



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2016) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Article original

Immunothérapie orale à l'arachide. Expérience pédiatrique niçoise

Oral immunotherapy for peanut allergy. Paediatric experience in Nice

J. Chalmin^a, T. Bourrier^{b,*}

^a Service de pneumologie, hôpital CHU Pasteur, 30, avenue Voie-Romaine, 06000 Nice, France

^b Consultation d'allergologie pédiatrique, consultations de médecine, hôpitaux pédiatriques de Nice CHU-Lenval, 57, avenue de la Californie, 06200 Nice, France

Reçu le 23 septembre 2016 ; accepté le 1^{er} octobre 2016

Résumé

L'immunothérapie orale peut être une alternative au régime d'éviction dans l'allergie à l'arachide. Parmi 72 enfants à qui a été proposé ce traitement après test de provocation oral (TPO1), 68 ont accepté et sont rentrés dans un protocole d'immunothérapie orale personnalisé. Il y a eu 10 échecs et 31 patients ont bénéficié d'un deuxième test de provocation oral sous traitement (TPO2). La dose cumulée réactive et le score de sévérité clinique ont été comparés. Les tests cutanés et le dosage des IgE spécifique de l'arachide étaient réalisés avant le TPO1 puis lors du suivi. Ces trente et un patients avaient un âge moyen de 8,1 ans. Le délai médian entre les deux tests de provocation était de 1,4 an. La dose cumulée réactogène moyenne entre les TPO1 (4207 mg d'arachide) et TPO2 (8769 mg d'arachide) a augmenté significativement ($p < 0,001$). Le score de sévérité clinique a diminué significativement entre les deux tests de provocation ($p < 0,001$). Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté sous immunothérapie. Cette prise en charge dans une population pédiatrique, réalisée à domicile, confirme l'efficacité et un rapport bénéfice/risque acceptable en accord avec les données de la littérature. L'immunothérapie orale à l'arachide s'inscrit dans une approche thérapeutique personnalisée de l'enfant allergique alimentaire.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie alimentaire ; Immunothérapie orale ; Allergie arachide ; Pédiatrie

Abstract

Oral immunotherapy may offer an alternative to elimination diets in peanut allergy. Of 72 children for whom this treatment was proposed following an oral challenge test (TPO1), 68 agreed and entered a personalised oral immunotherapy study. There were 10 treatment failures and 31 patients underwent a second oral challenge during treatment (TPO2). Cumulative reactogenic dose and clinical severity score were compared. Skin tests and assay of IgE specific for peanut allergy were first performed prior to TPO1 and again during follow-up. The mean age of these 31 patients was 8.1 years. The median time between two challenge tests was 1.4 years. The mean cumulative reactogenic dose between TPO1 (4207 mg of peanut) and TPO2 (8769 mg of peanut) increased significantly ($P < 0.001$). Conversely, the clinical severity score was significantly reduced between the two challenge tests ($P < 0.001$). No serious adverse effects were reported during immunotherapy. This treatment in a paediatric population, administered at the patients' homes, confirms the efficacy of the therapy as well as an acceptable benefit/risk ratio consistent with the data. Oral immunotherapy for peanut allergy is part of a personalised therapeutic approach for children with food allergies.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Food allergy; Oral immunotherapy; Peanut allergy; Childhood

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : bourrier.t@pediatrie-chulnval-nice.fr (T. Bourrier).

1. Introduction

L'allergie alimentaire est l'une des expressions cliniques les plus importantes de l'atopie. Sa fréquence a fortement augmenté depuis une trentaine d'années en particulier chez les sujets jeunes, surtout les enfants et les adolescents. Sa prise en charge a longtemps reposé sur l'éviction de l'aliment responsable dans l'espoir que l'absence de contact avec l'allergène favoriserait une tolérance spontanée. Toutefois, ce dogme thérapeutique a été pris en défaut par l'évolution de nombreux patients atteints d'allergies alimentaires diverses, en particulier à l'arachide. Au cours des dix dernières années, l'immunothérapie spécifique s'est globalement imposée comme le traitement adapté et efficace de la plupart des allergies alimentaires. Dans cette étude, nous avons recueilli les données des enfants pour lesquels une immunothérapie par voie orale (ITO) à l'arachide a été proposée à la consultation d'allergologie pédiatrique des hôpitaux de Nice au cours des six dernières années.

2. Épidémiologie de l'allergie alimentaire à l'arachide

En France, la fréquence de l'allergie alimentaire est estimée à environ 4,7 % des enfants et 3,2 % des adultes [1]. Au Royaume-Uni, la fréquence des réactions anaphylactiques sévères a doublé passant de 0,5 à 1,2 % de 1994 à 2002 [2]. En France, le Réseau d'allergo-vigilance (RAV) a enregistré depuis 2002, les réactions allergiques sévères et les décès (14 cas en 10 ans) classées selon le groupe d'aliments. En 2011, les 152 cas déclarés concernaient 46 allergènes alimentaires différents avec une prédominance de l'arachide (14,1 %) et des fruits à coque (22,8 %) ; parmi ces derniers, la noix de cajou était en cause dans 12,8 % des cas [3].

L'allergie à l'arachide est devenue un problème de santé publique majeur. La prévalence de cette allergie dans la population française est estimée entre 0,3 et 0,75 % [4]. L'arachide est un allergène capable d'entraîner des réactions sévères, voire mortelles. Dans les deux séries publiées sur l'allergie alimentaire en 1991 et 2002, l'arachide est la principale cause de décès [5,6]. La mort par anaphylaxie est généralement rare mais possible chez les enfants ou surtout les adolescents. Du fait de sa fréquence et de sa sévérité, cette allergie altère sérieusement la qualité de vie des enfants et de leurs familles [7]. De plus, l'arachide est un allergène présent dans de nombreuses préparations industrielles, ce qui rend difficile la réalisation d'un régime strict d'éviction. Certes, depuis le 25 novembre 2005, une directive européenne impose l'étiquetage des denrées alimentaires préemballées contenant de l'arachide : elle a amélioré la qualité de vie des patients allergiques mais n'a pas supprimé tous les risques.

À l'heure actuelle, le traitement repose sur un régime d'éviction strict afin de limiter les accidents allergiques sévères, associé à la prescription d'une trousse d'urgence comprenant très souvent un stylo auto-injecteur d'adrénaline. Un programme d'éducation thérapeutique est souhaitable, mais loin de pouvoir être appliqué à tous les patients souffrant d'allergie alimentaire. Le projet d'accueil individualisé (PAI) en milieu scolaire est spécifique à la pédiatrie mais complique lui aussi la vie de l'enfant [8,9]. Cependant, l'éviction stricte n'a pas fait la preuve qu'elle

pouvait être associée à l'acquisition d'une tolérance alimentaire avec l'âge. En revanche, elle pourrait augmenter la réactivité clinique à l'arachide, ce qui se traduit par une sévérité accrue des symptômes et/ou l'apparition d'un seuil réactogène plus bas [10,11]. En conséquence, l'éviction seule n'est pas une stratégie thérapeutique suffisante et justifie l'immunothérapie spécifique alimentaire.

