

# **L'immunothérapie orale pour le traitement des allergies alimentaires**

François Graham MD, MSc, FRCPC et Philippe Bégin MD, PhD, FRCPC

## **Résumé**

L'immunothérapie orale (ITO) est une forme d'[immunothérapie](#) destinée à traiter les allergies alimentaires. Contrairement à l'immunothérapie sous-cutanée (injections) ou sublinguale (administration orale de suspension liquide ou de comprimés), l'ITO consiste en l'ingestion directe de l'aliment mesuré de façon précise en suivant un calendrier débutant à des doses minimales, en-deçà du seuil de réactivité du patient, et progressant jusqu'à atteindre une portion normale de l'aliment. Une fois ces doses d'entretien atteintes, le patient doit continuer à ingérer l'aliment de façon régulière pour maintenir la protection.

Les 3 bénéfices potentiels de l'immunothérapie orale sont de :

- 1- Protéger des réactions lors de contacts accidentels au quotidien
- 2- Réintégrer l'aliment dans la diète normale
- 3- Résoudre l'allergie de façon définitive (tolérance soutenue)

Les taux de succès pour les 2 premiers objectifs sont approximativement de 80% dans les études et pourraient dépasser les 90% dans les cliniques privées, possiblement en raison de la plus grande flexibilité des protocoles. La tolérance soutenue (3<sup>e</sup> objectif) qui se définit par une persistance de la tolérance à l'aliment après un arrêt prolongé des doses d'entretien pourrait survenir après plusieurs années de traitement chez certains patients (voir ci-bas).

Dans un récent sondage aux États-Unis, 13% des allergologues rapportaient pratiquer l'immunothérapie orale. Le pourcentage exact d'allergologues pratiquant l'immunothérapie orale au Québec et ailleurs au Canada est inconnue, mais l'offre est pour le moment limitée en raison

du manque d'accès aux plateaux techniques et aux ressources humaines requises pour offrir ce traitement de façon sécuritaire et encadrée.

## **Histoire de l'immunothérapie dans le traitement des allergies alimentaires**

L'immunothérapie spécifique aux allergènes (également nommée désensibilisation) consiste en l'administration de quantités croissantes d'un allergène donné jusqu'à ce qu'un dosage d'entretien soit atteint et que le patient présente une résolution de ses symptômes allergiques <sup>1</sup>. L'immunothérapie sous-cutanée, impliquant l'administration des allergènes sous forme d'extraits aqueux par injections sous-cutanées, a d'abord été décrite dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière en 1911 par Leonhard Noon et John Freeman et les premiers véritables essais cliniques ont été réalisés dans les années 50' par William Frankland qui avait notamment démontré que l'injection de doses d'entretien élevées permettait d'induire des désensibilisations plus efficaces <sup>2</sup>. Entre 1950 et 1980, la pratique de l'immunothérapie s'est répandue à travers le monde avec différentes variations dans les modalités de traitements ou les types d'extrait utilisés.

De façon très intéressante, le premier cas rapporté d'immunothérapie orale pour le traitement d'une allergie alimentaire antédaterait la naissance de l'immunothérapie sous-cutanée décrite ci-haut. Ce cas a été publié dans la revue Lancet en 1908 par le Dr Shofield qui a désensibilisé avec succès un garçon de 13 ans avec histoire d'anaphylaxie aux œufs <sup>3</sup>. La dose initiale de désensibilisation correspondait à 1/10 000 œufs. La dose administrée a été augmentée progressivement sur une période de 6 mois, à la suite de laquelle l'enfant pouvait tolérer l'ingestion d'un œuf par jour. Malgré ce succès initial, la littérature sur l'immunothérapie orale

alimentaire est demeurée quasi-inexistante durant le 20<sup>e</sup> siècle jusqu'à ce que la technique soit « redécouverte » avec l'épidémie d'allergie alimentaire dans les années 1980 <sup>4</sup>.

