

À PROPOS DE L'AUTEUR

Douglas P. Mack, M. Sc., M.D., F.R.C.P.C.

Le Dr Mack est un spécialiste de l'allergie, de l'asthme et de l'immunologie pédiatriques. Il est professeur adjoint en clinique au département de pédiatrie de l'Université McMaster. Il siège au conseil d'administration de la Société Canadienne d'Allergie et d'Immunologie Clinique. Il est coauteur de lignes directrices sur la prévention des allergies, l'utilisation de l'épinéphrine et l'anaphylaxie. Le Dr Mack est cofondateur de la Halton Pediatric Allergy Clinic et de l'Ontario Pediatric Allergy Research Corporation, où il se concentre sur l'asthme, la rhinite allergique et l'immunothérapie orale pour les aliments.





IMMUNOTHÉRAPIE ORALE : APERÇU DES PRINCIPALES ÉTUDES

Les allergies alimentaires touchent environ 7 % de la population canadienne, et constituent un diagnostic permanent pour de nombreux patients^{1,2}. Si l'anaphylaxie mortelle est rare, les expositions accidentelles sont fréquentes, et de nombreuses réactions accidentelles sont d'intensité modérée à sévère³. La crainte d'une anaphylaxie sévère ou mortelle est une préoccupation majeure; l'allergie alimentaire représente un fardeau significatif sur la vie des familles aux prises avec une allergie alimentaire^{4,5}. Jusqu'à récemment, le traitement de référence d'une allergie alimentaire en Amérique du Nord consistait à éviter l'aliment allergène et à avoir sur soi un auto-injecteur d'épinéphrine⁹. Toutefois, d'autres options thérapeutiques proactives deviennent de plus en plus répandues.

L'immunothérapie orale a été évaluée dans le cadre de données en situation réelle et d'essais cliniques de phase II et III. L'expérience canadienne sur l'ITO s'enrichit grâce à la publication de lignes directrices à l'appui de cette intervention clinique⁷⁻¹¹. L'ITO est une intervention non curative et non urgente comportant un risque de réaction allergique. Il est important de fournir aux familles des renseignements exhaustifs et efficaces pour leur permettre de fournir un consentement éclairé dans le cadre du processus de prise de décisions conjointes, ce qui est primordial pour la réussite de l'ITO.

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX SUR L'ITO

L'ITO consiste à administrer l'aliment allergène en commençant par une dose inférieure au seuil réactogène et à augmenter graduellement cette dose pendant la

« phase d'induction » pour améliorer la tolérance¹⁴. Les patients continuent ensuite de recevoir la dernière dose cible pendant la « phase d'entretien ». La durée de la phase d'entretien peut être illimitée, mais les patients peuvent réduire la fréquence d'administration, selon le protocole. Certains patients peuvent ensuite devenir tolérants (« absence de réactivité à l'allergène ») et arrêter l'administration quotidienne pendant un certain temps, souvent entre deux et six semaines, puis la reprendre sans danger. Certains auteurs qualifient cet état de « rémission » de l'allergie alimentaire.

Si l'ITO a été décrite pour la première fois il y a plus de 100 ans, ce n'est que ces dernières décennies que cette stratégie est de plus en plus employée dans le contexte d'essais cliniques et de recherches universitaires, et dans des pratiques privées¹⁵⁻¹⁷. La question de savoir si l'ITO se prête à la pratique clinique suscite encore des débats, mais un sondage récent semble indiquer un pourcentage élevé d'allergologues canadiens proposant actuellement l'ITO⁹. En outre, la perception de l'ITO comme une option clinique raisonnable est corroborée par des lignes directrices européennes et canadiennes et l'approbation par la FDA d'un produit d'ITO à l'arachide^{8,10,11}.