3. Immunothérapie allergénique alimentaire

Au cours des années 1990, deux études randomisées se sont intéressées à l'immunothérapie à l'arachide par la seule voie alors envisageable, l'injection sous-cutanée.

Oppenheimer et al. [12] ont utilisé un protocole accéléré puis une injection mensuelle en phase de maintenance. Les trois sujets du groupe actif ont eu une réduction de 67 à 100 % des symptômes lors du test de provocation après immunothérapie spécifique, suggérant une efficacité. Cependant, le taux de réactions systémiques était élevé (13,3 %), avec en outre le décès d'un patient du groupe placebo ayant reçu par erreur un extrait d'arachide [12].

Nelson et al. [13] ont étudié les effets de l'injection d'extrait d'arachide aqueux, chez 12 patients. Tous les patients bénéficiant des injections ont augmenté leur seuil de réactivité [13]. Mais le taux important de réactions indésirables nécessitant le recours à des injections d'adrénaline rendait ce traitement inacceptable dans la pratique clinique quotidienne et éthiquement inconcevable. D'autres allergènes rendus moins réactifs ou d'autres voies d'administration ont alors été étudiées.

La voie sublinguale a un excellent profil de tolérance mais une efficacité modérée [14,15]. L'administration par voie épicutanée est encore au stade de la recherche clinique. L'immunothérapie orale (ITO), la plus étudiée, est la seule technique utilisée en pratique courante. Selon le principe classique de toute « désensibilisation », de faibles doses d'allergènes sont administrées par voie orale et augmentées progressivement pour induire une désensibilisation (augmentation du seuil réactogène) en espérant une tolérance (absence définitive de réactivité à l'allergène).

L'immunothérapie alimentaire s'effectue en deux temps. Tout d'abord, la phase d'induction consiste à une augmentation progressive des doses jusqu'à atteindre une dose optimale. Ensuite, la phase d'entretien ou de maintenance, avec une consommation régulière (idéalement quotidienne) de l'aliment, a pour but de maintenir le bénéfice de l'induction de tolérance. Au cours de l'immunothérapie spécifique, il semble difficile d'obtenir une tolérance complète, comparable à l'acquisition physiologique de tolérance chez le nourrisson. De nombreux patients redevennent allergiques en l'absence de la consommation régulière de l'aliment.

Les premières études sur l'ITO ont concerné l'allergie au lait de vache et à l'œuf. Longo et al. [16] ont inclus 60 enfants allergiques sévères au lait de vache. Après un an, dans le groupe ITO, 36 % des sujets ont acquis une tolérance complète, 54 % une tolérance partielle. Le taux d'échec était de 10 % [16]. Une récente revue de la littérature a montré que l'immunothérapie spécifique comparée au régime d'éviction seul augmentait la probabilité d'acquiescer la tolérance au lait de vache [17]. De même, l'ITO

augmente le taux de désensibilisation dans l'allergie à l'œuf [18]. Ces résultats sont à pondérer par le fait que l'histoire naturelle de l'allergie à l'œuf et au lait de vache se caractérise souvent par l'acquisition d'une tolérance spontanée au bout de quelques années, une telle évolution étant bien différente au cours de l'allergie alimentaire à l'arachide [19,20]. En effet, seuls 20 % des patients atteints d'allergie à l'arachide guérissent spontanément [21,22].

En 2015, le consensus international recommandait que tous les patients présentant une allergie alimentaire IgE-médiée devaient bénéficier d'un test de provocation oral. Cependant, l'immunothérapie spécifique n'était pas recommandée dans le traitement de l'allergie alimentaire en pratique clinique courante [23,24]. La seule approche thérapeutique validée restait l'éviction de l'allergène.

Toutefois, depuis 2008 plusieurs études se sont consacrées à l'immunothérapie orale à l'arachide. L'objectif principal de notre travail est d'évaluer l'efficacité de l'immunothérapie orale à l'arachide en analysant l'évolution de la dose cumulée réactogène, de la sévérité clinique, et le suivi des tests cutanés et des IgE spécifiques à l'arachide dans une population pédiatrique niçoise en pratique courante. Nous avons étudié la tolérance du traitement. Nous nous sommes également intéressés aux caractéristiques cliniques de la population des enfants atteints d'allergies alimentaires à qui cette approche thérapeutique a été proposée.

4. Matériel et méthodes

4.1. Matériel

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective, monocentrique concernant des enfants porteurs d'une allergie alimentaire à l'arachide suivis au sein de la consultation d'allergologie pédiatrique des hôpitaux pédiatriques de Nice CHU Lenval (HPNCL), à qui a été proposée une immunothérapie alimentaire par voie orale (ITO) à l'arachide. Tous les patients auxquels a été proposée une immunothérapie par voie orale dans le cadre d'une allergie alimentaire à l'arachide ont été colligés. Les patients inclus étaient des enfants présentant une allergie à l'arachide confirmée par un test de provocation oral. La sévérité clinique de la réaction lors du test de provocation oral n'était pas un critère d'exclusion. Par contre, les enfants ayant une dose réactogène considérée comme trop faible (une dose cumulée réactive inférieure à 191 mg) n'étaient pas inclus. La période d'inclusion s'est étendue de décembre 2010 à juillet 2016.

4.2. Méthodes

4.2.1. Test de provocation oral (TPO)

Examen clé du diagnostic de l'allergie alimentaire, il est impossible d'envisager une immunothérapie sans avoir réalisé un TPO. Si l'étalon or du diagnostic est le test de provocation oral en double insu contre placebo (TPODACP), nos patients, dans une prise en charge de routine et pour des raisons de coût et de temps infirmier, ont été bénéficié d'un TPO en ouvert. Le TPO était réalisé en hôpital de jour, avec perfusion de sécurité et

Tableau 1

Score de sévérité clinique de l'allergie à l'arachide d'après Moneret-Vautrin.

Score	Symptômes
0	Pas de réaction
1	Douleur abdominale isolée, disparaissant sans traitement ; rhino-conjonctivite ; légère urticaire (< 10 papules) ; poussée d'eczéma
2	Un organe impliqué : douleur abdominale nécessitant un traitement ; urticaire généralisée ; angio-œdème non laryngé ; toux ou chute de DEP < 20 %
3	Deux organes impliqués
4	Trois organes impliqués ou asthme nécessitant un traitement ou angio-œdème laryngé ou chute tensionnelle
5	Symptômes nécessitant une hospitalisation en soins intensifs

monitorage cardiotensionnel. Il ne devait être effectué qu'après un examen clinique strictement normal. Il commençait par un test labial, puis, la dose initiale était de un milligramme avec une augmentation toutes les 30 minutes jusqu'à la dose de 5000 milligrammes (mg) par paliers progressifs : 1 mg–5 mg–10 mg–25 mg–50 mg–100 mg–250 mg–500 mg–1000 mg–2500 mg–5000 mg, soit une dose totale cumulée de 9441 mg. Le test était considéré comme positif en cas d'apparition de signes objectifs constatés par un médecin (urticaire, angio-œdème, rhino-conjonctivite, bronchospasme, troubles digestifs dont un syndrome douloureux abdominal coté par EVA, chute de la pression sanguine). Le traitement adapté était réalisé si nécessaire. Une surveillance clinique rapprochée était poursuivie au moins jusqu'à 4 heures après la fin du test. En cas de réaction violente et/ou retardée, une surveillance d'une nuit en hospitalisation conventionnelle était préconisée.

