice physique, la consommation d'alcool ou de médicaments, ainsi que les comorbidités [16,17].

Les tableaux cliniques sont variables : cutanéomuqueux (dermatite atopique, urticaire, angioœdème, syndrome oral), respiratoire (rhinite, asthme), digestif (vomissement, diarrhée) voire choc anaphylactique [18–20].

Dans l'étude de Neuman-Sunshine et al. portant sur une cohorte de 590 enfants allergiques à l'arachide [21], la réaction était déclenchée dans 75,9 % des cas par une ingestion, dans 13,6 % par un contact cutané et dans 4,5 % de manière aéroportée. Les symptômes étaient de l'urticaire ou un angioœdème pour 73,7 % des sujets, de l'asthme (22,2 %), des signes digestifs (21,2 %) et un syndrome oral (7,7 %).

La dermatite atopique est un facteur de risque de sensibilisation à l'arachide, notamment par l'application de crèmes topiques contenant de l'arachide avant l'âge de 6 mois [22]. Ainsi, Brough et al. [23] ont montré une augmentation du risque de sensibilisation à l'arachide chez les enfants présentant une dermatite atopique sévère associée à une perte de fonction de la filaggrine. Des taux importants d'arachide dans la poussière des habitations seraient responsables de la sensibilisation chez ces enfants [24].

3. Tests cutanés

Les résultats des études internationales portant sur la valeur diagnostique des prick-tests à l'arachide doivent être pondérés en tenant compte de variables telles que les types des réactifs utilisés (aliment natif ou préparation commerciale, protéines purifiées ou allergènes recombinants), les dispositifs utilisés pour la réalisation du test, la pression appliquée, l'emplacement des tests, des facteurs liés au patient, et les méthodes de recueil des résultats [10,12,14,20,25–30].

L'équipe de Hill a proposé un seuil de diamètre de papule de prick-test (PT) de 4 mm chez les enfants de moins de 2 ans et de 8 mm chez ceux de plus de 2 ans pour une valeur prédictive positive (VPP) de 96 à 100 %, avec une sensibilité de seulement 33 % [31–33]. Wainstein et al. obtenaient 78 % de VPP à 8 mm et atteignaient 100 % à 15 mm [10]. Rancé et al. ont rapporté des résultats similaires dans la cohorte du CICBAA (VPP de 100 % pour une taille de 16 mm [30].

Ces études démontrent qu'il existe une corrélation entre la taille des papules et le risque de réaction clinique, le seuil de 15 mm de diamètre de papule semble pouvoir être retenu.

4. Tests biologiques

4.1. Dosages des IgE spécifiques

4.1.1. Extraits allergéniques, allergènes naturels purifiés et allergènes recombinants de l'arachide

Les extraits allergéniques totaux, utilisés pour la mesure des IgEs, sont obtenus par extraction de la matière première de la source allergénique, et peuvent être variables quant à leur contenu en molécules allergéniques tant sur le plan quantitatif que qualitatif. Ils contiennent également des protéines non allergéniques, des sucres ou des lipides. Les allergènes naturels purifiés sont issus de la source allergénique et sont caractérisés par leur polymorphisme moléculaire et leur degré de glycosylation. Les allergènes recombinants correspondent à des variants standardisés, obtenus grâce aux techniques de clonage de l'ADN et de purification des protéines. Ils sont bien caractérisés au niveau moléculaire et immunochimique [34].

Treize allergènes moléculaires naturels ont été identifiés à ce jour. La réponse immunitaire et les réactions cliniques sont différentes selon le type de protéines reconnues par les IgEs du patient [35–39] :

- Ara h 1, 2 et 3 sont des protéines de stockage, stables à la cuisson, et sont considérés comme les allergènes majeurs de

l'arachide. Ara h 4 est une isoforme d'Ara h 3. Ara h 6 est homologue à Ara h 2. La sensibilisation à ces protéines est généralement associée à des réactions sévères [40,41];

- Ara h 5 est la profiline de l'arachide, et Ara h 8 est un homologue de Bet v 1 de la famille des PR10. Ces 2 protéines sont thermolabiles et sont associées à la manifestation clinique qu'est le syndrome oral;
- Ara h 9 est une LTP (Lipid Transfer Protein), résistante à la chaleur, pouvant entraîner des réactions sévères, et ce, même en l'absence de sensibilisation aux protéines de stockage. La sensibilisation à cette protéine est plus fréquente chez les patients méditerranéens, et pourrait être liée à une sensibilisation primaire à l'allergène majeur de la pêche Pru p 3 [35,37,42–44];
- Ara h 10 et 11 (oléosines) et Ara h 12 et Ara h 13 (défensines) sont peu étudiées.

En pratique courante, nous disposons du dosage des IgEs dirigées contre l'extrait naturel total d'arachide (qui contient l'ensemble des protéines de l'arachide, dont certaines sont susceptibles d'entraîner des réactivités croisées avec les pollens) et de celui contre les allergènes moléculaires unitaires, rAra h 1, rAra h 2, rAra h 3, rAra h 8 et rAra h 9 (*ThermoFisher* et *Hycor*), et rAra h 6 et rAra h 7 (*Hycor*, *Biomnis*).

4.1.2. Intérêt diagnostique

L'utilisation de l'extrait d'arachide total permet d'identifier les patients sensibilisés à l'arachide avec une grande sensibilité, mais est peu spécifique. Il existe en effet des faux positifs, notamment chez les patients sensibilisés aux pollens. Codreanu et al. [45] ont montré que 79 % des patients sensibilisés aux pollens avaient des IgE spécifiques dirigées contre l'arachide native, sans pertinence clinique.