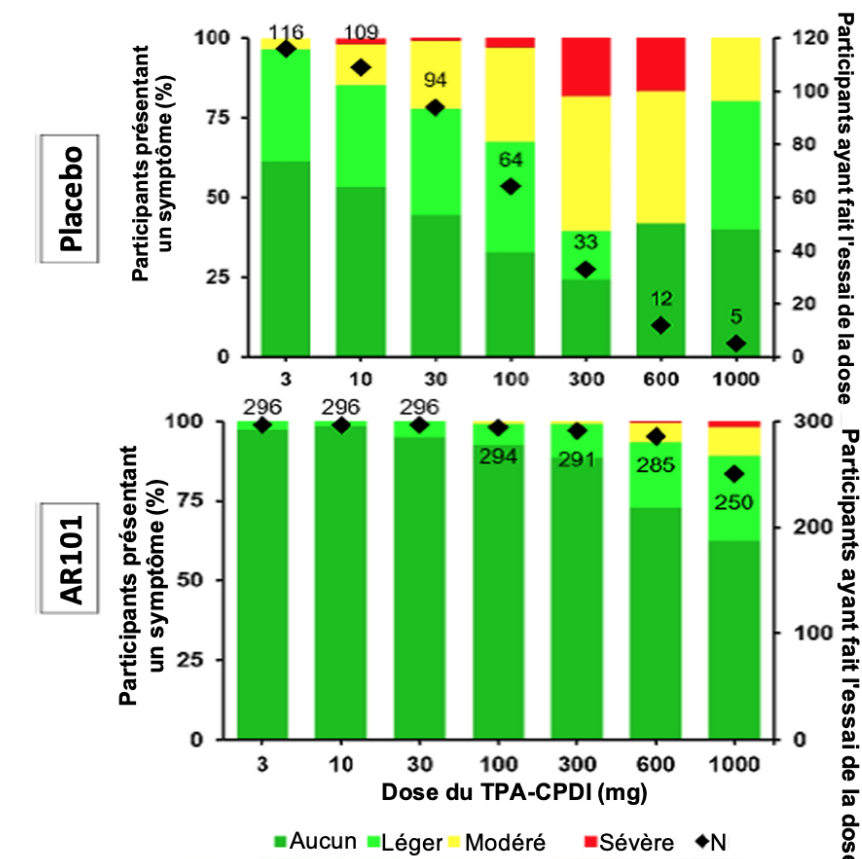
PRINCIPALES ÉTUDES

La première étude de phase III visant à évaluer l'ITO à l'arachide (PALISADE) a été publiée en 2018 et portait sur l'extrait breveté d'ITO AR101⁸. AR101 est une farine dégraissée à 12 % d'arachides légèrement grillées, un peu analogue aux farines d'arachide courantes commercialisées. En bref, 551 patients dont l'âge médian était de 11,3 ans ont été répartis de façon aléatoire

selon un rapport de 3:1 pour recevoir la farine d'arachide ou le placebo. Les doses ont été augmentées par paliers en cabinet toutes les 2 semaines, selon la tolérance, jusqu'à une dose maximale de 300 mg de protéine d'arachide (équivalant à environ 1,5 arachide). Après six mois de maintien de leur dose quotidienne, les patients ayant toléré les protocoles d'induction et d'entretien ont terminé un test de provocation alimentaire orale (TPO) pour déterminer la quantité d'arachides qu'ils pouvaient tolérer dorénavant.

Les résultats ont montré qu'environ 67,2 % des patients ayant suivi le protocole toléraient au moins 600 mg de protéine d'arachide (dose cumulative : 1 043 mg) dans le cadre d'une provocation orale par paliers comparativement à 4 % des patients du groupe sous placebo. Parmi ceux ayant terminé le protocole, 84,5 % toléraient la dose du TPO de 600 mg, et 63,2 % toléraient la dose de provocation de 1 000 mg, soit une dose cumulative de 2 043 mg ou environ 10 arachides. Notons que d'autres analyses ont montré que les patients soumis à l'ITO avaient des seuils significativement accrus de tolérance aux arachides, qu'ils avaient présenté des réactions moins sévères et qu'ils ont eu besoin de moins d'épinéphrine pendant le TPO comparativement aux patients qui avaient reçu le placebo (**figure 1**)⁸.