Le premier test de provocation oral (TPO1), réalisé à l'inclusion, a permis de confirmer le diagnostic d'allergie à l'arachide et de définir la dose cumulée réactogène (DCR) exprimée en mg d'arachide ainsi que le type de réaction évalué par un score de sévérité clinique exprimé en six grades de 0 (aucun symptôme) à 5 (symptômes sévères respiratoires et/ou cardiovasculaires) (Tableau 1) [25].

4.2.2. Immunothérapie orale

Le protocole d'immunothérapie orale à l'arachide, déjà évoqué lors des consultations précédant l'indication du TPO, était proposé au décours du TPO1. L'ITO était débutée dans les jours suivants ou au plus tard dans le mois suivant le TPO1. L'information et le consentement de l'enfant et des parents étaient obligatoires. Une réévaluation à un an d'intervalle était réalisée selon les mêmes conditions et selon la même méthode (TPO2). La seule différence concernait les doses de cacahuète administrées : le premier palier était de 100 mg. Parfois, il pouvait être poussé à une dose cumulée plus élevée que 9441 mg en rajoutant une dose supplémentaire de 5 grammes. Le TPO est l'élément majeur du suivi sous traitement.

L'échec de l'ITO était défini par un arrêt définitif de la prise d'arachide qu'elle qu'en soit la cause. L'efficacité de l'ITO était définie par une augmentation de la dose cumulée réactive DCR, soit la dose totale ingérée par l'enfant avant l'arrêt du test de provocation et/ou une amélioration du score de sévérité clinique.

Le choix de la dose initiale du protocole d'ITO à l'arachide se base sur le seuil réactogène (SR) de l'enfant déterminé par le TPO1. La phase d'induction est débutée au 1/10^e de la dose tolérée. Les formes d'arachide utilisées étaient soit des biscuits soufflés à l'arachide de type CURLY® (équivalent à environ 100 mg d'arachide native), soit une friandise chocolatée à la cacahuète de type M&M'S® (équivalent à environ 600 mg d'arachide native) [26,27]. Les quantités d'arachide étaient ensuite augmentées par paliers tous les quinze jours, sans dépasser le seuil réactogène initial. Cette dose maximale atteinte était maintenue (phase de maintenance). La famille et l'enfant étaient prévenus de la nécessité de la prise très régulière théoriquement quotidienne. Cette prise s'effectuait le soir au retour de l'école pour permettre la surveillance à domicile de l'enfant par sa famille. La trousse d'urgence devait être disponible avec prescription systématique d'un stylo auto-injecteur d'adrénaline.

Les facteurs potentiels de rupture de tolérance favorisant des événements indésirables étaient expliqués également à l'enfant et sa famille. En cas d'épisode infectieux, de période d'exposition pollinique chez les allergiques au pollen, de stress important, ou effort physique important, de prise de certains médicaments la prise devait être décalée ou diminuée transitoirement sans être arrêtée de manière prolongée. Chez les patients asthmatiques, l'asthme devait être parfaitement contrôlé avec une épreuve respiratoire fonctionnelle normale avant le début de l'ITO. Pendant la phase initiale de l'immunothérapie, le régime d'éviction était maintenu. Il était demandé que tout effet indésirable soit notifié au médecin responsable pour réévaluation du protocole. L'ITO était poursuivie et adaptée après le TPO2.

4.2.3. Suivi des patients

Le suivi des paramètres de sensibilisations était réalisé par tests cutanés en prick (extrait commercial laboratoires Stallergènes® et/ou test avec cacahuète native). Les tests cutanés étaient réalisés par une infirmière lors des consultations. Un test cutané donnant une induration supérieure à 3 mm était considéré comme positif.

Le dosage sanguin des IgE spécifiques de l'arachide (f13) a été réalisé par la méthode Thermo Fischer® permettant une évaluation quantitative entre 0,1 et 100 kU/L. De même, les IgE spécifiques dirigées contre l'un des principaux composants

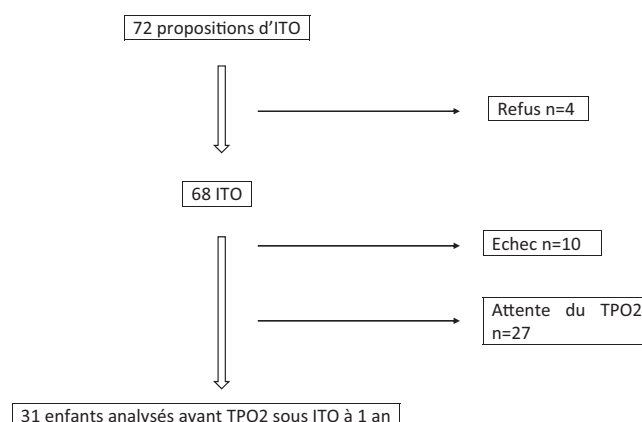


Fig. 1. Diagramme de flux des patients inclus dans l'étude.

allergéniques, l'ara h2 (f423) étaient dosées systématiquement et, quand ce dosage était positif lors des bilans initiaux, les IgE contre l'ara h9 (f427) étaient dosées.

Le bilan était effectué avant le TPO1 puis lors des consultations de suivi et en particulier au moment du TPO2.

4.2.4. Analyse statistique

Le logiciel R a été utilisé pour l'analyse statistique. L'évolution de la dose cumulée réactogène et l'évolution du score de sévérité clinique entre le début et la fin du protocole d'immunothérapie orale ont été analysés par un test *t* de Student de comparaison de moyennes sur séries appariées, il en a été de même pour l'évolution des taux d'IgE spécifiques à l'arachide et des tests cutanés. L'impact du type de recrutement et du sexe a été évalué par un test de Chi². Les différences ont été considérées significatives lorsque *p* était inférieur à 0,05.

5. Résultats

Parmi les 72 enfants à qui une l'ITO a été proposée sur une période de 6 ans, 68 l'ont acceptée, 10 enfants n'ont pas poursuivi le protocole jusqu'au TPO2. Vingt-sept patients n'ont pas encore réalisé leur TPO2 et 31 enfants ont pu être analysés avec le protocole complet (Fig. 1).

Le nombre d'enfants auxquels l'ITO a été proposée a régulièrement augmenté depuis sa mise en place aux HPNCL en 2010 comme cela est indiqué sur la Fig. 2.

