



**HAL**  
open science

## Mise au point sur l'immunothérapie multi-aliment

E. Bradatan, A.-K. Correard, D. Caimmi, A. Nemni, P. Biermé, C. Favre-Metz, D. Sabouraud, F. Morel Codreanu, E. Michaud, F. Villard-Truc, et al.

► **To cite this version:**

E. Bradatan, A.-K. Correard, D. Caimmi, A. Nemni, P. Biermé, et al.. Mise au point sur l'immunothérapie multi-aliment. *Revue Française d'Allergologie*, 2025, 65 (1), pp.104163. 10.1016/j.reval.2024.104163 . hal-04946234

**HAL Id: hal-04946234**

**<https://hal.science/hal-04946234v1>**

Submitted on 17 Feb 2025

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



Mise au point

## Mise au point sur l'immunothérapie multi-aliment

### Update on multi-food oral immunotherapy



E. Bradatan<sup>a</sup>, A.-K. Correard<sup>b</sup>, D. Caimmi<sup>c</sup>, A. Nemni<sup>d</sup>, P. Biermé<sup>b</sup>, C. Favre-Metz<sup>e</sup>,  
D. Sabouraud<sup>f</sup>, F. Morel Codreanu<sup>g</sup>, E. Michaud<sup>h</sup>, F. Villard-Truc<sup>b</sup>, C. Braun<sup>b,i,\*</sup>

<sup>a</sup> Service de pédiatrie, unité de pneumologie-allergologie, CHRSM Namur, Namur, Belgique

<sup>b</sup> Service de pédiatrie, pneumologie, allergologie, mucoviscidose, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, Bron, France

<sup>c</sup> Unité d'allergologie, CHU de Montpellier, Montpellier, France

<sup>d</sup> Service d'allergologie adulte-enfants du centre hospitalier GPNE (Grand Paris Nord Est), Aulnay-sous-Bois, France

<sup>e</sup> Département de pneumologie et allergologie, CHU Strasbourg, Strasbourg, France

<sup>f</sup> Service de pédiatrie CHU de Reims, Reims, France

<sup>g</sup> Département d'allergologie et immunologie, Centre Hospitalier de Luxembourg-Kanner Klinik, Luxembourg, Luxembourg

<sup>h</sup> Unité d'allergologie pédiatrique, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

<sup>i</sup> Centre international de recherche en infectiologie, Inserm U1111, CNRS UMR 5308, Université Lyon 1, ENS de Lyon, Lyon, France

#### ARTICLE INFO

##### Article history:

Received 24 July 2024

Accepted 14 August 2024

Available online 16 octobre 2024

##### Mots clés:

Allergies alimentaires multiples

Immunothérapie orale

Tolérance

Sécurité

Expertise

##### Keywords:

Multiple food allergies

Oral immunotherapy

Tolerance

Safety

Expertise

#### R É S U M É

L'immunothérapie orale (ITO) multi-aliment permet de prendre en charge simultanément plusieurs allergies alimentaires. Elle consiste en l'ingestion de plusieurs allergènes, quotidiennement, à des doses progressivement croissantes jusqu'à une dose de maintenance et doit être menée selon une approche centrée sur le patient. Comme l'ITO mono-aliment, elle est pourvoyeuse de réactions allergiques essentiellement légères à modérées, facilement prises en charge ou prévenues par une médication anti-allergique classique : les données de la littérature suggèrent que l'ITO multi-aliment est aussi bien tolérée que l'ITO mono-aliment. La nécessité d'un plateau technique et d'une expertise sont encore un frein à l'accessibilité de l'ITO multi-aliment. L'ITO à faible dose de maintenance pourrait être une solution pour diminuer les effets secondaires allergiques et rendre accessible l'ITO multi-aliment en allergologie de ville.

© 2024 Les Auteurs. Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société française d'allergologie. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

#### A B S T R A C T

Multi-food oral immunotherapy (OIT) represents a potential avenue for the simultaneous management of multiple food allergies. It encompasses the ingestion of a range of allergens on a daily basis, with doses increasing progressively until a maintenance dose is reached. Multi-food OIT must follow a patient-centered approach. As with single-food OIT, multi-food OIT is responsible for mainly mild to moderate allergic reactions, which can be readily managed or prevented by conventional anti-allergy medication. However, the available literature suggests that multi-food OIT is as well tolerated as single-food OIT. The need for a technical platform and expertise continues to impede the accessibility of multi-food OIT. Low-dose OIT may be a solution to reduce allergic side effects and facilitating access to office-based multi-food OIT.

© 2024 The Authors. Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française d'allergologie. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

#### 1. Abréviations

EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
IgE	immunoglobuline E
ITO	immunothérapie orale

\* Auteur correspondant. Service de pédiatrie, pneumologie, allergologie, mucoviscidose, Hôpital Femme Mère Enfant, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex, France.  
E-mail address: [camille.braun01@chu-lyon.fr](mailto:camille.braun01@chu-lyon.fr) (C. Braun).

## 2. Introduction

L'immunothérapie orale (ITO) est le seul traitement permettant de modifier l'histoire naturelle des allergies et d'induire une tolérance chez des patients allergiques [1]. Elle est devenue une solution alternative de plus en plus privilégiée à l'éviction alimentaire, puisqu'elle permet d'une part de diminuer le risque d'anaphylaxie par ingestion accidentelle de l'allergène en augmentant le seuil réactogène, et d'autre part d'améliorer la qualité de vie des enfants allergiques [2]. La littérature offre également des arguments récents en faveur des ITO précoces, qui permettraient d'obtenir plus facilement un état de désensibilisation voire des réponses soutenues à distance de l'arrêt de l'ITO [3].