Afin d'améliorer la sensibilité du diagnostic biologique, des valeurs seuils et des combinaisons de tests ont été étudiées, ainsi que l'apport du dosage des IgEs vis-à-vis des allergènes recombinants.

4.1.2.1. Seuils. Plusieurs études ont tenté de corrélérer les résultats des tests de provocation orale (TPO) aux taux des IgE spécifiques à l'arachide [10,12,28–30,46,47]. Un taux élevé d'IgE spécifiques est corrélé avec un risque plus important de réactions cliniques. Ainsi un taux supérieur à 15 kUa/L est habituellement associé avec une réaction clinique, avec un intervalle de confiance de 95 %. Par contre, en utilisant ce seuil, un nombre important de patients ne sont pas détectés : 44 % de patients non diagnostiqués dans l'étude de Codreanu et al. [45].

4.1.2.2. Combinaisons de tests. L'amélioration de la pertinence diagnostique a été étudiée en combinant différents tests. Wainstein et al. [10] n'ont pas trouvé d'amélioration de la performance diagnostique par une utilisation combinée des prick-tests (PT), du dosage des IgE spécifiques pour l'arachide et des atopy patch tests en comparaison à la seule mesure de la taille des PT ou du taux d'IgE spécifiques de l'arachide. Johannsen et al. [12] ont établi qu'un PT ≤ 7 mm et un taux d'IgE anti-arachide < 2 kU/L étaient associés à une tolérance de l'arachide dans 95 % des cas,

conduisant à de meilleures performances diagnostiques qu'avec l'utilisation individuelle de l'un ou l'autre des paramètres, atteignant une sensibilité de 96 % et une valeur prédictive négative de 95 %.

Rancé et al. ont envisagé d'évaluer la valeur diagnostique de la taille des PT combinée à celle du taux des IgE spécifiques de l'arachide pour augmenter la précision et réduire le nombre de TPO [30]. Dans cette étude, si la taille du PT avec l'aliment natif était supérieure à 16 mm ou si le taux d'IgE vis-à-vis de l'arachide était supérieur à 57 kU/L, la spécificité était de 100 % pour une sensibilité de 28 % seulement. À l'inverse si le PT était inférieur à 3 mm et le taux d'IgE inférieur à 57 kU/L, la valeur prédictive négative était de 100 %.

Un modèle prédictif a été réalisé par DunnGlavin et al. en combinant le sexe, l'âge, l'anamnèse, les PT, le taux des IgE anti-arachide et le taux des IgE totales [48]. Ce modèle permettait d'avoir une meilleure sensibilité (96 %) et spécificité (90 %) que celles fournies par l'utilisation seule des PT ou des IgE spécifiques vis-à-vis de l'arachide ou par la combinaison de ces 2 tests.

4.1.2.3. Allergènes recombinants. Le développement des tests utilisant des allergènes recombinants a permis des avancées dans le diagnostic biologique de l'allergie alimentaire à l'arachide.

Bien qu'Ara h 1 et Ara h 3 soient les protéines les plus abondantes dans l'arachide (respectivement 11–31 et 38–76 %), les patients allergiques à l'arachide reconnaissent de façon prédominante Ara h 2 et Ara h 6 [45,49].

4.1.2.3.1. Ara h 2 et Ara h 6. Plusieurs études montrent que Ara h 2 est particulièrement utile pour le diagnostic et proposent des valeurs seuils prédictives [13,45,50,51]. La concentration d'IgEs anti-Ara h 2 apparaît corrélée au risque d'allergie clinique [51]. Dans une étude espagnole, Ara h 2 est le plus commun des allergènes et le mieux corrélé aux réactions cliniques [52].

La sensibilisation à Ara h 2 est associée à un haut risque de réaction systémique comme le montrent les études de Peeters et al. [40] et de Asarnoj et al. [41].

Klemans et al. [53] ont étudié l'apport diagnostique d'Ara h 6 et ont montré qu'il était équivalent à Ara h 2 chez l'adulte. Ils attirent cependant l'attention sur le fait qu'à l'échelon individuel, 5 % de leurs sujets ont des résultats discordants, insistant sur le fait que le dosage d'un seul des deux recombinants risquait d'entraîner une erreur diagnostique. L'association d'Ara h 2 et Ara h 6 permet une augmentation de la sensibilité et de la spécificité dans la détection d'une allergie clinique à l'arachide, par rapport à une sensibilisation [45]. Dans une étude récente, Koid et al. [54] ont montré que le dosage simultané d'Ara h 2 et Ara h 6 permettait d'obtenir une sensibilité de 98 % et une spécificité de 85 %, en cas de taux $> 0,10$ kU/L.

Codreanu et al. [45] ont montré que l'interprétation combinée des résultats des IgE spécifiques de l'arachide et des recombinants Ara h 2 et Ara h 6 aboutissait au diagnostic d'allergie à l'arachide avec une sensibilité de 98 % et une spécificité de 85 % au seuil de 0,10 kU/L. L'utilisation d'un seuil de 0,23 kU/L d'Ara h 2 augmentait la spécificité (96 %) aux dépens de la sensibilité (93 %).

Dans une population pédiatrique méditerranéenne, Agabriel et al. [44] ont montré que la prévalence de sensibilisation à Ara h 6 était plus importante que celle à Ara h 2, et qu'ils étaient les meilleurs marqueurs prédictifs de l'allergie à l'arachide avec des VPP de 96 % et 86 % pour des taux respectifs de 0,5 ISU (Ara h 6 en ISAC® *ThermoFisher*) et 0,13 kU/L (Ara h 2 en ImmunoCAP® unitaire *ThermoFisher*). Pour Pedrosa et al., l'absence d'allergie à l'arachide ne peut être établie qu'en l'absence d'IgEs anti-Ara h 6 [55].