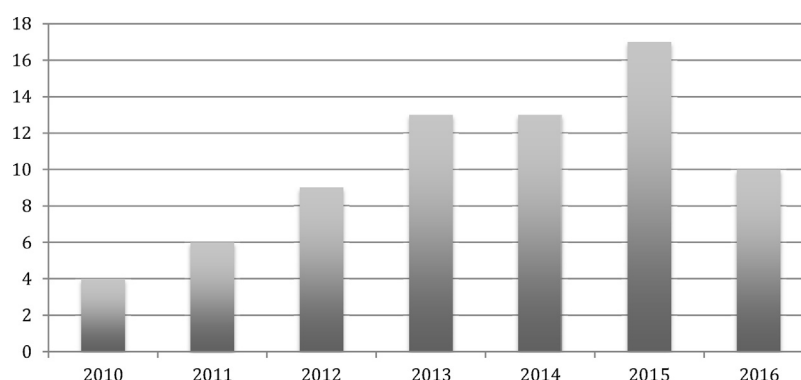


Fig. 2. Répartition du début des ITO par année.

Tableau 2
Caractéristiques des patients inclus en fonction du sexe.

Variables	Patients inclus, n = 72	Garçons, n = 47	Filles, n = 25
Âge (années)	8,7	8,8	8,6
Autres manifestations d'atopie, n (%)	63 (87,5)	44 (93,6)	19 (76)
Dermatite atopique, n (%)	39 (54,2)	27 (57,4)	12 (48)
Asthme, n (%)	40 (55,6)	30 (63,8)	10 (40)
Autres allergies alimentaires, n (%)	28 (38,9)	14 (30)	14 (56)
Durée du régime d'éviction avant ITO (années)	5,7	5,9	5,3
Histoire clinique d'allergie arachide, n (%)	36 (50)	26 (55)	10 (40)

Tableau 3
Caractéristiques des patients en échec d'ITO.

Variables	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Âge (ans)	11	5,5	15,1	5,7	9	9,2	9	11	6,5	7,5
Sexe	F	F	M	M	M	M	M	F	F	M
DCR TPO1 (mg)	9441	691	9441	4441	941	9441	941	1941	1941	1941
Sévérité clinique TPO1	4	1	2	2	2	1	4	4	2	2
IgE arachide (f13)	> 100	9,65	12,1	17,2	83,6	0,91	4,05	92,8	5,19	60
Ara h2 (f423)	> 100	7,21	10,8	22,6	32	0,72	5,78	38,2	2,14	52,3
Test cutané (mm)	15	11	8	6	9	10	24	14	8	8
Durée ITO (semaines)	11	3	1	1	3	8	1	3	4	1
Causes	Prurit buccal, douleurs abdominales	Refus	Dégoût	Refus	Trop contraignant	Prurit buccal urticaire	Rhinite toux	Nausée	Dégoût	Dégoût nausée

L'âge moyen au début du traitement des 72 enfants était de 8,7 ans (3,7–15,1). Le sex-ratio était de 25 filles pour 47 garçons. D'autres manifestations rattachables au terrain atopique étaient présentes dans 87,5 % des cas dont 54,2 % de dermatite atopique et 55,6 % d'asthme à composante allergique. Dans 38,9 % des cas, une autre sensibilisation alimentaire était associée. La durée moyenne du régime d'éviction avant ITO était de 5,7 ans (2,1–7,9). Seulement la moitié des enfants avait présenté une histoire clinique d'allergie à l'arachide avant que le TPO ne confirme chez tous le statut d'allergique alimentaire (Tableau 2).

En effet, comme souvent en pédiatrie la moitié de nos patients présentait un test cutané positif pour l'arachide dans le cadre du bilan d'une dermatite atopique ou d'une autre allergie alimentaire à un âge où ils n'avaient jamais consommé de dérivés de cacahuètes. Ils n'étaient que sensibilisés mais un régime de prévention secondaire avait été mis en place. Pour l'autre moitié, le test cutané confirmait une histoire clinique d'allergie à l'arachide. Il n'y avait pas de différence significative entre ces deux types de recrutement en terme de sévérité clinique ou de dose cumulée réactogène lors du TPO1. L'âge, la durée du régime d'éviction et le mode de recrutement n'était pas différent entre les deux sexes.

Les 10 échecs de l'ITO étaient à une exception près observés précocement lors de la phase d'acquisition de tolérance, en moyenne à 3,9 semaines (0,2–6,9) du début de l'ITO. Cinq enfants ont arrêté à cause d'un refus brutal d'ingestion ou d'un dégoût impossible à surmonter. Les 5 autres échecs faisaient suite à des effets secondaires (prurit buccal, urticaire, douleurs abdominales, nausées, rhinite et toux) (Tableau 3).

Les caractéristiques de l'évolution clinique et biologique, des 31 patients ayant bénéficié du second TPO, sont rapportées dans le Tableau 4.

Le TPO2 a été réalisé après une durée médiane d'ITO de 1,4 an (0,9–2,7). Le délai moyen de la phase d'acquisition de tolérance était de 3,5 mois. La dose moyenne d'arachide lors de la phase de maintenance était de 2250 mg (448 ; 4052). La DCR sous ITO lors du TPO2 a montré une augmentation significative ($p < 0,001$), avec un doublement de la DCR initiale. L'efficacité de l'ITO était de 75 %. Un seul sujet a vu sa DCR diminuer passant de 1941 mg à 936 mg sous ITO dans un contexte d'observance aléatoire (Tableau 5 et Fig. 3).

Le score de sévérité clinique mesuré lors des deux TPO diminuait significativement ($p < 0,001$). En effet, 64,5 % des patients avaient un score évalué à 3 lors du TPO1 tandis que 21 patients (67,7 %) ne présentaient aucun symptôme lors du TPO2. Quatre patients avaient nécessité un recours à un

Tableau 4
Évolution clinique et biologique entre le TPO1 et TPO2 chez 31 patients.

Variable moyenne (ET)	TPO1	TPO2
DCR (mg)	4207 (830 ; 7584)	8769 (6133 ; 11 404)
Score sévérité clinique (%)		
0	0	67,7
1	0	6,5
2	16,1	9,7
3	64,5	16,1
4	19,4	0
5	0	0
Test cutané (mm)	9 (7 ; 11)	7 (4 ; 9)
IgE spécifique (f13)	13,09 (0,1 ; 31)	9,99 (0,1 ; 23,14)
Ara h2 (f423)	10,17 (0,1 ; 25,90)	6,12 (0,1 ; 14,02)

ET : écart-type ; TPO1 : test de provocation oral initial ; TPO2 : test de provocation oral à 1 an ; DCR : dose cumulée réactogène ; mg : milligramme ; f13 : immunoglobuline E vis-à-vis de l'arachide (kU/L) ; f423 : dosage sérique de ce composant allergénique.

Tableau 5

Résultats des différents paramètres mesurés chez 31 patients lors des TPO1 et TPO2.