Les premières études contrôlées (ouvertes et non randomisées) portant sur l'immunothérapie orale ont été réalisées en Italie par Dr Patriarca et collaborateurs. En utilisant un protocole standardisé pour traiter différents aliments, ils rapportaient des taux de désensibilisation de l'ordre de 83%. Les allergènes les plus fréquemment désensibilisés incluaient le lait, suivi par les œufs et le poisson. Ce protocole débutait avec une dose quotidienne, avec augmentation hebdomadaire jusqu'à la dose finale d'entretien. En comparaison avec les contrôles allergiques appariés pour l'âge, les sujets recevant l'immunothérapie orale démontraient une diminution significative des IgE et une augmentation des IgG4 spécifiques à leurs allergènes <sup>5</sup>.

#### *L'échec de l'immunothérapie sous-cutanée pour le traitement de l'allergie alimentaire*

Le premier essai clinique randomisé d'immunothérapie alimentaire a été réalisé par la voie sous-cutanée par le Dr Nelson et collaborateurs aux États-Unis. Leur protocole impliquait un horaire accéléré de désensibilisation sous-cutanée sur 5 jours pour atteindre une dose d'entretien de 0.5mL d'extrait d'arachide aqueux de 1:100 wt/vol, suivi d'injection hebdomadaire pour une durée d'un an <sup>6</sup>. Tous les sujets ont montré une augmentation de leur seuil de réactivité aux arachides lors de provocations orales ainsi qu'une diminution de leurs tests cutanés, alors que les patients du groupe contrôle n'ont montré aucun changement. Cependant, en raison de taux de réactions systémiques et d'utilisation d'épinéphrine trop élevés, à la fois dans la période de désensibilisation accélérée et durant les entretiens hebdomadaires, la moitié des sujets ont dû réduire leurs doses d'entretien. L'essai clinique a finalement été interrompu par la FDA (Food

and Drug Administration) en raison d'un décès d'un patient du groupe placebo ayant accidentellement reçu une pleine dose d'extrait d'arachide. L'approche sous-cutanée a ainsi été complètement abandonnée en faveur de l'administration orale.

## Expérience récente en immunothérapie orale

Le tableau 1 résume les principales études portant sur l'immunothérapie orale publiées au cours des dernières années. Quoiqu'il s'agisse de petites cohortes, dans certains cas non contrôlées, le taux de succès « intent-to-treat » rapportés sont comparables d'une étude à l'autre et ce indépendamment de l'aliment ou des différences de protocole.

Tableau I: Taux de désensibilisation “*Intent-to-treat*” lors des essais cliniques d'immunothérapie orale

	N	Taux de désensibilisation
<b>Lait de vache</b>		
Staden 2007 <sup>7</sup>	14	64%
Skripac 2008 <sup>8</sup>	13	95%
Zapatero 2008 <sup>9</sup>	18	89%
Longo 2008 <sup>10</sup>	30	90%
Narisety 2009 <sup>11</sup>	15	87%
Pajno 2010 <sup>12</sup>	15	73%
Martorell 2011 <sup>13</sup>	30	90%
Keet 2011 <sup>14</sup>	20	70%
Salmivesi 2012 <sup>15</sup>	28	78%
Vasquez-Ortis 2013 <sup>16</sup>	81	86%
Salvilahti 2014 <sup>17</sup>	32	81%
Elizur 2015,2016	194	86% (92% après 2 ans)
Martinez-Botaz 2015	25	100%
Kuitinen 2015	76	84%
Kivisto 2015	74	82%
Paasilata 2016	28	92%
<b>Total</b>	<b>693</b>	<b>85% [82-87]</b>
<b>CEuf</b>		