4.1.2.3.2. *Ara h 1 et 3.* Le dosage des IgEs vis-à-vis des autres recombinants comme Ara h 1 et Ara h 3 permet d'augmenter la sensibilité et la spécificité du diagnostic moléculaire, pour les patients allergiques à l'arachide qui n'ont pas de sensibilisation à Ara h 2 [35,45,52,56].

Une sensibilisation à Ara h 1 et Ara h 3 est associée à un haut risque de réaction systémique [40,41].

4.1.2.3.3. *Ara h 8 et Ara h 9.* Selon les expositions environnementales (alimentaires, polliniques), le profil de sensibilisation est différent. Vereda et al. [35] ont ainsi étudié 3 populations et mis en évidence qu'en dehors d'Ara h 2, les patients espagnols étaient principalement sensibilisés aux LTP (Ara h 9), les patients suédois l'étaient aux PR 10 (Ara h 8) et les patients américains aux protéines de stockage (Ara h 1 et 3).

Ces différences de sensibilisation sont également corrélées avec différents niveaux de sévérité :

- une sensibilisation à Ara h 8 est habituellement associée à un faible risque de réaction systémique [57] et responsable de symptômes locaux (prurit et œdème des lèvres ou de la langue) [39]. Il existe une réactivité croisée avec les pollens [39] ;
- une sensibilisation à Ara h 9 est associée à un risque de réaction systémique pouvant aller jusqu'à une réaction anaphylactique [36]. Toutefois, une sensibilisation à Ara h 9 peut ne pas avoir d'expression clinique. Dans leur étude, Agabriel et al. [44] retrouvaient 43 % de patients tolérant l'arachide parmi la population sensibilisée à Ara h 9. Cette sensibilisation s'accompagne souvent d'une sensibilisation aux autres protéines de l'arachide [58] concourant à la difficulté de mesurer l'impact d'une monosensibilisation à Ara h 9. Il existe une réactivité croisée avec les fruits à noyau [36].

4.1.3. Valeurs prédictives de sévérité

La prédiction de la sévérité clinique en cas de nouveau contact avec l'allergène est un enjeu majeur de l'exploration allergologique permettant de guider les mesures d'éviction et le traitement. Plusieurs études ont suggéré que cette sévérité clinique était mal corrélée avec le taux d'IgE spécifiques [20,30]. Van der Zee et al. ont mis en évidence qu'une plus grande réactivité clinique à l'arachide, définie par la dose déclenchante lors de TPO, était associée à l'augmentation de l'âge, des taux élevés d'IgE spécifiques et l'absence de dermatite atopique. Wainstein et al. [59] ont montré que la taille des PT et le taux des IgE spécifiques vis-à-vis de l'arachide étaient plus informatifs quant au risque d'anaphylaxie lors du TPO que les antécédents d'anaphylaxie. L'étude de Neuman-Sunshine et al. [21], incluant 782 enfants, a montré une corrélation de la sévérité avec des taux

élevés d'IgE anti-arachide, mais sans lien avec le sexe, l'âge ou un asthme.

Peeters et al. [40] ont utilisé des protéines d'arachide purifiées pour mettre en évidence une corrélation entre la sévérité clinique et le résultat des prick-tests et du dosage des IgE vis-à-vis de Ara h 2 et 6 à des concentrations faibles et, pour des concentrations élevées avec Ara h 1 et 3. L'intérêt potentiel du dosage des IgE anti-Ara h 2 comme marqueur de sévérité avait déjà été souligné par Palmer et al. [60].

Ballmer-Weber et al. [61] ont étudié les profils de sensibilisation dans une population pédiatrique européenne. Ils ont mis en évidence qu'un taux d'IgE spécifique anti-Ara h 2 > 1 kUa/L était associé à des réactions systémiques dans 97 % des cas.

Toutefois, récemment, Klemans et al. [62] ont effectué une revue de la littérature portant sur 22 études, dont 21 en population pédiatrique et ont conclu que, par comparaison aux PT et aux IgE spécifiques de l'arachide, le dosage d'Ara h 2 était supérieur pour le diagnostic d'allergie à l'arachide, sans pour autant apporter de renseignement sur la gravité clinique.

Collignon et al. [63] ont réalisé une analyse multifactorielle incluant les doses réactogènes en TPO, un score de gravité clinique, des tests cutanés et des taux d'IgE recombinantes. La conclusion de leur étude est que la sensibilisation à Ara h 1 et 3 semble associée à une plus grande sévérité clinique.

Ces résultats sont en accord avec l'étude d'Astier et al. [64] qui ont effectué des tests cutanés et la mesure d'IgE spécifiques en utilisant les recombinants Ara h 1, 2, et 3. Dans leur étude, une monosensibilisation à Ara h 2 était retrouvée dans 53 % des cas, la gravité clinique paraissait corrélée à une polysensibilisation aux allergènes recombinants.

En comparant une population pédiatrique ayant présenté un épisode anaphylactique à des enfants allergiques à l'arachide, mais n'ayant pas présenté de réactions sévères, Ciprandi et al. [65] ont étudié par la méthode ISAC l'intérêt prédictif des allergènes moléculaires sur le risque d'anaphylaxie. Des taux d'IgE spécifiques de l'arachide supérieurs à 2,1 kU/L, associés à des taux d'IgEs vis-à-vis d'Ara h 1 supérieurs à 1 ISU et d'Ara h 2 supérieurs à 4,7 ISU étaient mis en évidence chez les enfants ayant présenté une réaction sévère.