	TPO1					TPO2				
	DCR (mg)	Score clinique	TC	IgE (f13)	Ara h2 (f423)	DCR (mg)	Score clinique	TC	IgE (f13)	Ara h2 (f423)
1	1941	3	8	0,73	0,27	9350	0	ND	1,34	0,37
2	691	3	8	1,05	1,21	9441	0	6	0,48	0,57
3	4441	3	14	6,86	1,32	9441	0	8	ND	ND
4	1941	3	12	2,65	2,06	9441	0	8	1,27	1,33
5	1941	3	6	2,53	1,67	9441	1	3	2,5	1,45
6	9441	3	6	9,41	7,45	9441	0	6	7,87	4,48
7	941	3	8	34,1	21,8	9441	3	6	19,9	15,4
8	9441	3	13	5,16	4,3	9441	0	11	6,34	7,31
9	9441	3	9	88,8	56,5	9441	0	7	15,3	5
10	9441	3	6	20,1	70	9441	3	9	49,1	26,1
11	9441	3	8	3,02	1,39	9441	0	8	1,88	0,73
12	4441	3	8	6,2	6,56	12 250	0	4	3,9	3,87
13	4441	3	9	38,4	11,5	11 500	0	6	26,2	12,9
14	9441	2	8	0,92	1,44	14 250	0	5	0,89	1,15
15	1941	2	8	18,3	ND	9350	1	6	11	ND
16	9441	3	9	16,1	13	9441	0	12	17,9	4,3
17	1941	2	10	19,1	16,2	9350	0	5	13,8	11,5
18	1941	3	14	13,8	10,4	936	3	10	11,6	7,8
19	4441	4	10	4,5	3,05	9250	0	5	2,13	1,05
20	4441	3	6,5	43,5	22,5	4441	3	10	53	33
21	1941	3	6	8,17	6,11	9250	0	4	5,65	3,45
22	941	4	10	3,77	2,71	6850	2	6	ND	ND
23	9441	2	9	2,93	2,78	9441	0	4	1,93	ND
24	941	4	10	5,13	6,82	4350	2	7	2,94	2,84
25	941	4	8	14,6	7,53	8550	0	6	9,33	4,53
26	941	3	11	2,72	3,41	9441	0	5	0,31	0,24
27	4441	3	10	2,74	2,72	9441	0	6	2,38	1,46
28	1941	2	10	3,56	2,73	9350	0	8	1,95	0,63
29	941	3	10	1,69	1,21	1941	2	ND	5,26	4,71
30	1941	4	12	7,92	2,42	9441	0	8	2,4	1,03
31	4441	4	12	17,3	14,1	9250	3	4	11,1	7,97

DCR : dose cumulée réactive ; mg : milligramme ; TC : test cutané ; ND : donnée manquante.

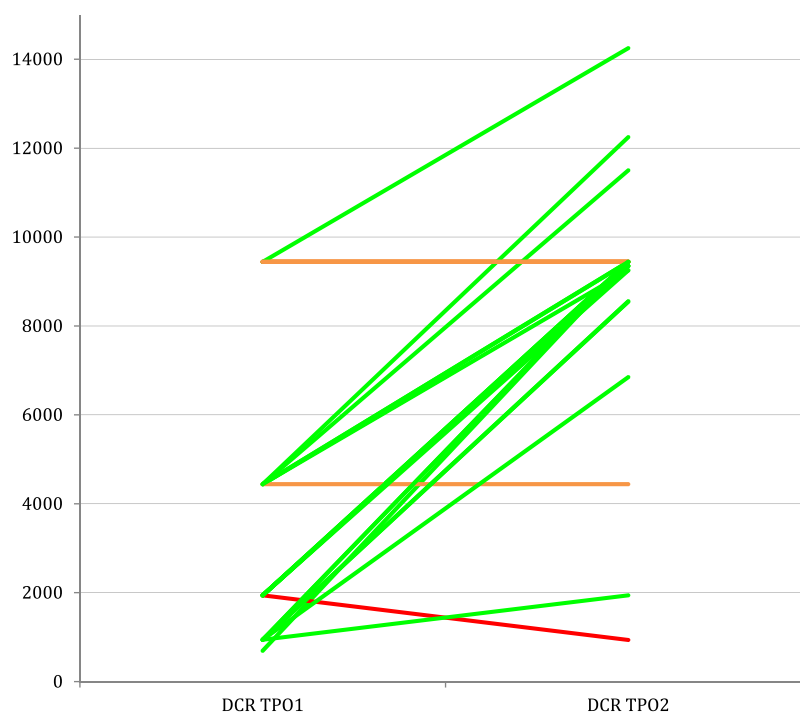


Fig. 3. Évolution de la dose cumulée réactogène en mg (DCR) entre le test de provocation oral initial (TPO1) et le test de provocation oral à 1 an (TPO2) pour chaque patient.

traitement par adrénaline lors du TPO1. Aucun patient n'avait nécessité ce traitement au cours du TPO2.

La diminution des concentrations sériques des IgE spécifiques vis-à-vis de l'arachide (f13) n'était pas significative ($p=0,21$). En revanche, on observait une tendance statistique pour le dosage sérique du composant allergénique ara h2 ($p=0,06$) avec une diminution moyenne de 4,05 kU/L.

Les tests cutanés montraient une diminution significative sous ITO ($p<0,001$) passant de 9 à 7 mm. Aucun patient n'avait négativé son test cutané à l'arachide.

Onze patients (35,5 %) ont présenté des effets secondaires minimes (dégoût alimentaire, prurit buccal, douleur abdominale légère) lors de la phase d'induction. Aucun accident allergique grave (nécessitant une injection d'adrénaline) sous ITO n'était rapporté.

6. Discussion

L'ITO à l'arachide est une thérapeutique étudiée depuis un peu moins de 10 ans sur une dizaine d'articles mais avec une hétérogénéité des patients inclus dans les études (pays, âge, durée du traitement nombre de patients, sévérité).

Les résultats de l'ITO à l'arachide montrent une efficacité de 60 à 100 % selon les études (Tableau 6) [25,28–33]. Toutes ces études sont pédiatriques. Les seuils de tolérance atteignent jusqu'à 25 grammes d'arachide soit de 25 à 40 graines de cacahuètes. Notre seuil de tolérance espéré est une dizaine de grammes. Ces seuils permettent à l'enfant d'améliorer sa qualité de vie (et celle de ses parents). Outre l'hétérogénéité des groupes de patients, les protocoles sont loin d'être uniformes quant au type d'extrait d'arachide utilisé et aux schémas de montée de doses.

Tableau 6
Différentes études d'ITO à l'arachide.