Pendant longtemps, l'ITO a consisté en l'ingestion quotidienne d'un allergène, permettant le traitement d'une allergie alimentaire unique [1]. Pourtant, une analyse épidémiologique récente a rapporté que 40 % des enfants allergiques le seraient à de multiples aliments [4], et dans ce cas l'intérêt d'une ITO mono-aliment serait limité. Le concept de « désensibilisation croisée », c'est-à-dire l'obtention d'une tolérance à plusieurs allergènes grâce à une seule ITO et est directement liée au phénomène d'allergie croisée, est en fait un phénomène constaté pour certains allergènes seulement : l'ITO à la noix de cajou semble procurer une tolérance à la pistache [5–8], l'ITO à la noix de Grenoble une tolérance à la noix de Pécan et, dans une certaine mesure, à la noisette et la noix de cajou [5,9], et l'ITO au blé une tolérance à l'avoine et au seigle [10].

Enfin, la succession de multiples ITO mono-aliments successifs apparaît une solution longue et onéreuse, avec un engagement important des ressources de soins.

Le développement d'une expertise en ITO a permis l'émergence de l'ITO multi-aliment, consistant en l'ingestion quotidienne de plusieurs allergènes en même temps. L'objectif de cette revue est de faire un état des lieux sur les connaissances sur l'ITO multi-aliments, sa tolérance et sa mise en pratique.

## 3. Débuter une ITO multi-aliment : un défi ?

Comme pour l'ITO classique, l'ITO multi-aliments consiste en 3 phases : une phase de détermination de la dose initiale, soit selon un protocole d'escalade de dose d'une journée (jusqu'à une dose prédéterminée ou jusqu'à une dose réactogène), soit d'emblée avec une dose unique prédéfinie introduite à l'hôpital, une phase d'augmentation progressive de la dose sur plusieurs mois permettant l'augmentation du seuil tolérogène et une phase de maintenance permettant l'établissement sur le long terme des mécanismes de tolérance. Les études rapportant des données sur l'ITO multi-aliments utilisent un protocole dans lequel deux à cinq allergènes alimentaires généralement (mais jusqu'à 12 aliments dans une étude rétrospective [11]) sont inclus en même temps (Tableau 1) [11–15]. En pratique, il est également possible de recourir à une introduction « séquentielle », notamment en cas d'allergies sévères, en incorporant les allergènes un par un à plusieurs semaines d'intervalle (Fig. 1).

Il n'existe pas, actuellement, de recommandations guidant le choix des allergènes à inclure dans une ITO multi-aliments. L'approche initiale centrée sur le patient, aboutissant sur une décision partagée entre le médecin et le patient (et sa famille, pour la population pédiatrique) [16], permet de définir une stratégie qui soit la plus légère possible en étant la plus efficace : par exemple, il est légitime de se limiter à une ITO à la noix de cajou uniquement plutôt qu'en association à la pistache, ou encore de limiter les allergènes avec une forte sensibilisation afin de limiter les symptômes allergiques au cours de l'ITO.

L'éducation thérapeutique répétée, la bonne compréhension des mécanismes de l'ITO, des symptômes associés et des cofac-

teurs favorisant la survenue d'une anaphylaxie, et l'implication de l'entourage notamment dans la population pédiatrique, doivent permettre d'atteindre un certain degré d'autonomie du patient/famille dans la gestion de l'ITO. L'accompagnement et le suivi régulier par l'allergologue et son équipe, et idéalement en association avec le médecin traitant, lors des incidents ou pour renforcer l'adhérence ou pour s'assurer de la sécurité/efficacité du protocole est nécessaire à toutes les phases du traitement.

## 4. Tolérance des protocoles d'immunothérapie orale multi-aliments

### 4.1. Données des protocoles d'ITO multi-aliment seule

L'ITO alimentaire est pourvoyeuse de réactions allergiques de sévérité légère à modérée et d'anaphylaxies [17], mais ces réactions sont le plus souvent prévisibles, les patients sous ITO et leur entourage recevant une éducation thérapeutique leur permettant de reconnaître les situations à risque et faire face aux situations d'anaphylaxie [18]. L'adjonction de plusieurs aliments simultanément offre un défi supplémentaire en termes de sécurité, attendu que les symptômes allergiques peuvent s'additionner. Le Tableau 1 synthétise les données sur l'ITO multi-aliment. Seule l'étude de Bégin et al. compare l'ITO multi-aliment à une ITO mono-aliment (arachide) [12]. Dans cette étude, l'ITO multi-aliment n'induisait pas plus de réactions anaphylactiques nécessitant l'utilisation de l'adrénaline que l'ITO à l'arachide seule, que ce soit les jours d'augmentations de doses ou au domicile [12]. Par ailleurs, des réactions légères à modérées survenaient dans des fréquences similaires au cours de l'ITO multi-aliment et au cours de l'ITO à l'arachide seule. Un patient dans le groupe ITO multi-aliment a été considéré comme en échec de traitement du fait d'un eczéma récidivant l'empêchant d'augmenter les doses [12]. Dans cette étude et dans son extension observationnelle au long cours de l'ITO multi-aliment, les symptômes les plus fréquemment rapportés étaient les symptômes digestifs (douleurs abdominales et nausées) ainsi que les symptômes oraux (prurit oral), qui peuvent être le reflet de la désensibilisation mastocytaire digestive haute [12,13].

Dans l'étude rétrospective de Eapen et al. portant sur une cohorte de patients sous ITO multi-aliment, aucune réaction sévère (grades 3 ou 4) n'avait été rapportée au cours du traitement. Trois réactions avaient été traitées par adrénaline au domicile, mais pour des réactions légères à modérées, comme cela est fréquemment le cas en vie réelle [11]. Dans cette étude, les réactions étaient fortement associées à des cofacteurs, notamment le jeûne, l'activité physique et la prise d'une douche chaude [11], comme cela est déjà connu dans l'ITO classique.

Dans l'étude rétrospective de Nguyen et al. analysant les données de patients sous ITO mono et multi-aliments, les aliments étaient introduits séparément (alors que des mixtes d'allergènes étaient utilisés dans les autres études). Au cours des escalades de dose initiales, les réactions sévères amenaient à contre-indiquer l'ITO plutôt qu'à proposer une première dose plus faible, amenant à considérer un nombre plus important d'échecs d'ITO que ce que l'on constate en pratique courante [15]. Cette étude ne faisant par ailleurs pas la distinction entre les ITO mono-aliment et les ITO multi-aliment, il n'est pas possible d'établir si cette dernière est source de plus de symptômes que le protocole à un aliment [15].