Les patients allergiques à l'arachide présentant une sensibilisation aux protéines de stockage (Ara h 1, 2, 3, et 6) présentent généralement des réactions cliniques plus sévères [35].

Otsu et al. [66], en analysant les caractéristiques des liaisons des épitopes d'Ara h 2 et Ara h 6 chez 19 patients dont le risque de réaction à l'arachide était stratifié en fonction de l'anamnèse, ont montré que les sujets qui présentaient les réactions les plus sévères semblaient reconnaître moins d'épitopes linéaires d'Ara h 2 et Ara h 6 que ceux présentant des réactions modérées. Une analyse plus fine de ces sites de liaisons aux épitopes d'Ara h 2 et 6 pourrait avoir une valeur pronostique. Des études se basant sur les données de TPO sur un plus grand nombre de patients sont toutefois nécessaires pour confirmer cette hypothèse. Flinterman et al. [67] ont mis en évidence le même phénomène avec Ara h 1, 2 et 3. La cartographie des épitopes des allergènes plus que les allergènes dans leur globalité pourra probablement apporter plus d'information sur la réactivité clinique [68].

Tableau 1
Progression des doses dans les tests de provocation orale (TPO) à l'arachide.

Protéine (mg)	Beurre de cacahouète (mg) (24 % de protéine)	Farine (mg) (50 % de protéine)	Poudre d'arachide (mg) (45 % de protéine)
3	12,5	6	6,66
10	41,7	20	22,22
30	125	60	66,66
100	416,7	200	222,22
300	1250	600	666,66
1000	4166	2000	2222,22
3000	12 500	6000	6666,66

Adapté de Sampson et al. [71].

4.2. Tests d'activation des basophiles

Les tests d'activation des basophiles (TAB) peuvent être utiles pour le diagnostic et pour l'évaluation de la sévérité. Santos et al. [69] ont montré que le TAB était supérieur aux PT, aux IgE spécifiques à l'arachide et aux recombinants pour mettre en évidence l'allergie ou la tolérance chez des patients sensibilisés à l'arachide. Ils ont également montré que les seuils de réactivité et de sensibilité des TAB étaient corrélés avec les doses réactogènes des TPO [70]. Cependant, il convient de souligner que ces tests biologiques restent de réalisation complexe en pratique courante.

5. Tests de réintroduction

Les tests de provocation orale sont des tests qui permettent de déterminer le seuil réactogène d'un individu. Ils peuvent être réalisés en ouverts en simple ou en double insu. Le TPO double insu est le test le plus pertinent pour le diagnostic de l'allergie alimentaire [71]. Le test de provocation labiale témoigne de la sensibilisation muqueuse à l'arachide mais ne permet pas de prédire le seuil de réaction par voie orale [72].

Les symptômes pouvant survenir lors d'un TPO vont des signes cutanés, souvent bénins, à des symptômes graves, cardiovasculaires ou respiratoires. Des chocs anaphylactiques, bien que rares, ont été décrits [73–75].

En pratique, les TPO doivent être effectués en milieu hospitalier, à proximité d'un service de réanimation et réalisés par du personnel qualifié.

Le récent consensus PRACTALL [71] propose un schéma de progression en 7 paliers de doses allant de 3 à 3000 mg de protéines d'arachide avec un intervalle de 20 minutes entre chaque dose (Tableau 1). Celui-ci peut être réalisé en hospitalisation de journée et s'avère efficient en termes de coût. La progression des doses se fait selon une échelle semi-logarithmique, qui a montré un haut niveau de sécurité pour les patients. Des études complémentaires sont toutefois nécessaires pour valider cette progression de doses.

Le TPO permet le diagnostic, mais également le suivi de l'évolution de la dose réactogène et de l'acquisition naturelle de la tolérance en déterminant la plus petite dose produisant une réaction allergique, appelée Lowest Observed Adverse Effect Level (LOAEL) et la dose sans effet, appelée No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) [76]. Le TPO permet de suivre

l'évolution de l'allergie alimentaire et est un outil d'évaluation de l'efficacité des protocoles d'accoutumance [77]. L'objectif du TPO n'est pas de provoquer une réaction, mais de déterminer le seuil de tolérance dans l'objectif de la réintroduction de l'aliment. Ce concept conduit à la dénomination TPO. Le terme de test de réintroduction de l'aliment (TRA) nous apparaît plus adapté.

Dans une population d'individus allergiques, des doses réactogènes (*eliciting doses* [ED]) ont été définies. Ainsi une ED₅ correspond à une dose responsable de signe clinique chez 5 % des patients allergiques. Pour l'arachide, l'ED₅ est estimé à 1,5 mg de protéine d'arachide [78].

Morisset et al. [79] ont mis en évidence qu'à 65 mg d'arachide (soit 16 mg de protéines), 18 % des patients allergiques à l'arachide avaient une réaction.

Blom et al. [80] ont trouvé des résultats similaires avec 23 % des patients allergiques qui avaient réagi à cette dose. L'ED₅ (IC 95 %), dans leur étude, était de 1,56 mg (0,7 ± 3,6). Ils obtenaient une ED₁₀ à 4,42 (2,3 ± 8,5) et une ED₅₀ à 67,3 mg (48,7 ± 93).

Dans une cohorte nancéenne de 286 patients, Taylor et al. [81] retrouvaient une ED₅ à 7,3 mg (5,2–10,4) et une ED₁₀ à 14,4 mg (10,7–19,6).

Récemment, Ballmer-Weber et al. [82] trouvent, dans la cohorte européenne EuroPrevall, des résultats similaires avec une ED₁₀ à 11,2 mg, soit 2,8 mg de protéine.