	Sujets	Âge (années)	Aliments utilisés	Anaphylaxie	Type d'étude	Lieu et durée du protocole	Efficacité Dose atteinte (g d'arachide)	Effers indésirables	Adrénaline
Clark et al., 2009 [28] (Royaume-Uni)	4	12,5	FA	Inclus	Ouverte	Aug doses/2 sem (H) Maintenance : 6 sem	100 % 15,6 g	Légers à modérés	0
Jones et al., 2009 [29] (États-Unis)	39	4,8	FA	Exclus	Ouverte	Rush 1 j (H) Aug doses/2 sem Maintenance : 1 an	69 % 15,6 g	Peu fréquent	2
Blumchen et al., 2010 [30] (Allemagne)	23	5,6	AG	Inclus	Ouverte	Rush 7 j (H) Aug doses/2 sem Maintenance : 8 sem	60 % 4 g	Légers à modérés	0
Moneret-Vautrin et al., 2010 [25] (France)	51	9,5	AG	Inclus	Ouverte	Domicile Selon profil 17 ou 34 sem	92,1 % 4 g	16 sévères	1
Varshney et al., 2011 [31] (États-Unis)	28	6,4	FA	Exclus	Randomisé contre placebo	Aug doses/2 sem (H) Maintenance : 4 sem	100 % 5 g	Légers à modérés	0
Anagnostou et al., 2011 [32] (Royaume-Uni)	22	11	FA	Inclus	Ouverte	Aug dose/2 sem (H) Maintenance : 34 sem	86 % 12 g	Légers à modérés	0
Anagnostou et al., 2014 [33] (Royaume-Uni)	99	11,9	FA	Inclus	Randomisé contre placebo	Aug doses en 15 j (H) Maintenance : 26 sem	62 % 5,6 g	Légers à modérés	1
Étude niçoise, 2016	31	8,1	AG	Inclus	Ouverte	Domicile Aug doses/2 sem Maintenance : 1,5 ans	75 % 7,8 g	Légers à modérés	0

FA : farine d'arachide ; AG : arachide grillée ; Aug : augmentation ; (H) : en hospitalisation ; sem : semaine ; g : grammes.

L'administration d'arachide est réalisée, soit sous forme de farine d'arachide (FA) contenant environ 50 % de protéine d'arachide, soit sous forme d'arachide grillée (AG) contenant environ 25 % de protéine d'arachide. Deux de nos patients ont des mères dont le métier leur a permis la pesée précise des doses d'arachide comme dans les protocoles de recherche et notamment le protocole de Nancy et d'Épinal [25]. Notre protocole utilise de l'arachide grillée par le biais de préparations commerciales facilement disponibles. On note également un côté ludique non négligeable ainsi qu'un impact psychologique positif.

Ce type d'approche permet une accessibilité par tous les patients et la possibilité d'une utilisation en pratique clinique courante. La notion d'équivalences allergéniques est connue par la plupart des pédiatres allergologues en France, selon les travaux de Castelain et al. [34] à l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul de Lille.

L'approche la plus standardisée proposée à Nancy par Moneret-Vautrin et al. [25] propose un protocole d'ITO adapté en fonction du seuil de réactivité et du profil allergique des patients. La durée de la phase d'induction est variable de 17 ou 34 semaines. L'augmentation des doses se fait au domicile avec de l'arachide grillée pesée en milieu hospitalier, que la famille vient retirer périodiquement à l'hôpital, pour atteindre la dose de 4 grammes d'arachide. Cette disponibilité des extraits uniquement hospitalière est probablement un facteur astreignant qui pourrait être limitatif dans la vraie vie. Une solution élégante sera peut être apportée par la mise à disposition de gélules « médicaments » de cacahuète à différents dosages comme cela doit être étudié dans un protocole de recherche allemand évoqué cette année lors du congrès annuel de l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) à Vienne.

Le lieu où les paliers d'allergènes sont augmentés diffère également, avec notamment des temps hospitaliers (rush, semi-rush ou paliers). Nous avons pris le parti là encore pratique d'effectuer les montées de dose à domicile avec comme seul temps hospitalier les jours de réalisation des TPO.

La durée de la phase de maintenance varie de quelques semaines à plus d'un an, mais aucune étude ne donne de résultats au-delà de 1 an. De même, l'étude remarquable STOP II d'Anagnostou et al. [33] publiée en 2014 ne se déroule que sur un an. C'est un essai contrôlé randomisé contre placebo, incluant 99 enfants de 7 à 16 ans [33]. Dans le groupe actif, l'augmentation des doses est réalisée jusqu'à 800 mg de protéine d'arachide en quinze jours. À 6 mois, 62 % des sujets sont tolérants à 1400 mg de protéine d'arachide dans le groupe actif et 0 dans le groupe placebo. Un événement indésirable nécessitant une injection adrénaline est décrit [33].

Les mécanismes sous-jacents de l'ITO reposent sur l'équilibre de la balance lymphocytaire Th1/Th2. La tolérance immunitaire tend vers une augmentation des cytokines Th1 (IL10) et une réduction des cytokines Th2 [30]. La diminution des IgE spécifiques et l'augmentation des IgG4 spécifiques sont observées [25]. Une ascension initiale des IgE dans les premiers mois de l'ITO est couramment observée. Au cours de l'ITO, la réactivité des basophiles (CD63+) est diminuée lors du test d'activation des basophiles [29]. Dans notre étude, seuls les dosages d'IgE spécifiques ont été effectués en routine. Le composant allergénique ara h2 paraît être un meilleur marqueur de suivi que l'IgE à l'arachide (f13). Nous n'avons que peu souvent constaté, chez nos patients, l'augmentation classique des IgE en début d'ITO probablement par l'espacement de la première consultation de suivi. L'appréciation à assez court terme de nos 31 patients ne met pas en évidence une explication pour la baisse non significative à 1 an des taux d'IgE. Avec les réévaluations sur une durée plus longue de l'ITO, cette différence deviendrait probablement significative.

À l'inverse la réactivité cutanée à l'arachide appréciée par les prick-tests diminue significativement. Ils gardent une place prépondérante dans le suivi, notamment par leur accessibilité. On garde toujours l'espoir qu'ils puissent avec le temps se négativer comme on le voit souvent en pédiatrie pour les allergiques aux protéines du lait de vache guéris. En accord avec la littérature, les arguments de diminution de réactivité in vivo par les tests cutanés et in vitro par les IgE spécifiques ne vont pas jusqu'à une extinction de la sensibilisation à l'arachide.

Dans tous les protocoles, sont rapportés des effets indésirables principalement légers à modérés. Cependant, l'utilisation de l'adrénaline bien que rare est possible. Aucun de nos patients n'a eu recours à son stylo auto-injecteur d'adrénaline systématiquement prescrite. L'ensemble des auteurs insiste sur l'importance des conseils donnés à la famille pour prendre en charge les réactions adverses. Ces effets secondaires tendent à être minimisés par les précautions décrites ci dessus (fractionnement des doses) en cas d'évènement intercurrent.

Dans l'étude d'Anagnostou et al. [32], publiée en 2011, 14 % des patients inclus avaient un antécédent d'anaphylaxie et 36 % des patients avaient un seuil de réactivité bas pouvant aller jusqu'à 1 mg de protéine d'arachide. Ces deux paramètres

n'étaient pas prédictifs de réactions sévères pendant l'ITO. Ces enfants considérés comme plus à risque étaient exclus des premières études, alors que c'est eux qui sont théoriquement le plus justifiable d'ITO et qui probablement en retireront le plus de bénéfices. En effet, même une simple augmentation de leur seuil de réactivité peut suffire à les mettre à l'abri de réactions sévères lors d'une absorption accidentelle de l'allergène.