### 4.2. Données des protocoles associant l'ITO multi-aliment à l'omalizumab

Des études ont été menées sur l'ITO multi-aliment en association avec l'omalizumab. L'omalizumab est un anticorps monoclonal

anti-immunoglobuline E (IgE), dont l'efficacité dans le cadre de l'ITO reposerait sur sa capacité à diminuer les effets secondaires allergiques, chez les patients particulièrement sévères (chez qui les réactions allergiques sont modérées à sévères, difficiles à prévenir avec des médicaments classiques et survenant à des doses d'allergène très faibles notamment) [19]. Les patients multi-allergiques étant généralement considérés plus sévères que les patients mono-sensibilisés, l'ITO multi-aliment est un modèle par-

ticulièrement intéressant pour tester l'efficacité de l'omalizumab. Bégin et al. ont rapporté les résultats d'une étude de phase 1, démontrant la faisabilité d'un protocole d'ITO multi-aliment en association à l'omalizumab [20] tandis que Andorf et al. ont rapporté les résultats d'une étude de phase 2 démontrant la sécurité d'un protocole similaire [7]. Dans ces deux études, l'ITO multi-aliment consistait en un protocole accéléré, avec une escalade de dose initiale importante sur une journée (jusqu'à > 1000 mg de pro-

**Tableau 1**

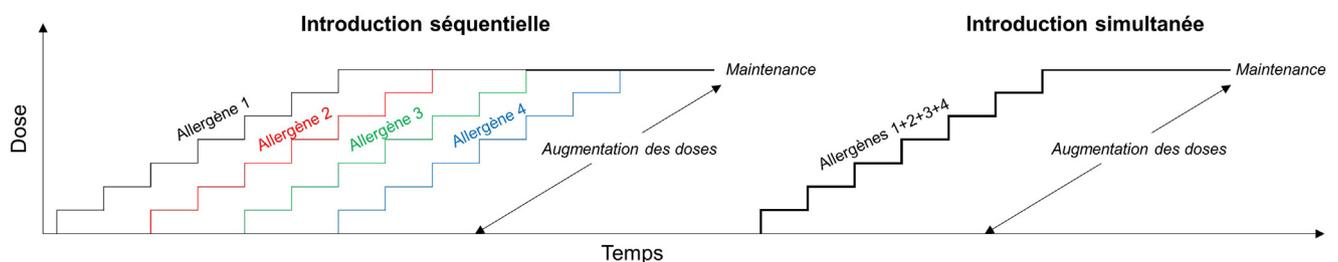
Résumé des études ayant évalué la sécurité de l'immunothérapie orale multi-aliment.

Étude	Protocole	Sécurité
<b>En traitement seul</b>		
Begin et al., 2014 [12]	Étude prospective randomisée ITO multi-aliments (n = 25) vs ITO arachide (n = 15) 2-5 aliments (fruits à coque, sésame, lait et œuf) sous forme de poudres Dose de maintenance : 4000 mg par aliment Enfants et adultes	Taux médian de réactions les jours d'augmentation de doses : ITO multi-aliments : 3,4 % [intervalle : 0-23,1] ITO arachide : 3,7 % [0-16,6] (p = 0,31) Taux médian de réactions à domicile : ITO multi-aliments : 3,1 % [0,6-29,2] ITO arachide : 2,9 % [0,1-59,0] (p = 0,65) Utilisation d'épinéphrine par dose : ITO multi-aliments : 0,02 % ITO arachide : 0,03 % (p = 0,67)
Andorf et al., 2017 [13]	Étude prospective observationnelle Extension de l'étude de Bégin et al., 2014 ITO multi-aliments (n = 46) uniquement Après atteinte de la dose de maintenance de 2000 mg sur un allergène, décision d'équipe conjointe avec la famille du patient de passer sur une dose « faible » de 300 mg ou maintien à une dose standard de 2 g. Passage d'une poudre aux équivalents aliments réels. Durée du suivi médian : 48,4 mois (intervalle interquartile 11,4 mois) Enfants et adultes	Symptômes cutanés et sous-cutanés : 33,4 % Légers : 71 % Modérés : 29 % Sévères : 0,005 % Congestion nasale : 23,7 % Légère : 97 % Modérée : 2 % Sévère : 1 % Symptômes gastro-intestinaux : 9,03 % Légers : 98 % Modérés : 2 % Autre (par exemple : anxiété) : 25,6 % Léger : 100 %
Eapen et al., 2019 [11]	Etude rétrospective de cohorte ITO multi-aliments (n = 45) De 2 à 12 aliments (arachide, fruits à coque, graines, légumineuses et œuf) Dose de maintenance dépendante des aliments. Pour l'arachide ≈ 2300 mg (ou 1150 mg pour les enfants d'âge pré-scolaire) Enfants < 18 ans	49 % des patients ayant eu des réactions au cours de l'augmentation de doses ou des 3 premiers mois de maintenance Prurit oral : 27 % Urticatoire péri-buccale : 22 % Douleurs abdominales : 22 % Sévérité des symptômes : Légère (grade 1) : 91 % Modérée (grade 2) : 9 % Pas de sévère (grades 3 ou 4) Injection d'adrénaline pour 3 réactions, non détaillées. Aucun patient n'a eu de symptôme après les 3 premiers mois de maintenance Six patients (13 %) ont arrêté l'ITOMA : 1 pour difficulté de prise de rendez-vous, 2 pour anxiété et aversion pour les aliments, 1 pour symptômes persistants de syndrome oral. Traitement par adrénaline durant la 1 <sup>re</sup> année : ITO multi-aliment : 8 % ITO arachide : 13 % Causes d'arrêt similaires dans les deux groupes (non-compliance et symptômes gastro-intestinaux retardés)
Gasich et al., 2020 [14] (congress abstract)	Étude rétrospective de cohorte ITO multi-aliment (n = 77) vs. ITO arachide (n = 162) Dose de maintenance : 750 à 4000 mg (par aliment ?) De 2 à 4 aliments	ITO multi-aliment : 8 % ITO arachide : 13 % Causes d'arrêt similaires dans les deux groupes (non-compliance et symptômes gastro-intestinaux retardés)
Nguyen et al., 2023 [15]	Étude rétrospective de cohorte ITO mono-aliment (n = 78) vs. ITO multi-aliment (n = 50) Dose de maintenance dépendante des aliments. De 190 mg pour la noix de terre à 4000 mg pour le lait En clinique externe d'allergie	21,6 % des patients ont eu des symptômes pendant la phase d'augmentation de doses. 2,9 % ont eu une anaphylaxie en clinique, les jours d'augmentation de doses. 8,6 % des patients se sont auto-injectés de l'adrénaline à domicile, avec des cofacteurs identifiés au cours des réactions en cause. L'administration d'épinéphrine à domicile s'est produite chez 8,6 % des patients. Onze patients ont abandonné l'ITO en raison de symptômes survenus lors de l'augmentation de la dose
<b>En association à l'omalizumab</b>		
Bégin et al., 2014 [20]	Étude prospective observationnelle ITO multi-aliments (n = 25) Omalizumab 8 semaines avant et 8 semaines après l'escalade de dose initiale Enfants < 18 ans	Taux médian de réactions les jours d'augmentation de doses : 0 % [intervalle : 0-25] Taux médian de réactions à domicile : ITO multi-aliments : 3,2 % [0,1-18,5] Réactions légères (grade 1) : 96 % Réactions modérées (grade 2) : 4 % Réactions sévères (grade 3) : 0,002 % Utilisation d'épinéphrine par dose : ITO multi-aliments : 0,01 %