6. En pratique

Un interrogatoire minutieux et la réalisation de prick-tests à l'arachide permettent de suspecter le diagnostic d'allergie alimentaire à l'arachide. L'étude des sensibilisations aux allergènes moléculaires améliore la pertinence du diagnostic. Le dosage des IgE spécifiques de l'arachide doit être interprété avec prudence, car il est sujet à des faux positifs, dû à des réactivités croisées avec les pollens. Nous proposons un algorithme diagnostique qui s'appuie sur le dosage initial des IgE spécifiques vis-à-vis d'Ara h 2 et Ara h 6 (Fig. 1).

Une positivité des IgE spécifiques vis-à-vis des protéines recombinantes Ara h 2 et/ou Ara h 6, permet de poser le diagnostic d'allergie à l'arachide avec une sensibilité à 98 % et une spécificité à 85 %.

En cas de négativité vis-à-vis d'Ara h 2 et Ara h 6, les dosages des IgEs d'Ara h 1 et Ara h 3, ainsi que d'Ara h 9 sont justifiés

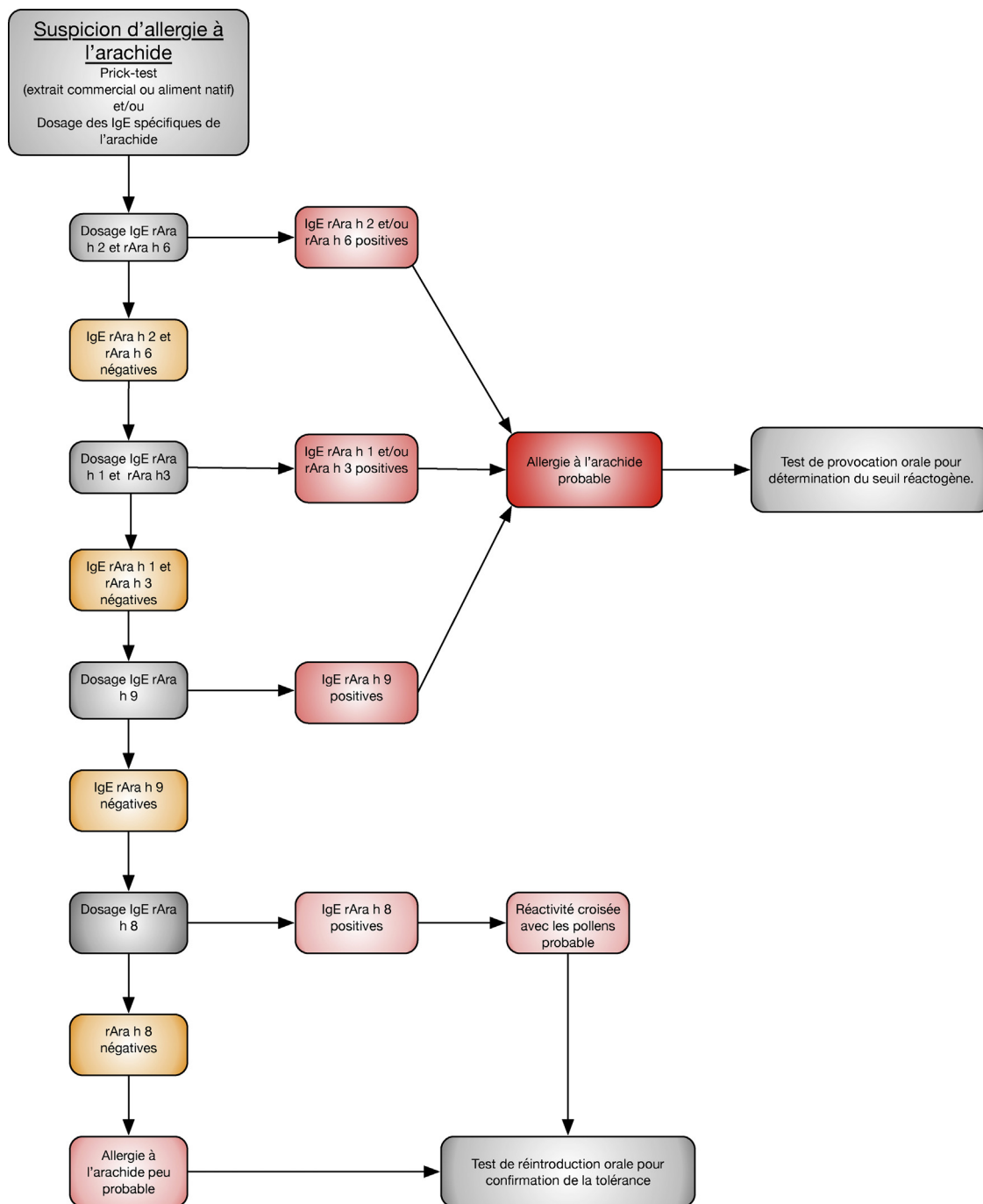


Fig. 1. Algorithme d'utilisation des IgE spécifiques dans l'allergie à l'arachide.

en cas de suspicion d'allergie à l'arachide. Le dosage des IgE spécifiques d'Ara h 8 signe une réactivité croisée avec les pollens.

Le test de provocation orale permettra de déterminer le seuil réactogène et de guider les modalités du régime d'éviction.

En cas de négativité de toutes les IgE spécifiques vis-à-vis des protéines recombinantes, et du dosage des IgE spécifiques de l'arachide, le diagnostic d'allergie à l'arachide sera peu

probable. Un test de réintroduction de l'aliment permettra de confirmer la tolérance.