Les facteurs extérieurs de rupture de tolérance sont maintenant bien connus : effort (intense), température, alcool, et certains médicaments (bêtabloquant, IEC et AINS). Les facteurs hormonaux du cycle chez l'adolescente peuvent être aussi en cause. Leur impact est bien sûr variable fonction de l'âge en pédiatrie. Un des facteurs majeurs reste une mauvaise observance avec l'espacement des prises exposant l'enfant à des accidents graves lors d'une reprise ultérieure. Cette rupture de tolérance est possible pour des arrêts de prise de l'allergène de courte durée de l'ordre de la semaine. Dans notre étude, un seul patient a présenté une diminution de la DCR lors du TPO2 par rapport au TPO1. C'était une adolescente dont l'observance était mauvaise avec des prises irrégulières. De plus, elle avait mal compris les explications données sur la spécificité de l'ITO (anaphylaxie accidentelle au lupin) et sur la protection jusqu'au seuil quotidiennement ingéré et pas forcément au-delà (anaphylaxie accidentelle avec une sauce contenant une dizaine de graines de cacahuètes au moins). Il paraît donc indispensable après les explications initiales de poursuivre une éducation thérapeutique tout au long de l'ITO.

Vickery et al. [35] commencent l'ITO dès le diagnostic d'allergie à l'arachide chez des jeunes enfants âgés de 9 à 36 mois. Ils observent une sensibilisation moins forte que dans leur cohorte d'enfants plus âgés. L'importance de la motivation de l'enfant et de la famille reste primordiale pour un tel traitement. Ce qui fait poser la question du moment optimal où commencer une ITO ? Nous avons fait le choix de proposer l'ITO chez des enfants plus âgés quand une adhésion de l'enfant à l'astreinte du traitement est possible afin de limiter le risque d'échec.

La moitié de nos échecs sont imputable à l'impossibilité pour la famille de faire consommer les CURLY® notamment. Ne pas proposer sauf cas particulier une ITO à l'arachide avant 6 ans paraît raisonnable. Dans notre étude, le plus jeune enfant avait 3,7 ans. Une bonne compréhension de la famille de l'enfant est indispensable. Il faut l'évaluer avant de débiter ce traitement, qui dans certains cas ne doit même pas être proposé. Tout le monde doit être motivé ! Bidat et al. [36] ont très tôt insisté en France sur ce point « le désir profond de l'enfant de consommer l'aliment allergène est un pré-requis absolu » L'absence de ce désir responsable de nos quelques refus est sans doute en cause dans la majorité de nos échecs chez des enfants moins motivés que leurs parents.

On peut maintenant affirmer non seulement que l'immunothérapie orale à l'arachide est efficace [24], mais aussi avancer que le rapport bénéfice/risque reste acceptable. Cependant, les consensus ne recommandent pas l'immunothérapie spécifique dans la prise en charge de l'allergie alimentaire à l'arachide en pratique clinique courante [23,37]. Selon l'EAACI elle devrait être réservée à des protocoles de recherche

[9]. C'est aussi l'avis de certains experts, comme Sampson, aux États-Unis [38]. Cette attitude, incontestablement très restrictive, est combattue par d'autres auteurs [39]. Dans les faits, tant les médecins américains qu'euro péens utilisent l'ITO « en routine » depuis plusieurs années. En France, le « groupe de travail sur l'allergie alimentaire » de la Société française d'allergologie (SFA) a prévu de colliger, auprès des allergologues, les données sur leur conception et leur pratique éventuelle de l'ITO à l'arachide. Les résultats devraient en être connus courant 2017.

Si l'efficacité de l'ITO est démontrée, peut-elle pour autant guérir ? À l'heure actuelle cette question n'est pas résolue. Le bénéfice à long terme reste incertain après l'arrêt de la prise régulière de l'aliment allergisant. Les premières études de courte durée montraient un retour à la case départ lors d'un TPO de suivi après arrêt de la prise de l'allergène [30]. Il serait logique que, comme pour les immunothérapies classiques la durée prolongée au moins de 5 ans du traitement soit un facteur positif de maintien au long cours de la tolérance. En effet, Vickery et al. [40] l'ont étudié chez 24 patients de 1 à 16 ans ayant bénéficiés d'une ITO pendant 5 ans avec une dose d'entretien de 4000 mg de protéines d'arachide par jour. À un mois d'arrêt de l'ITO, un nouveau test de provocation a été réalisé montrant 50 % de non-répondeurs. Pouvons-nous, comme pour l'œuf obtenir l'absence de réponse à long terme pour l'arachide même sans en maintenir la consommation régulière ? La question reste posée et demandera des études menées selon les règles de la « médecine fondée sur les preuves » sur de longues périodes.

Dans notre série, il n'y a que 4 patients qui sont arrivés à 5 ans d'ITO. L'ITO a été poursuivie au rythme de deux à trois prises par semaine. Le PAI et la trousse d'urgence ont été levés ce qui peut être discuté mais, aucun accident n'a été déploré. Un suivi clinique et biologique annuel continue à être effectué. En revanche, un patient a stoppé l'ITO à 3 ans pour problème psychologique. On enregistre deux accidents anaphylactiques indépendants de l'ITO avec nécessité d'injection d'adrénaline chez ce patient.

La création iatrogène d'une œsophagite à éosinophiles a été décrite dès les premières ITO au lait. Récemment, trois cas œsophagites à éosinophile (OE) ont été rapportées lors d'ITO à l'arachide [41]. La prévalence de l'OE chez les patients sous ITO alimentaire est estimée à 2,72 % [42]. Nous n'avons eu chez aucun de nos patients de symptômes digestifs faisant craindre cette maladie, et la question ne s'est pas encore posée d'une fibroscopie œsophagienne. Nous n'en prévenons pas systématiquement les parents lors de l'instauration du traitement mais posons systématiquement lors des consultations de suivi des questions orientées notamment quant à la survenue de phénomènes de blocages alimentaires.

Actuellement, les travaux de recherche sur l'immunothérapie par voie épicutanée (EPIT) à l'arachide sont en plein essor. Les effets sur l'immunomodulation (par action sur les lymphocytes T régulateurs) sont prouvés [43]. Les doses sont infiniment plus faibles que lors d'une ITO, la dose optimale récemment retenue étant de 250 microgrammes de protéine d'arachide. Cette voie d'administration ne présente que des effets secondaires locaux [44]. Les études VIPES-OLFUS® internationale multicentrique

après l'étude multicentrique française ARACHILD® aux quelles la consultation d'allergologie pédiatrique niçoise a participé sont prometteuses comme l'ont montré les résultats présentés par C. Dupont et H. Sampson lors des congrès internationaux de 2016 : 11^e congrès francophone d'allergologie et 31^e congrès de l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique.