**Tableau 1**  
(Continued)

Étude	Protocole	Sécurité
Andorf et al., 2018 [7]	Essai randomisé contrôlé contre placebo ITO multi-aliment, omalizumab (n = 36) ou placebo (n = 12) Enfants < 18 ans	Pourcentage (1 <sup>er</sup> et 3 <sup>e</sup> quartile) des doses avec symptômes : Semaines 1 à 8 de l'ITO : Symptômes gastrointestinaux : Groupe traité : 22 % (0–43) Groupe placebo : 54 % (19–76) (p = 0,04) Symptômes respiratoires : Groupe traité : 0 (0–0) Groupe placebo : 1 % (0–9 %) (p = 0,02) Semaines 9 à 16 de l'ITO : Symptômes gastrointestinaux : Groupe traité : 20 % (0–50) Groupe placebo : 24 % (0–50) Symptômes respiratoires : Groupe traité : 0 (0–0) Groupe placebo : 4 % (0–20) Symptômes cutanés : Groupe traité : 0 (0–0) Groupe placebo : 4 % (2–15) Semaines 16 à 28 de l'ITO : Symptômes gastrointestinaux : Groupe traité : 29 % (1–55) Groupe placebo : 29 % (17–54) Tous les symptômes rapportés étaient de sévérité grades 1 ou 2, dans les deux groupes.
Andorf et al., 2019 [5]	Étude prospective en ouvert ITO multi-aliment et omalizumab (n = 70) Enfants et adultes	Pourcentage des patients avec symptômes, après arrêt de l'omalizumab : Symptômes gastrointestinaux : 76 % Symptômes cutanés : 24 % Symptômes respiratoires : 34 % Un patient (1 %) avait une atteinte sévère (grade 3). Tous les autres symptômes étaient de sévérité légère à modérée (grades 1 et 2).
Sindher et al., 2022 [21]	Étude prospective randomisée comparant deux dosages d'omalizumab associé à l'ITO multi-aliment (n = 60) De 2 à 5 aliments. Enfants et adultes	Pourcentages de doses : Pendant la phase d'augmentation de doses : Symptômes gastro-intestinaux : 15 % Symptômes cutanés : 0,9 % Symptômes respiratoires : 1,6 % Pendant la phase de maintenance : Symptômes gastro-intestinaux : 6,8 % Symptômes cutanés : 1,3 % Symptômes respiratoires : 0,5 % Trois réactions ont été traitées par adrénaline, dont une après une ingestion accidentelle d'un allergène. La sévérité était uniquement légère à modérée (grades 1 et 2).
Wang et al., 2023 [22]	Étude prospective randomisée contrôlée contre placebo évaluant l'efficacité d'une herbe médicinale (E-B-FAHF-2) en adjonction de l'ITO multi-aliment associée à l'omalizumab. ITO multi-aliment + omalizumab + E-B-FAHF-2 (n = 16) ou placebo (n = 17) 3 aliments Adultes	84,8 % des participants ont rapporté des symptômes liés aux doses d'ITO durant l'escalade initiale de dose (légers dans 75,8 % des cas, pas de symptômes sévères). 97 % ont rapporté des symptômes liés à l'ITO pendant la phase d'augmentation de dose ou la phase de maintenance (97 % légers, pas de symptômes sévères). 17 réactions chez 12 patients ont été traitées par adrénaline, dont 4 au cours d'une visite d'augmentation de dose à la clinique.

ITO : immunothérapie orale.

**Fig. 1.** Schémas possibles d'immunothérapie orale. À gauche : introductions séquentielles des différents allergènes. À droite : introduction des allergènes dans le même temps.

téines), ce qui est éloigné de la pratique courante de l'ITO. De manière intéressante, dans l'étude clinique d'Andorf et al., le groupe contrôlé était traité par placebo. Dans ce groupe, traité donc uniquement par ITO multi-aliment, seulement des symptômes légers à modérés (grades 1 et 2) ont été rapportés, confirmant la bonne tolérance de l'ITO multi-aliment [7]. Les autres études rapportaient des données sur l'ITO multi-aliment sous omalizumab uniquement, sans groupe contrôle, simplement concordantes avec les précédentes études [5,21,22].