Il n'y a pas de valeur seuil, aussi bien pour la taille des prick-tests que pour les dosages des différentes IgEs qui puisse être retenue, à l'heure actuelle, pour préjuger de la sévérité de l'allergie.

Dans l'avenir, l'amélioration de la précision diagnostique pourrait passer par une meilleure cartographie des épitopes allergéniques reconnus par les patients.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(6):1322–6.
- [2] Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl. 2):S116–25.
- [3] Burks AW. Peanut allergy. *Lancet* 2008;371(9623):1538–46.
- [4] Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(2):367–74.
- [5] Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Koplin JJ, Dang T, Tilbrook KP, et al. Natural history of peanut allergy and predictors of resolution in the first 4 years of life: a population-based assessment. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(5):1257–66 [e2].
- [6] Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(3):477–80 [e1–42].
- [7] 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.
- [8] Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS, et al. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(6 Suppl.):S365–83.
- [9] Sicherer SH, Wood RA. Advances in diagnosing peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1(1):1–13.
- [10] Wainstein BK, Yee A, Jelley D, Ziegler M, Ziegler JB. Combining skin prick, immediate skin application and specific-IgE testing in the diagnosis of peanut allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18(3):231–9.
- [11] Klemans RJB, Broekman HCHP, Knol EF, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Otten HG, Pasmans SGMA, et al. Ara h 2 is the best predictor for peanut allergy in adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1(6):632–8 [e1].
- [12] Johannsen H, Nolan R, Pascoe EM, Cuthbert P, Noble V, Corderoy T, et al. Skin prick testing and peanut-specific IgE can predict peanut challenge outcomes in preschoolchildren with peanut sensitization. *Clin Exp Allergy* 2011;41(7):994–1000.
- [13] Nicolaou N, Murray C, Belgrave D, Poorafshar M, Simpson A, Custovic A. Quantification of specific IgE to whole peanut extract and peanut components in prediction of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):684–5.
- [14] Nolan RC, Richmond P, Prescott SL, Mallon DF, Gong G, Franzmann AM, et al. Skin prick testing predicts peanut challenge outcome in previously allergic or sensitized children with low serum peanut-specific IgE antibody concentration. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18(3):224–30.
- [15] Eller E, Bindslev-Jensen C. Clinical value of component-resolved diagnostics in peanut-allergic patients. *Allergy* 2013;68(2):190–4.
- [16] Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6):1105–18.
- [17] Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69(8):1008–25.
- [18] Dutau G, Rancé F, Moneret-Vautrin D. Manifestations cutanées dans l'allergie alimentaire. Résultats préliminaires de l'enquête CICBAA (300 observations) avec référence particulière à la dermatite atopique en Pédiatrie. *Rev Fr Allergol* 1996;36:233–8.
- [19] Rancé F, Kanny G, Dutau G, Moneret-Vautrin DA. Peanut hypersensitivity: a study of 132 paediatric cases. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(5):S88.
- [20] Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(4):444–51.
- [21] Neuman-Sunshine DL, Eckman JA, Keet CA, Matsui EC, Peng RD, Lenehan PJ, et al. The natural history of persistent peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108(5):326–31 [e3].
- [22] Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J, Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003;348(11):977–85.
- [23] Brough HA, Simpson A, Makinson K, Hankinson J, Brown S, Douiri A, et al. Peanut allergy: effect of environmental peanut exposure in children with filaggrin loss-of-function mutations. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(4):867–75 [e1].
- [24] Brough HA, Liu AH, Sicherer S, Makinson K, Douiri A, Brown SJ, et al. Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* [Internet] 2014 [cited 2014 Dec. 20]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674914014766>.
- [25] Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(3 Suppl. 3):S1–148.
- [26] Rüeff F, Bergmann K-C, Brockow K, Fuchs T, Gröbl A, Jung K, et al. [Skin tests for diagnostics of allergic immediate-type reactions. Guideline of the German Society for Allergy and Clinical Immunology]. *Pneumologie* 2011;65(8):484–95.
- [27] Maleki SJ, Casillas AM, Kaza U, Wilson BA, Nesbit JB, Reimoneque C, et al. Differences among heat-treated, raw, and commercial peanut extracts by skin testing and immunoblotting. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105(6):451–7.
- [28] Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, Simpson A, Winell H, Kerry G, et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(1):191–7 [e1–13].
- [29] Roberts G, Lack G. Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1291–6.
- [30] Rancé F, Abbal M, Lauwers-Cancès V. Improved screening for peanut allergy by the combined use of skin prick tests and specific IgE assays. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(6):1027–33.
- [31] Hill DJ, Hosking CS, Reyes-Benito LV. Reducing the need for food allergen challenges in young children: a comparison of in vitro with in vivo tests. *Clin Exp Allergy* 2001;31(7):1031–5.
- [32] Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000;30(11):1540–6.
- [33] Ho MHK, Heine RG, Wong W, Hill DJ. Diagnostic accuracy of skin prick testing in children with tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(6):1506–8.
- [34] Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, et al. A WAO - ARIA - GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J* 2013;6(1):17.
- [35] Vereda A, van Hage M, Ahlstedt S, Ibañez MD, Cuesta-Herranz J, van Odijk J, et al. Peanut allergy: clinical and immunologic differences among patients from 3 different geographic regions. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):603–7.
- [36] Lauer I, Dueringer N, Pokoj S, Rehm S, Zoccatelli G, Reese G, et al. The non-specific lipid transfer protein, Ara h 9, is an important allergen in peanut. *Clin Exp Allergy* 2009;39(9):1427–37.
- [37] Lieberman JA, Glaumann S, Batelson S, Borres MP, Sampson HA, Nilsson C. The utility of peanut components in the diagnosis of IgE-mediated peanut allergy among distinct populations. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1(1):75–82.
- [38] Nicolaou N, Custovic A. Molecular diagnosis of peanut and legume allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11(3):222–8.
- [39] Mittag D, Akkedaas J, Ballmer-Weber BK, Vogel L, Wensing M, Becker W-M, et al. Ara h 8, a Bet v 1-homologous allergen from peanut, is a major allergen in patients with combined birch pollen and peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(6):1410–7.
- [40] Peeters KBM, Koppelman SJ, van Hoffen E, van der Tas CWH, den Hartog Jager CF, Penninks AH, et al. Does skin prick test reactivity to purified