Staden 2007 <sup>7</sup>	11	64%
Buchanan 2007 <sup>18</sup>	7	57%
Itoh 2010 <sup>19</sup>	6	100%
Vickery 2010 <sup>20</sup>	8	75%
Garcia Rodriguez 2011 <sup>21</sup>	23	96%
Burks 2012 <sup>22</sup>	40	75%
Meglio 2013 <sup>23</sup>	10	90%
Dello Iacono 2013 <sup>24</sup>	10	90%
Vasquez-Ortis 2014 <sup>25</sup>	50	82%
Sudo 2014	43	57%
Cainiti 2015	17	100%
Escudero 2015	30	93%
<b>Total</b>	<b>255</b>	<b>79% [73-83]</b>
<b>Arachides</b>		
Clark 2009 <sup>26</sup>	4	100%
Jones 2009 <sup>27</sup>	39	74%
Blumchen 2010 <sup>28</sup>	23	78%
Varshney 2011 <sup>29</sup>	19	84%
Bégin 2014 <sup>30</sup>	40	85%
Wasserman 2014 <sup>31</sup>	352	85%
Nozawa 2014	18	89%
Anagnostou 2014 <sup>32</sup>	39	62%
Tang 2015 <sup>33</sup>	66	89%
<b>Total</b>	<b>596</b>	<b>83% [80-86]</b>

Malgré les différences de protocoles, l'immunothérapie orale suit toujours la même approche générale qui consiste en 3 étapes : l'escalade initiale, une phase de progression de dose, et finalement la phase d'entretien. Pendant l'escalade initiale, des doses progressives de l'aliment sont administrée de façon séquentielle sous supervision médicale pour initier la désensibilisation. Par exemple, pour les arachides certains protocoles commencent à 0.1 mg de protéine d'arachide (1/25000 d'arachide) et par la suite la concentration est doublée aux 30 minutes, jusqu'à 12 mg (1/50 d'arachide). La dose cible à atteindre lors de l'escalade initiale est généralement adapté au degré d'allergie du patient.

Pendant la phase de progression, le patient va ingérer la dose finale atteinte durant l'escalade initiale de façon quotidienne à domicile. Le patient sera ensuite réévalué à chaque 1 à 2 semaine par l'équipe médicale pour déterminer si on peut passer à une dose plus élevée. La nouvelle dose est alors administrée sous supervision médicale et, si bien tolérée, elle devient alors la nouvelle dose quotidienne du patient.

La phase de progression se poursuit ainsi jusqu'à l'atteinte de la dose d'entretien, consistant en une portion complète de l'aliment (variable selon l'aliment). Dans la phase d'entretien, le patient doit continuer à ingérer l'aliment régulièrement pour maintenir la protection. La quantité d'aliment et la fréquence requise varie d'un patient à l'autre.

### **Tolérance orale soutenue et immunothérapie orale alimentaire**

La **désensibilisation clinique** consiste en l'état dans lequel le sujet allergique devient non-réactif à son allergène suite à une immunothérapie, tant et aussi longtemps qu'il poursuit l'exposition régulière aux doses d'entretien. Il s'agit d'un état considéré temporaire puisque si le sujet cesse son traitement d'entretien, la réactivité peut revenir.

La **tolérance orale soutenue** consiste en un état où le système immunitaire du patient a été modifié de façon permanente et dans lequel la réactivité à l'aliment ne revient pas avec l'arrêt du traitement. Cet état peut survenir après une exposition prolongée à de hautes doses de l'allergène. C'est ce qui se rapprocherait le plus à une guérison complète et permanente de l'allergie alimentaire. Seule une poignée d'essais cliniques rapportent les taux de tolérance soutenue obtenus avec l'immunothérapie orale. Ceci s'explique par le fait que pour évaluer celle-

ci, les patients doivent cesser leurs doses d'entretien et voir si la réactivité revient, et ainsi courir le risque de perdre de leur état de désensibilisation.

Les taux rapportés sont d'ailleurs très variables et dépendent probablement de plusieurs facteurs, comme l'aliment, la durée et la dose d'entretien et le temps d'évitement de l'allergène servant à déterminer la survenue de la tolérance. Dans l'étude de Staden et al, après 21 mois de désensibilisation suivi par 2 mois d'évitement, 36% étaient tolérant aux œufs et au lait, soit le même taux que le groupe contrôle (35%)<sup>7</sup>. En contrepartie, l'étude de Burks et collègues, rapportait un taux de tolérance à 22 mois de traitement total de 28%, comparativement à 0% dans leur groupe placebo, suggérant une différence dans la sélection des sujets entre les 2 études<sup>22</sup>. Keet et collègue ont comparé la tolérance soutenue suivant 3 bras de traitement au lait : traitement par gouttes sublinguales, immunothérapie orale à 1g de lait et à 2g de lait. Les taux de tolérance observés après 60 semaines de traitement et 6 semaines d'évitement étaient respectivement de 10%, 30% et 50%<sup>14</sup>, ce qui supporte le concept que des doses d'entretien plus élevées peuvent induire de meilleurs taux de tolérance orale soutenue.