#### 4.3. Gestion de la tolérance en pratique

Les difficultés d'augmentation des doses d'allergènes lors de l'induction ou de maintien des doses acquises, a fortiori en cas d'ITO à de multiples aliments, sont le plus fréquemment liées à l'aversion pour les allergènes et les douleurs abdominales récurrentes. Le patient doit être informé de leur possible survenue et les différents stratégies préventives et thérapeutiques à mettre en place doivent être discutées précocement.

Les symptômes légers, tels que le prurit oral ou les douleurs abdominales transitoires, habituels lors des ITO, doivent être expliqués et compris comme des signaux positifs du processus immunologique (leur disparition étant ensuite un bon signe de désensibilisation) [23]. Leur traitement et leur prévention personnalisés (anti-histaminiques H1, stabilisateurs de mastocytes) permet alors souvent de passer le cap de la désensibilisation mastocytaire et de poursuivre l'ITO sans grever son pronostic. Une limite majeure vis-à-vis de ces traitements est le manque de données démontrant leur efficacité en prévention des symptômes dans l'allergie alimentaire. Une étude récente a démontré une efficacité modeste des anti-histaminiques H1 et H2 en prévention des symptômes cutanés et gastro-intestinaux durant une ITO à l'arachide [24], mais ils étaient pris indépendamment des doses d'ITO, alors que leur pic plasmatique est atteint 1 à 2 heures après leur administration [25], ce qui suggère qu'un protocole différent pourrait offrir différents résultats. Ces traitements sont d'ailleurs régulièrement utilisés dans des protocoles d'ITO [26,27].

Enfin, il est intéressant de noter qu'il existe un débat au sein de la communauté des allergologues concernant le rôle joué par l'ITO dans l'induction d'œsophagites à éosinophiles (EoE). En effet, des études ont rapporté une fréquence des EoE en cours d'ITO entre 0,5 et 5 %, suggérant un lien de causalité [28]. Actuellement il n'existe aucune donnée publiée faisant suspecter une augmentation des EoE chez les patients sous ITO multi-aliments, comparativement à ceux sous ITO mono-aliment. D'autre part, les patients allergiques alimentaires ont, de base, une éosinophilie tissulaire qui pourrait augmenter le risque de développer une EoE, indépendamment du traitement par ITO [29]. Enfin, des patients ayant eu une EoE sont aujourd'hui inclus dans des protocoles d'ITO sans récurrence de leur maladie [30]. Quoiqu'il en soit, la recherche de symptômes d'EoE est indispensable face à tous patients allergiques alimentaires, incluant ceux en cours d'ITO multi-aliments.

## 5. L'immunothérapie orale multi-aliment est efficace

L'efficacité de l'ITO mono-aliment est maintenant bien établie grâce à des essais randomisés contre placebo, essentiellement à l'arachide, au lait et à l'œuf, pour augmenter le seuil de réactivité des patients allergiques [17].

Il n'y a pas d'argument immunologique pouvant sous-tendre que l'ITO multi-aliment serait moins efficace que l'ITO mono-aliment. On peut d'ailleurs noter que dans l'étude de Bégin et al., tous les patients des groupes ITO multi-aliment et ITO arachide seule, en dehors des patients ayant été perdus de vue ou ayant abandonné l'ITO, ont multiplié par 10 leur seuil de tolérance et ont atteint leur dose de maintenance [12], ce qui peut correspondre à l'objectif recherché en pratique courante. Par ailleurs, dans les autres études, la plupart des patients atteignaient les doses de maintenance. Ces données suggèrent ainsi fortement, comme attendu, l'efficacité des protocoles d'ITO multi-aliment.

## 6. Quels besoins pour demain en immunothérapie orale multi-aliment ?

### 6.1. Quelle dose de maintenance ?

Les protocoles d'ITO alimentaire varient grandement selon les centres qui la pratiquent, même si une uniformisation tend à voir le jour grâce aux partages de pratique au sein des groupes de travail des sociétés savantes comme la Société Française d'Allergologie. Si le rythme d'augmentation des doses d'allergène ne représente pas un grand défi, déterminer la dose de maintenance la plus appropriée en est un, particulièrement dans le cadre d'une ITO multi-aliment où les prises de quantités importantes d'allergènes

alimentaires peuvent avoir un impact sur le quotidien des patients. Dans les études ayant évalué la tolérance de l'ITO multi-aliment, les doses de maintenance variaient de 190 mg à 4000 mg de protéines (on parlera par la suite systématiquement en mg de protéines) [11–15]. Dans l'étude de Andorf et al., où certains patients, après avoir atteint une dose de 2000 mg, diminuaient leur dose de maintenance à 300 mg, celle-ci semblait maintenir la tolérance de manière aussi efficace qu'une dose de 2000 mg [13]. Ces résultats étaient concordants avec de précédentes études rapportant la même efficacité d'une dose de maintenance de 300 mg ou de 3000 mg pour induire une tolérance au cours d'une ITO à l'arachide [31,32].

Le concept de doses de maintenance encore plus basses est renforcé par des données intéressantes portant sur l'immunothérapie sublinguale (SLIT). Dans les études sur la SLIT à l'arachide, des doses de maintenance de 2 mg de protéine d'arachide, habituellement avalées après un certain temps laissé sous la langue (le protocole peut donc se rapprocher d'une ITO, au final), permettaient d'augmenter le seuil de réactivité des patients allergiques [33–36]. Récemment, des protocoles de SLIT multi-aliment ont vu le jour, offrant des perspectives intéressantes pour minimiser les doses d'allergènes quotidiennes administrées et l'impact sur l'équilibre nutritionnel des plus jeunes qui peuvent avoir des quantités importantes de certains allergènes.