- allergens correlate with clinical severity of peanut allergy? Clin Exp Allergy 2007;37(1):108–15.
- [41] Asarnoj A, Movérare R, Ostblom E, Poorafshar M, Lilja G, Hedlin G, et al. IgE to peanut allergen components: relation to peanut symptoms and pollen sensitization in 8-year-olds. Allergy 2010;65(9):1189–95.
- [42] Krause S, Reese G, Randow S, Zennaro D, Quarantino D, Palazzo P, et al. Lipid transfer protein (Ara h 9) as a new peanut allergen relevant for a Mediterranean allergic population. J Allergy Clin Immunol 2009;124(4):771–8 [e5].
- [43] Javaloyes G, Goikoetxea MJ, García Nuñez I, Aranda A, Sanz ML, Blanca M, et al. Pru p 3 acts as a strong sensitizer for peanut allergy in Spain. J Allergy Clin Immunol 2012;130(6):1432–4 [e3].
- [44] Agabriel C, Ghazouani O, Birnbaum J, Liabeuf V, Porri F, Gouitaa M, et al. Ara h 2 and Ara h 6 sensitization predicts peanut allergy in Mediterranean pediatric patients. Pediatr Allergy Immunol 2014.
- [45] Codreanu F, Collignon O, Roitel O, Thouvenot B, Sauvage C, Vilain A-C, et al. A novel immunoassay using recombinant allergens simplifies peanut allergy diagnosis. Int Arch Allergy Immunol 2011;154(3):216–26.
- [46] Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. J Allergy Clin Immunol 2001;107(5):891–6.
- [47] Perry TT, Matsui EC, Kay Conover-Walker M, Wood RA. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. J Allergy Clin Immunol 2004;114(1):144–9.
- [48] DunnGalvin A, Daly D, Cullinane C, Stenke E, Keeton D, Erlewyn-Lajeunesse M, et al. Highly accurate prediction of food challenge outcome using routinely available clinical data. J Allergy Clin Immunol 2011;127(3):633–9 [e1-3].
- [49] Flinterman AE, van Hoffer E, den Hartog Jager CF, Koppelman S, Pasmans SG, Hoekstra MO, et al. Children with peanut allergy recognize predominantly Ara h2 and Ara h6, which remains stable over time. Clin Exp Allergy 2007;37(8):1221–8.
- [50] Klemans RJB, Otte D, Knol M, Knol EF, Meijer Y, Gmelig-Meyling FHJ, et al. The diagnostic value of specific IgE to Ara h 2 to predict peanut allergy in children is comparable to a validated and updated diagnostic prediction model. J Allergy Clin Immunol 2013;131(1):157–63.
- [51] Keet CA, Johnson K, Savage JH, Hamilton RG, Wood RA. Evaluation of Ara h2 IgE thresholds in the diagnosis of peanut allergy in a clinical population. J Allergy Clin Immunol Pract 2013;1(1):101–3.
- [52] Pedrosa M, Boyano-Martínez T, García-Ara MC, Caballero T, Quirce S. Peanut seed storage proteins are responsible for clinical reactivity in Spanish peanut-allergic children. Pediatr Allergy Immunol 2012;23(7):654–9.
- [53] Klemans RJB, Knol EF, Bruijnzeel-Koomen CFM, Knulst AC. The diagnostic accuracy of specific IgE to Ara h 6 in adults is as good as Ara h 2. Allergy 2014;69(8):1112–4.
- [54] Koid AE, Chapman MD, Hamilton RG, van Ree R, Versteeg SA, Dreskin SC, et al. Ara h 6 complements Ara h 2 as an important marker for IgE reactivity to peanut. J Agric Food Chem 2014;62(1):206–13.
- [55] Pedrosa M, Boyano-Martínez T, García-Ara C, Caballero T, Quirce S. Utility of specific IgE to Ara h 6 in peanut allergy diagnosis. Ann Allergy Asthma Immunol 2015.
- [56] Asarnoj A, Glaumann S, Elfström L, Lilja G, Lidholm J, Nilsson C, et al. Anaphylaxis to peanut in a patient predominantly sensitized to Ara h 6. Int Arch Allergy Immunol 2012;159(2):209–12.
- [57] Asarnoj A, Nilsson C, Lidholm J, Glaumann S, Östblom E, Hedlin G, et al. Peanut component Ara h 8 sensitization and tolerance to peanut. J Allergy Clin Immunol 2012;130(2):468–72.
- [58] Movérare R, Ahlstedt S, Bengtsson U, Borres MP, van Hage M, Poorafshar M, et al. Evaluation of IgE antibodies to recombinant peanut allergens in patients with reported reactions to peanut. Int Arch Allergy Immunol 2011;156(3):282–90.
- [59] Wainstein BK, Studdert J, Ziegler M, Ziegler JB. Prediction of anaphylaxis during peanut food challenge: usefulness of the peanut skin prick test (SPT) and specific IgE level. Pediatr Allergy Immunol 2010;21(4 Pt 1):603–11.
- [60] Palmer GW, Dibbern DA, Burks AW, Bannon GA, Bock SA, Porterfield HS, et al. Comparative potency of Ara h 1 and Ara h 2 in immunochemical and functional assays of allergenicity. Clin Immunol 2005;115(3):302–12.
- [61] Ballmer-Weber BK, Lidholm J, Fernández-Rivas M, Seneviratne S, Hanschmann K-M, Vogel L, et al. IgE recognition patterns in peanut allergy are age dependent: perspectives of the EuroPrevall study. Allergy 2015.