Dans notre série, 5 patients entrés dans ces deux protocoles de recherche par des DCR très faibles et en ayant tiré un bénéfice au regard de l'augmentation de cette DCR, sous patch Viaskin peanut® ont pu être basculés de la voie épicutanée à la voie orale. Un seul a bénéficié du protocole complet d'ITO avec à un an une efficacité considérée comme complète. D'une DCR initiale de 1941 mg avec une dose d'entretien de 10 CURLY® pendant 14 mois, elle n'a pas réagi lors du second TPO à la dose cumulée maximale de 9441 mg. Trois patients n'ont pas encore eu leur deuxième TPO et un sujet est en échec d'ITO par lassitude mais est candidat à la reprendre avec une DCR restée comparable à 2 ans de son dernier TPO. Cette nouvelle voie d'administration de l'allergène arachide est peut être celle qui permettrait de prendre en charge sans risque de réactions générales des sujets très allergiques. Elle pourrait être un premier palier avant de pouvoir proposer l'ITO éminemment plus simple et moins coûteuse.

7. Conclusion

Notre protocole d'ITO à l'arachide dans une population pédiatrique, effectué à domicile, en utilisant des aliments commercialisés contenant de l'arachide a montré une efficacité de 75 % en terme d'augmentation de la dose cumulée réactogène et/ou d'amélioration du score de sévérité clinique. La tolérance est bonne avec aucun accident allergique grave. Les paramètres cliniques (tests cutanés) et biologiques (notamment les IgE dirigées contre le composant allergénique ara h2) sont utiles dans le suivi de la désensibilisation. L'ITO, dans notre expérience, doit être effectuée dans des centres spécialisés disposant d'un plateau technique adapté. Ces résultats encouragent à proposer l'ITO dans la prise en charge de l'allergie à l'arachide en alternative au régime d'éviction de l'allergène seul. Ils devront être confirmés par des essais randomisés comparatifs. La durée de l'ITO et son effet à long terme restent encore à définir. La place de l'immunothérapie par voie épicutanée peut être complémentaire à l'immunothérapie orale.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Sabouraud-Leclerc D. L'immunothérapie au cours de l'allergie alimentaire : l'état des lieux en 2013. *Rev Fr Allergol* 2013;53:20–31.
- [2] Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, Ierodiakonou D, Harper N, Garcez T, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:956–63.

- [3] Moneret-Vautrin A. Emergency treatment of food anaphylaxis: a report of 152 cases registered by the Allergy Vigilance Network. *Clin Transl Allergy* 2013;3(Suppl. 3):O1.
- [4] Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Prevalence of peanut sensitization in a population of 4737 subjects – an Allergo-Vigilance Network enquiry carried out in 2002. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2005;37:54–7.
- [5] Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992;327:380–4.
- [6] Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2000;107:191–3.
- [7] King RM, Knibb RC, Hourihane JO. Impact of peanut allergy on quality of life, stress and anxiety in the family. *Allergy* 2009;64:461–8.
- [8] Allen CW, Campbell DE, Kemp AS. Food allergy: is strict avoidance the only answer? *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:415–22.
- [9] Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindeslev-Jensen C, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008–25.
- [10] Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, Cuny J, Frentz P. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39:12–9.
- [11] Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Pasmans SGMA. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy* 2006;61:370–4.
- [12] Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:256–62.
- [13] Nelson HS, Lahr J, Rule R, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:744–51.
- [14] Burks AW, Wood RA, Jones SM, Sicherer SH, Fleischer DM, Scurlock AM, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: long-term follow-up of a randomized multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1240–8.
- [15] Fleischer DM, Burks AW, Vickery BP, Scurlock AM, Wood RA, Jones SM, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:119–27.
- [16] Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:343–7.
- [17] Yeung JP, Kloda LA, McDevitt J, Ben-Shoshan M, Alizadehfah R. Oral immunotherapy for milk allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 [Internet].
- [18] Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad RW, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med* 2012;367:233–43.
- [19] Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:805–12.
- [20] Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of egg allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:492–9.
- [21] Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:367–74.
- [22] 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;135:1257–66.
- [23] Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:556–68.
- [24] Nurmatov U, Venderbosch I, Devereux G, Simons FER, Sheikh A. Allergen-specific oral immunotherapy for peanut allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 [Internet].
- [25] Moneret-Vautrin A, Petit N, Parisot L, Dumont P, Morisset M, Beaudouin E. Efficacité et sécurité des protocoles de tolérance à l'arachide (immunothérapie orale). Étude pilote sur 51 patients. *Rev Fr Allergol* 2010;50:434–42.
- [26] Vilain AC. Les équivalences pour les nuls. *Rev Fr Allergol* 2013;53:248–52.
- [27] Salem-benavides K [Mémoire de capacité d'allergologie] Les équivalences allergéniques à la source. Valeurs moyennes en mg de plusieurs graines de fruits à coques et d'arachides. Université Paris V; 2014.
- [28] Clark AT, Islam S, King Y, Deighton J, Anagnostou K, Ewan PW. Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy. *Allergy* 2009;64:1218–20.
- [29] Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:292–300.
- [30] Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, Dobberstein K, Beschoner J, de Oliveira LCL, et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:83–91.
- [31] Varshney P, Steele PH, Vickery BP, Bird JA, Thyagarajan A, Scurlock AM, et al. Adverse reactions during peanut oral immunotherapy home dosing. *J Allergy Clin Immunol* 2011;124:1351–2.
- [32] Anagnostou K, Clark A, King Y, Islam S, Deighton J, Ewan P. Efficacy and safety of high-dose peanut oral immunotherapy with factors predicting outcome. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 2011;41:1273–81.
- [33] Anagnostou K, Islam S, King Y, Foley L, Pasea L, Bond S, et al. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383:1297–304.
- [34] Iliescu C, Sauvage C, Descoster A, Preda C, Castelain M-C. L'enfant allergique à l'arachide : une approche thérapeutique personnalisée. *Rev Fr Allergol* 2013;53:5–10.
- [35] Vickery BP, Steele P, Kamilaris J, Edie A, Kulis M, Burks AW. Early intervention with oral immunotherapy is a promising strategy for the treatment of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;129:AB27.
- [36] Feuillet-Dassonval C, Baranes T, Bidat E. Induction de tolérance orale aux aliments chez l'enfant : aspects pratiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2008;48:533–8.
- [37] Wood RA. Food allergen immunotherapy: current status and prospects for the future. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:973–82.
- [38] Sampson HA. Peanut oral immunotherapy: is it ready for clinical practice? *J Allergy Clin Immunol* 2013;142:3–10.
- [39] Mansfield LE. Oral immunotherapy for peanut allergy in clinical practice is ready. *Allergy Asthma Proc* 2013;34:205–9.
- [40] 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;133:468–75.
- [41] Semancik E, Sayej W. Oral immunotherapy for peanut allergy induces eosinophilic esophagitis: three pediatric case reports. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:539–41.
- [42] Lucendo A, Arias A, Tenias J. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:624–9.
- [43] Dioszeghy V, Mondoulet L, Dhelft V, Ligouis M, Puteaux E, Dupont C, et al. The regulatory T cells induction by epicutaneous immunotherapy is sustained and mediates long-term protection from eosinophilic disorders in peanut-sensitized mice. *Clin Exp Allergy* 2014;44:867–81.
- [44] Jones SM, Agbotounou WK, Fleischer DM, Burks AW, Pesek RD, Harris MW, et al. Safety of epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy: a phase 1 study using the Viaskin patch. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1258–61.