### 6.2. Quel impact sur la qualité de vie ?

L'allergie alimentaire a un impact négatif majeur sur la qualité de vie [37], et l'induction d'une tolérance doit permettre de restaurer celle-ci [2]. L'ITO multi-aliment semble améliorer les scores des questionnaires de qualité de vie dans une étude rétrospective [38], mais a également un impact sur la vie quotidienne (importance de la régularité de la prise des doses, lassitude des symptômes allergiques légers, coût lié à l'achat des aliments), même si celui-ci est décrit dans la littérature pour l'ITO classique [39]. Il apparaît donc primordial d'adopter des stratégies permettant de limiter les effets négatifs de l'ITO sur la qualité de vie des patients : limiter les tests de provocation oraux en débutant par des doses plus faibles jugées sécuritaires [40], adopter une augmentation de dose centrée sur les symptômes du patient (en accélérant en l'absence de symptômes et en ralentissant en présence de symptômes) [41], rechercher la dose de maintenance efficace la plus basse possible, donner une explication immunologique des symptômes allergiques pour une perception positive, les prévenir avec des stratégies médicamenteuses et non-médicamenteuses, trouver des équivalences dans le commerce pour varier les modalités de prise de dose et limiter l'apparition d'un dégoût ou d'une lassitude. On voit ici l'importance d'une approche pluridisciplinaire intégrant les diététiciens, psychologues, pédiatres et allergologues.

### 6.3. Quelle stratégie pour une meilleure accessibilité à l'ITO multi-aliment ?

L'accessibilité à l'ITO multi-aliment est une problématique majeure et le deviendra davantage dans les années à venir. Le manque de preuves de niveau scientifique élevé et le rôle central de l'éducation thérapeutique imposent son initiation dans des centres de recours et d'expertise, généralement hospitaliers. La principale limite à son accessibilité réside donc dans le manque de ressources hospitalières, qui est une réalité universelle.

Dans certains pays, des allergologues experts de l'ITO encouragent son déploiement en dehors des murs de l'hôpital pour des patients allergiques peu sévères, soulignant que le risque de réactions allergiques peut être contrôlé et gérable, théoriquement, par tout allergologue suffisamment équipé [42,43]. Une mise à jour de la dose jugée sécuritaire (doses auxquelles 1 % et 5 % des

patients allergiques ont une réaction objective, celle-ci dans la grande majorité (légère) de 14 allergènes est régulièrement publiée et pourrait être utilisée dans des protocoles d'ITO [44]. La limite liée au temps passé à l'initiation de l'ITO peut être levée en considérant l'ITO comme une prise en charge particulière, pouvant être facturée comme telle [43]. En France et Belgique cette pratique est encore marginale mais pourrait se développer dans les prochaines années.

La SLIT a également été proposée comme alternative de première intention en médecine de ville. Dans une étude canadienne, une SLIT multi-aliment était proposée à des patients allergiques (avec des phénotypes parfois sévères), selon un protocole entièrement supervisé par un infirmier, en extrahospitalier, avec une dose de maintenance de 4 à 6 mg de protéines [30]. Cette étude rapporte la sécurité du protocole d'une part, et d'autre part les premiers résultats d'efficacité, avec 70 % ( $n = 35/50$ ) des tests de réintroduction à 300 mg de protéines d'allergène ayant réussi après 1 à 2 ans de SLIT, leur permettant de faire une transition vers une ITO à une dose de maintenance d'emblée. À noter que dans ce protocole de SLIT, les doses d'allergène étaient systématiquement avalées, ce qui rapproche ce protocole d'une ITO à faible dose [30]. Cette proposition intéressante doit faire l'objet de nouvelles études dans les années à venir, offrant une alternative préliminaire à l'ITO multi-aliment.

#### 6.4. L'importance de débiter précocement une ITO

L'EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*), en 2018, recommandait seulement les ITO au lait de vache, à l'œuf et à l'arachide (en protocole mono-aliment) pour les enfants à partir de 4 ans, justifiant que c'étaient les seuls protocoles qui avaient démontré une efficacité [45].

À l'inverse, les recommandations canadiennes de 2020, reconnaissent que tous les aliments pouvaient être inclus dans une ITO dans le cadre d'une approche pragmatique [40]. De plus, dans le chapitre sur l'approche personnalisée de l'ITO, incluant l'ITO multi-aliment dans les protocoles proposés, l'approche privilégiée est d'inclure simultanément les allergènes (plutôt que de manière séquentielle), non pour des raisons scientifiques (niveau d'évidence faible) mais pour des raisons pratiques et de gain de temps [40].

Il n'existe pas d'étude démontrant une plus grande efficacité de l'ITO chez les très jeunes enfants. Cependant, l'étude IMPACT, la première à avoir évalué l'efficacité de l'ITO à l'arachide chez l'enfant de 1 à 3 ans, a montré des résultats meilleurs que les études réalisées dans les populations d'enfants plus âgés et d'adultes [3]. D'autres arguments indirects existent, provenant des cohortes de patients d'âge préscolaire [46,47], qui corroborent l'impression donnée par la pratique quotidienne de l'ITO.

Ainsi, retarder la mise en place d'une ITO augmente le risque d'aggravation de l'allergie, du fait de l'augmentation des IgE avec l'âge et l'éviction [48]. Dans ce contexte, l'ITO multi-aliment représente une formule thérapeutique épargne-temps, dont le coût et l'efficacité seront d'autant plus optimaux qu'elle sera débutée précocement.

## 7. Conclusion

L'ITO multi-aliment est un traitement sécuritaire permettant de prendre en charge précocement les patients multi-allergiques pouvant offrir l'opportunité d'une désensibilisation à de multiples allergènes simultanément, voire d'une rémission prolongée des allergies.

Comme pour l'ITO mono-aliment, le manque de données scientifiques basées sur des essais randomisés contrôlés contrebalancé par la course contre la montre imposée par l'augmentation de la prévalence des allergies alimentaires imposent la réalisation des études de vraie vie et d'adopter une approche pragmatique.

De surcroît l'augmentation des cas de poly-allergies rend l'ITO multi-aliment indispensable dans le contexte d'une prise en charge centrée sur le patient. Ainsi, l'établissement de recommandations permettant de guider la pratique de l'ITO multi-aliment en France et en Europe dans les prochaines années sera un défi majeur. La mise en place de ces ITO dans des centres d'expertise spécifique ayant une équipe pluridisciplinaire impose le développement de nouvelles ressources d'avenir.