En ce qui a trait à l'induction de tolérance soutenue aux arachides, ici encore, les études montrent des résultats variables en fonction des protocoles. D'une part, Blumchen et al rapportaient un taux de tolérance soutenue d'à peine 13%, après un court traitement de 9 mois, avec une cible thérapeutique fixée à 500mg de protéine (environ 2 arachides)<sup>28</sup>. À l'inverse, Vickery et al ont rapporté un taux de tolérance de 50% avec un traitement prolongé à haute dose (médiane de traitement de 5 ans avec une dose d'entretien de 4000mg de protéine d'arachide)<sup>34</sup>. Tang et collègue ont récemment rapporté un taux de tolérance soutenue de 82% avec un protocole

d'immunothérapie orale aux arachides combinés à la prise de probiotiques<sup>33</sup>. Malheureusement, leur essai clinique n'incluait pas de bras d'immunothérapie sans probiotique et donc la contribution de cette intervention ne peut être établie. De plus, leur durée d'éviction de 2 semaines était relativement courte comparée aux autres études et pourrait avoir mené à une surestimation importante du taux de tolérance orale soutenue.

Enfin, ce qu'il faut également reconnaître, c'est que chez les sujets présentant un retour de réactivité après la période d'évitement, le seuil de réactivité à l'allergène est généralement tout de même plus élevé qu'au point de départ. Dans l'étude phare du NEJM de 2012 par Burks, on note qu'à 22 mois seulement 11 patients sur les 26 testés toléraient une provocation à 10g d'œuf après un arrêt strict du traitement pendant 4 à 6 semaines<sup>22</sup>. Par contre, des 18 patients réagissant à la provocation post-éviction, 5 ont toléré une dose de 7.5g, 3 une dose de 3.5g, 5 une dose de 1.5g, 4 une dose de 0.5g et seul un patient a réagi à une dose de 0.1g, soit inférieure au critère d'inclusion dans l'essai clinique. Ces tolérances partielles pourraient s'expliquer par un état de désensibilisation résiduel (en quel cas en attendant plus longtemps on s'attendrait à voir ces niveaux chuter), par un fond de tolérance soutenue en processus d'acquisition, ou par un mélange des deux.

## **Innocuité de l'immunothérapie orale**

Les taux de désensibilisation « intent-to-treat » présentés ci-haut montre qu'environ 15 à 20% des participants aux études n'avaient pas atteint les cibles de désensibilisation à la fin de la période étudiée. Les raisons étaient diverses et incluaient le fait que les patients cessent le traitement en raison d'effets secondaires, de déménagement, furent retirés car ils n'étaient pas compliants avec

la prise des doses ou avec le contrôle de leur asthme ou tout simplement car leur allergie requérait un protocole plus lent et les doses d'entretien n'étaient toujours pas atteintes.

Des réactions allergiques lors de la prise de dose sont rapportées chez 50 à 95% des patients, selon la sévérité de l'allergie et en fonction de l'étude. Les réactions rapportées sont généralement légères, et incluent généralement des démangeaisons au niveau de la bouche et de la gorge et un inconfort gastrique. Par contre des réactions allergiques plus importantes requérant l'injection d'adrénaline peuvent avoir lieu lors des prises de à domicile, d'où l'importance d'avoir un auto-injecteur d'adrénaline en tout temps et d'être encadré d'une équipe spécialisée. Plusieurs facteurs peuvent influencer l'apparition de réactions allergiques à domicile, dont l'effort physique après les doses, les infections, la chaleur extrême, un asthme mal contrôlé, la prise d'alcool ou d'anti-inflammatoire non stéroïdien (ex. ibuprofène) concomitants, ainsi que le statut menstruel. .