- [62] Klemans RJ, van Os-Medendorp H, Blankestijn M, Bruijnzeel-Koomen CA, Knol EF, Knulst AC. Diagnostic accuracy of specific IgE to components in diagnosing peanut allergy: a systematic review. Clin Exp Allergy 2014.
- [63] Collignon O, Monnez J-M, Vallois P, Codreanu F, Renaudin J-M, Kanny G, et al. Discriminant analyses of peanut allergy severity scores. J Appl Stat 2011;38(9):1783–99.
- [64] Astier C, Morisset M, Roitel O, Codreanu F, Jacquenet S, Franck P, et al. Predictive value of skin prick tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 2006;118(1):250–6.
- [65] Ciprandi G, Pistorio A, Silvestri M, Rossi GA, Tosca MA. Peanut anaphylaxis: the usefulness of molecular-based allergy diagnostics. Allergy 2015;70(1):129–30.
- [66] Otsu K, Guo R, Dreskin SC. Epitope analysis of Ara h 2 and Ara h 6: characteristic patterns of IgE-binding fingerprints among individuals with similar clinical histories. Clin Exp Allergy 2015;45(2):471–84.
- [67] Flinterman AE, Knol EF, Lencer DA, Bardina L, den Hartog Jager CF, Lin J, et al. Peanut epitopes for IgE and IgG4 in peanut-sensitized children in relation to severity of peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 2008;121(3):737–43 [e10].
- [68] Lin J, Bardina L, Shreffler WG, Andrae DA, Ge Y, Wang J, et al. Development of a novel peptide microarray for large-scale epitope mapping of food allergens. J Allergy Clin Immunol 2009;124(2):315–22 [322.e1-3].
- [69] Santos AF, Douiri A, Bécares N, Wu S-Y, Stephens A, Radulovic S, et al. Basophil activation test discriminates between allergy and tolerance in peanut-sensitized children. J Allergy Clin Immunol 2014;134(3):645–52.
- [70] Santos AF, Du Toit G, Douiri A, Radulovic S, Stephens A, Turcanu V, et al. Distinct parameters of the basophil activation test reflect the severity and threshold of allergic reactions to peanut. J Allergy Clin Immunol 2015;135(1):179–86.
- [71] Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. J Allergy Clin Immunol 2012;130(6):1260–74.
- [72] Rance F, Dutau G. Labial food challenge in children with food allergy. Pediatr Allergy Immunol 1997;8(1):41–4.
- [73] Tanaka LG, El-Dahr JM, Lehrer SB. Double-blind, placebo-controlled corn challenge resulting in anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2001;107(4):744.
- [74] Moneret-Vautrin DAGK. Méthodologie des tests de provocation orale standardisés à double insu pour le diagnostic de l'allergie alimentaire. Revue de la littérature et expérience du service de médecine interne, immunologie clinique et allergologie de Nancy. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2000;40(2):237–50.
- [75] Hamilos DL, Oppenheimer JJ, Nelson HS, Wenzel S, Driscoll S, Lockey RF, et al. Suggested approaches for research protocols involving the potential for life-threatening reactions. J Allergy Clin Immunol 1993;91(6):1101–20.
- [76] Taylor SL, Crevel RWR, Sheffield D, Kabourek J, Baumert J. Threshold dose for peanut: risk characterization based upon published results from challenges of peanut-allergic individuals. Food Chem Toxicol 2009;47(6):1198–204.
- [77] Moneret-Vautrin D-A, Petit N, Parisot L, Dumont P, Morisset M, Beaudouin E, et al. Efficacité et sécurité des protocoles de tolérance à l'arachide (immunothérapie orale). Étude pilote sur 51 patients. Rev Fr Allergol 2010;50(5):434–42.
- [78] Zurzolo GA, Allen KJ, Taylor SL, Shreffler WG, Baumert JL, Tang MLK, et al. Peanut Allergen Threshold Study (PATS): validation of eliciting doses using a novel single-dose challenge protocol. Allergy Asthma Clin Immunol 2013;9(1):35.
- [79] Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Guénard L, Beaudouin E, Flabbée J, et al. Thresholds of clinical reactivity to milk, egg, peanut and sesame in immunoglobulin E-dependent allergies: evaluation by

- double-blind or single-blind placebo-controlled oral challenges. *Clin Exp Allergy* 2003;33(8):1046–51.
- [80] Blom WM, Vlieg-Boerstra BJ, Kruizinga AG, van der Heide S, Houben GF, Dubois AEJ. Threshold dose distributions for 5 major allergenic foods in children. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(1):172–9.
- [81] Taylor SL, Moneret-Vautrin DA, Crevel RWR, Sheffield D, Morisset M, Dumont P, et al. Threshold dose for peanut: Risk characterization based upon diagnostic oral challenge of a series of 286 peanut-allergic individuals. *Food Chem Toxicol* 2010;48(3):814–9.
- [82] Ballmer-Weber BK, Fernandez-Rivas M, Beyer K, Defernez M, Sperin M, Mackie AR, et al. How much is too much? Threshold dose distributions for 5 food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(4):964–71.