## Déclaration de liens d'intérêts

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

## References

- [1] Sabouraud M, Biermé P, Andre-Gomez S-A, Villard-Truc F, Corréard A-K, Garnier L, et al. Oral immunotherapy in food allergies: A practical update for pediatricians. *Arch Pediatr* 2021;28:319-24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2021.03.006>.
- [2] Epstein-Rigbi N, Goldberg MR, Levy MB, Nachshon L, Elizur A. Quality of Life of Food-Allergic Patients Before, During, and After Oral Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:429-36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2018.06.016>.
- [3] Jones SM, Kim EH, Nadeau KC, Nowak-Wegrzyn A, Wood RA, Sampson HA, et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy in children aged 1-3 years with peanut allergy (the Immune Tolerance Network IMPACT trial): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2022;399:359-71, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02390-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02390-4).
- [4] Warren CM, Aktas ON, Manalo LJ, Bartell TR, Gupta RS. The epidemiology of multi-food allergy in the United States: A population-based study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2023;130:637-48, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2022.12.031>.
- [5] Andorf S, Purington N, Kumar D, Long A, O'Laughlin KL, Sicherer S, et al. A Phase 2 Randomized Controlled Multisite Study Using Omalizumab-facilitated Rapid Desensitization to Test Continued vs Discontinued Dosing in Multi-food Allergic Individuals. *eClinicalMedicine* 2019;7:27-38, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2018.12.006>.
- [6] He Z, Dongre P, Lyu S-C, Manohar M, Chinthrajah RS, Galli SJ, et al. Identification of cross-reactive allergens in cashew- and pistachio-allergic children during oral immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31:709-14 [<https://doi.org/10.1111/pai.13258>].
- [7] Andorf S, Purington N, Block WM, Long AJ, Tupa D, Brittain E, et al. Anti-IgE Treatment with Oral Immunotherapy in Multi-food Allergic Participants: Results of a Randomized, Double-blinded Control Trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:85-94, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30392-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30392-8).
- [8] Elizur A, Appel MY, Nachshon L, Levy MB, Epstein-Rigbi N, Koren Y, et al. Cashew oral immunotherapy for desensitizing cashew-pistachio allergy (NUT CRACKER study). *Allergy* 2022;77:1863-72 [<https://doi.org/10.1111/all.15212>].
- [9] Elizur A, Appel MY, Nachshon L, Levy MB, Epstein-Rigbi N, Pontoppidan B, et al. Walnut oral immunotherapy for desensitisation of walnut and additional tree nut allergies (Nut CRACKER): a single-centre, prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2019;3:312-21, [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30029-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30029-X).
- [10] Rodríguez del Río P, Díaz-Perales A, Sanchez-García S, Escudero C, do Santos P, Catarino M, et al. Oral immunotherapy in children with IgE-mediated wheat allergy: outcome and molecular changes. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:240-8.
- [11] Eapen AA, Lavery WJ, Siddiqui JS, Lierl MB. Oral immunotherapy for multiple foods in a pediatric allergy clinic setting. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:573-81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2019.08.463>.
- [12] Bégin P, Winterroth LC, Dominguez T, Wilson SP, Bacal L, Mehrotra A, et al. Safety and feasibility of oral immunotherapy to multiple allergens for food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:1 [<https://doi.org/10.1186/1710-1492-10-1>].
- [13] Andorf S, Manohar M, Dominguez T, Block W, Tupa D, Kshirsagar RA, et al. Feasibility of sustained response through long-term dosing in food allergy immunotherapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2017;13:52 [<https://doi.org/10.1186/s13223-017-0224-7>].
- [14] Gasich L, Ferguson J, Ly J. Multi-Food Oral Immunotherapy as Safe and Effective as Single Food Therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:AB133, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.528>.
- [15] Nguyen K, Lewis MO, Hanna E, Alfaro MKC, Corrigan K, Buonanno J, et al. Safety of Multifood Oral Immunotherapy in Children Aged 1 to 18 Years at an Academic Pediatric Clinic. *J Allergy Clin Immunol: In Practice* 2023;11:1907-13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2023.03.002>.
- [16] Graham F, Mack DP, Bégin P. Practical challenges in oral immunotherapy resolved through patient-centered care. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2021;17:31 [<https://doi.org/10.1186/s13223-021-00533-6>].
- [17] Riggioni C, Oton T, Carmona L, Du Toit G, Skypala I, Santos AF, et al. Immunotherapy and biologics in the management of IgE-mediated food