Outre les réactions lors de la prise de dose, un autre effet secondaire potentiel de l'ITO est l'œsophagite éosinophilique qui survient dans 2.7% des cas. L'œsophagite éosinophilique consiste en une inflammation allergique de l'œsophage suite au contact répété avec l'allergène, se présentant par des problèmes de déglutition (sensation que l'aliment accroche). Dans tous les cas rapportés, l'œsophagite s'est résolue avec l'arrêt du traitement sans laisser de séquelle, ce qui est une distinction importante à faire avec les patients développant spontanément une œsophagite éosinophilique en l'absence de l'immunothérapie orale, dans quels cas l'évolution est alors plutôt chronique.

## **Impact sur la qualité de vie**

Bien que des études de phase 3 soient toujours en cours, il apparaît déjà fort probable en raison de son efficacité à induire une désensibilisation que l'immunothérapie trouvera une place dans l'attirail thérapeutique des allergologues dans un futur relativement rapproché. La question des coûts et des ressources constitue la principale barrière à une éventuelle implémentation. Le coût sera-t-il justifiable selon un point de vue de gestion de système? Si on ne se fie qu'aux coûts directs sur le système de santé il est possible que la réponse soit non. Cette conclusion serait par contre une erreur compte-tenu qu'il a été démontré que le fardeau économique de la maladie repose en très grande majorité sur les patients et leurs familles. Dans une récente étude américaine, le coût des allergies alimentaires était estimé à 24.5 milliards USD annuellement aux États-Unis) desquels 20.5 milliards incombaient directement aux familles elle-même, en raison de la perte de productivité, de coûts additionnels (diètes spéciales, camps spéciaux, changement d'école) et d'opportunités manquées (le parent devant changer de travail ou démissionner) <sup>35</sup>.

Qui plus est, il faut se rappeler que la motivation première à obtenir une désensibilisation pour les patients et leurs familles ne se base pas sur des questions d'ordre pécuniaire, mais plutôt de qualité de vie. Plusieurs études ont d'ailleurs montré un effet statistiquement et cliniquement significatif sur la qualité de vie avec l'immunothérapie orale en utilisant des questionnaires standardisés <sup>36-39</sup>. On notait plus spécifiquement une amélioration de l'hypervigilance et de l'impact émotionnel, une diminution des limitations sociales, des restrictions alimentaires et de l'anxiété par rapport à l'alimentation. Ainsi la justification d'offrir ou non l'immunothérapie orale chez les patients avec allergie alimentaire dans notre système public ne devrait pas reposer uniquement sur des désirs de rentabilité mais également sur un souci d'améliorer la qualité de vie de la population desservie.

1. Larche M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nature reviews. Immunology*. 2006;6(10):761-771.
2. Ring J, Guterthum J. 100 years of hyposensitization: history of allergen-specific immunotherapy (ASIT). *Allergy*. 2011;66(6):713-724.
3. Schofield AT. A case of egg poisoning. *Lancet*. 1908;1:716.
4. Patriarca C, Romano A, Venuti A, et al. Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to food. *Allergologia et immunopathologia*. 1984;12(4):275-281.
5. Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003;17(3):459-465.
6. Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1997;99(6 Pt 1):744-751.
7. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy*. 2007;62(11):1261-1269.
8. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(6):1154-1160.
9. Zapatero L, Alonso E, Fuentes V, Martinez MI. Oral desensitization in children with cow's milk allergy. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2008;18(5):389-396.
10. Longo G, Barbi E, Berti I, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):343-347.
11. Narisety SD, Skripak JM, Steele P, et al. Open-label maintenance after milk oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;124(3):610-612.
12. Pajno GB, Caminiti L, Ruggeri P, et al. Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(5):376-381.
13. Martorell A, De la Hoz B, Ibanez MD, et al. Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2011;41(9):1297-1304.
14. Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):448-455, 455 e441-445.
15. Salmivesi S, Korppi M, Makela MJ, Paasilta M. Milk oral immunotherapy is effective in school-aged children. *Acta paediatrica*. 2013;102(2):172-176.
16. Vazquez-Ortiz M, Alvaro-Lozano M, Alsina L, et al. Safety and predictors of adverse events during oral immunotherapy for milk allergy: severity of reaction at oral challenge, specific IgE and prick test. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2013;43(1):92-102.
17. Savilahti EM, Kuitunen M, Valori M, et al. Changes in IgE and IgG4 epitope binding profiles associated with the outcome of oral immunotherapy in cow's milk allergy.

- Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2014.
18. Buchanan AD, Green TD, Jones SM, et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;119(1):199-205.
  19. Itoh N, Itagaki Y, Kurihara K. Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: one year follow up. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2010;59(1):43-51.
  20. Vickery BP, Pons L, Kulis M, Steele P, Jones SM, Burks AW. Individualized IgE-based dosing of egg oral immunotherapy and the development of tolerance. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2010;105(6):444-450.
  21. Garcia Rodriguez R, Urrea JM, Feo-Brito F, et al. Oral rush desensitization to egg: efficacy and safety. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(9):1289-1296.
  22. Burks AW, Jones SM, Wood RA, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med*. 2012;367(3):233-243.
  23. Meglio P, Giampietro PG, Carello R, Gabriele I, Avitabile S, Galli E. Oral food desensitization in children with IgE-mediated hen's egg allergy: a new protocol with raw hen's egg. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2013;24(1):75-83.
  24. Dello Iacono I, Tripodi S, Calvani M, Panetta V, Verga MC, Miceli Sopo S. Specific oral tolerance induction with raw hen's egg in children with very severe egg allergy: a randomized controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(1):66-74.
  25. Vazquez-Ortiz M, Alvaro M, Piquer M, et al. Baseline specific IgE levels are useful to predict safety of oral immunotherapy in egg-allergic children. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2014;44(1):130-141.
  26. Clark AT, Islam S, King Y, Deighton J, Anagnostou K, Ewan PW. Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy. *Allergy*. 2009;64(8):1218-1220.
  27. Jones SM, Pons L, Roberts JL, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):292-300, 300 e291-297.
  28. Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):83-91 e81.
  29. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(3):654-660.
  30. Begin P, Winterroth LC, Dominguez T, et al. Safety and feasibility of oral immunotherapy to multiple allergens for food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):1.
  31. Wasserman RL, Factor JM, Baker JW, et al. Oral immunotherapy for peanut allergy: multipractice experience with epinephrine-treated reactions. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. 2014;2(1):91-96.
  32. Anagnostou K, Islam S, King Y, 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(9925):1297-1304.

33. Tang ML, Ponsonby AL, Orsini F, et al. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: A randomized trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;135(3):737-744 e738.
34. Vickery BP, Scurlock AM, Kulis M, et al. Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):468-475.
35. Gupta R, Holdford D, Bilaver L, Dyer A, Holl JL, Meltzer D. The economic impact of childhood food allergy in the United States. *JAMA Pediatr*. 2013;167(11):1026-1031.
36. Otani IM, Begin P, Kearney C, et al. Multiple-allergen oral immunotherapy improves quality of life in caregivers of food-allergic pediatric subjects. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):25.
37. Factor JM, Mendelson L, Lee J, Nouman G, Lester MR. Effect of oral immunotherapy to peanut on food-specific quality of life. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2012;109(5):348-352 e342.
38. Carraro S, Frigo AC, Perin M, et al. Impact of oral immunotherapy on quality of life in children with cow milk allergy: a pilot study. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2012;25(3):793-798.
39. Anagnostou K, Islam S, King Y, 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.
40. Greenhawt MJ, Vickery BP. Allergist-reported trends in the practice of food allergen oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(1):33-38.
41. Katz Y, Appel MY, Goldberg MR, Elizur A, Nachshon L, Levy MB. Long Term Follow-up of Patients Successfully Completing Oral Immunotherapy for IgE-Mediated Cow's Milk Allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;135(2):AB27.