- allergy: Systematic review and meta-analyses of efficacy and safety. *Allergy* 2024 [<https://doi.org/10.1111/all.16129>].
- [18] Mack DP, Dribin TE, Turner PJ, Wasserman RL, Hanna MA, Shaker M, et al. Preparing Patients for Oral Immunotherapy (PPOINT): International Delphi consensus for procedural preparation and consent. *J Allergy Clin Immunol* 2024;153:1621–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2024.02.019>.
- [19] Azzano P, Paquin M, Langlois A, Morin C, Parizeault G, Lacombe-Barrios J, et al. Determinants of omalizumab dose-related efficacy in oral immunotherapy: Evidence from a cohort of 181 patients. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:233–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.039>.
- [20] Bégin P, Dominguez T, Wilson SP, Bacal L, Mehrotra A, Kausch B, et al. Phase 1 results of safety and tolerability in a rush oral immunotherapy protocol to multiple foods using Omalizumab. *Allergy. Asthma Clin Immunol* 2014;10:7 [<https://doi.org/10.1186/1710-1492-10-7>].
- [21] Sindher SB, Kumar D, Cao S, Purington N, Long A, Sampath V, et al. Phase 2, randomized multi oral immunotherapy with omalizumab “real life” study. *Allergy* 2022;77:1873–84 [<https://doi.org/10.1111/all.15217>].
- [22] Wang J, Wood RA, Raymond S, Suárez-Fariñas M, Yang N, Sicherer SH, et al. Double-Blind, Placebo-Controlled Study of E-B-FAHF-2 in Combination With Omalizumab-Facilitated Multiallergen Oral Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol: In Practice* 2023;11:2208–16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2022.05.051>.
- [23] Howe LC, Leibowitz KA, Perry MA, Bitler JM, Block W, Kaptchuk TJ, et al. Changing Patient Mindsets About Non-Life-Threatening Symptoms During Oral Immunotherapy: A Randomized Clinical Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1550–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2019.01.022>.
- [24] Chu DK, Freitag T, Marrin A, Walker TD, Avilla E, Freitag A, et al. Peanut Oral Immunotherapy With or Without H1 and H2 Antihistamine Premedication for Peanut Allergy (PISCES): A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10:2386–94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2021.05.015>.
- [25] Simon FER, Simons KJ. H1 Antihistamines: Current Status and Future Directions. *World Allergy Organ J* 2008;1:145–55 [<https://doi.org/10.1186/1939-4551-1-9-145>].
- [26] Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004;59:980–7 [<https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00542.x>].
- [27] Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, Bartolozzi F, De Pasquale T, et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:459–65, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01468.x>.
- [28] Cianferoni A. Eosinophilic Esophagitis as a Side Effect of Food Oral Immunotherapy. *Medicina (Kaunas)* 2020;56:618 [<https://doi.org/10.3390/medicina56110618>].
- [29] Wright BL, Fernandez-Becker NQ, Kambham N, Purington N, Tupa D, Zhang W, et al. Baseline Gastrointestinal Eosinophilia Is Common in Oral Immunotherapy Subjects With IgE-Mediated Peanut Allergy. *Front Immunol* 2018;9 [<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02624>].
- [30] Soller L, Williams BA, Mak R, Wong T, Erdle SC, Chomyn A, et al. Safety and Effectiveness of Bypassing Oral Immunotherapy Buildup With an Initial Phase of Sublingual Immunotherapy for Higher-Risk Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol: In Practice* 2024;12:1283–96, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2024.02.024>.
- [31] Vickery BP, Berglund JP, Burk CM, Fine JP, Kim EH, Kim JI, et al. Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:173–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.027>.
- [32] Kulis M, Yue X, Guo R, Zhang H, Orgel K, Ye P, et al. High and Low Dose Oral Immunotherapy Similarly Suppress Pro-Allergic Cytokines and Basophil Activation in Young Children. *Clin Exp Allergy* 2019;49:180–9 [<https://doi.org/10.1111/cea.13256>].
- [33] Kim EH, Bird JA, Keet CA, Virkud YV, Herlihy L, Ye P, et al. Desensitization and remission after peanut sublingual immunotherapy in 1- to 4-year-old peanut-allergic children: A randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2023, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2023.08.032>.
- [34] Kim EH, Bird JA, Kulis M, Laubach S, Pons L, Shreffler W, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: Clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:640–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.1083>.
- [35] 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.11.011>.
- [36] Kim EH, Yang L, Ye P, Guo R, Li Q, Kulis MD, et al. Long-term sublingual immunotherapy for peanut allergy in children: Clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:1320–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2019.07.030>.
- [37] Feng C, Kim J-H. Beyond Avoidance: the Psychosocial Impact of Food Allergies. *Clinic Rev Allergy Immunol* 2019;57:74–82, <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-018-8708-x>.
- [38] Otani IM, Bégin P, Kearney C, Dominguez TL, Mehrotra A, Bacal LR, et al. Multiple-allergen oral immunotherapy improves quality of life in caregivers of food-allergic pediatric subjects. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:25 [<https://doi.org/10.1186/1710-1492-10-25>].
- [39] Shaker M, Greenhawt M. Estimation of Health and Economic Benefits of Commercial Peanut Immunotherapy Products. *JAMA Netw Open* 2019;2, <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.3242>.
- [40] Bégin P, Chan ES, Kim H, Wagner M, Cellier MS, Favron-Godbout C, et al. CSACI guidelines for the ethical, evidence-based and patient-oriented clinical practice of oral immunotherapy in IgE-mediated food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020;16:20 [<https://doi.org/10.1186/s13223-020-0413-7>].
- [41] Langlois A, Lavergne M-H, Leroux H, Killer K, Azzano P, Paradis L, et al. Protocol for a double-blind, randomized controlled trial on the dose-related efficacy of omalizumab in multi-food oral immunotherapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020;16:25 [<https://doi.org/10.1186/s13223-020-00419-z>].
- [42] Wasserman RL, Sugerma RW, Mireku-Akomeah N, Mansfield L, Baker JW. Office-based oral immunotherapy for food allergy is safe and effective. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:290–1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.08.052>.
- [43] Wasserman RL, Factor J, Windom HH, Abrams EM, Bégin P, Chan ES, et al. An Approach to the Office-Based Practice of Food Oral Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol: In Practice* 2021;9:1826–38, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2021.02.046>.
- [44] Houben GF, Baumert JL, Blom WM, Kruizinga AG, Meima MY, Remington BC, et al. Full range of population Eliciting Dose values for 14 priority allergenic foods and recommendations for use in risk characterization. *Food Chem Toxicol* 2020;146:111831, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2020.111831>.
- [45] Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2018;73:799–815 [<https://doi.org/10.1111/all.13319>].
- [46] Erdle SC, Cook VE, Cameron SB, Yeung J, Kapur S, McHenry M, et al. Real-World Safety Analysis of Preschool Tree Nut Oral Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;11:1177–83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2023.01.031>.
- [47] Soller L, Abrams EM, Carr S, Kapur S, Rex GA, Leo S, et al. First Real-World Safety Analysis of Preschool Peanut Oral Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol: In Practice* 2019;7:2759–67, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2019.04.010>.
- [48] Bégin P, Paradis L, Paradis J, Picard M, Roches AD. Natural resolution of peanut allergy: A 12-year longitudinal follow-up study. *J Allergy Clin Immunol: In Practice* 2013;1:528–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2013.05.008>.