Cependant, 95 % des participants actifs ont présenté des effets indésirables pendant la phase d'induction et la phase d'entretien de 6 mois (4,3 % de ces effets étaient sévères), et 0,8 % des sujets sous placebo ont rapporté des réactions sévères. Seul un cas d'œsophagite à éosinophiles



Deux participants traités et 1 sous placebo ont terminé le traitement et ont passé un dernier TPA-CPDI évaluable, mais ils n'ont pas terminé l'étude conformément au protocole.

Les diamants noirs représentent le nombre de participants qui ont fait l'essai de la dose de provocation indiquée.

TPA-CPDI : test de provocation par des aliments contrôlé par placebo et à double insu.

Figure 1. Gravité maximale des symptômes survenus avec chaque dose du dernier TPA-CPDI parmi les sujets ayant terminé l'étude, âgés de 4 à 17 ans

a été confirmé dans le groupe traité⁸.

L'efficacité d'une dose inférieure d'ITO a récemment été démontrée dans un groupe d'études sur le TPA-CPDI menées en Allemagne^{18,19}. Dans ces études, une faible dose d'arachide et une longue phase d'induction, étalée sur 14 mois, ont été évaluées. Le groupe actif a reçu 125 mg ou 250 mg de protéine d'arachide par jour, soit des doses inférieures à celles utilisées lors de l'étude PALISADE. Les données ont clairement montré l'efficacité de l'intervention puisque 74,2 % du groupe actif a toléré 300 mg de protéine, comparativement à 16,1 % dans le groupe placebo. Il faut surtout noter que les effets secondaires du traitement étaient

légers à modérés seulement, et que l'épinéphrine n'a pas du tout été utilisée dans ce groupe. Il est impressionnant de constater qu'aucun patient n'a présenté d'œsophagite à éosinophiles ou de symptômes GI similaires. L'efficacité a été évaluée lors d'une étude de suivi ayant montré une réduction significative du nombre de réactions accidentelles et une réduction de la gravité de ces réactions dans le groupe traité¹⁹. Cette étude prometteuse semble indiquer que la protection contre une réaction accidentelle peut même être obtenue sans danger avec un protocole « d'augmentation lente d'une faible dose ». D'autres études en cours visent à évaluer si des doses encore plus faibles seraient efficaces.

Bien que les recherches et la pratique sur l'ITO aient été axées sur des patients âgés, Vickery et ses collaborateurs ont mis sur pied un projet pilote visant à modifier les réactions précoces à l'ITO à l'arachide chez des enfants d'âge préscolaire²⁰. Ils ont évalué 37 patients d'âge préscolaire âgés de 9 à 36 mois, dont l'allergie aux arachides a été confirmée par TPO. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir une dose faible ou élevée d'ITO (300 ou 3 000 mg de protéine); le principal critère d'évaluation était la capacité de démontrer le maintien de l'absence de réactivité après 4 semaines d'arrêt de la provocation. Après une durée médiane de traitement de seulement 29 mois, 78 % des patients ont toléré 5 000 mg de protéine d'arachide après un arrêt de la provocation de 4 semaines. Il est remarquable de noter l'absence de réactions sévères, et que seul un patient a eu besoin d'épinéphrine. Les effets secondaires semblaient s'atténuer après la phase d'induction. Le suivi à cinq ans consistait en un sondage téléphonique à 21 questions visant à recueillir de l'information sur des domaines « en situation réelle » liés à la consommation d'arachides, par exemple la quantité, la fréquence de la consommation, l'innocuité, la tolérabilité et les effets sur le mode de vie. Les questions visaient également à recueillir de l'information sur d'autres affections atopiques en cours. Les résultats de ce suivi à long terme ont montré une innocuité maintenue et l'absence de réactions sévères; 90 % des parents ont rapporté une meilleure qualité de vie dans l'ensemble²¹.

Certains allergologues canadiens emploient une approche similaire pour l'ITO à l'arachide

principalement chez les patients d'âge préscolaire. Une étude multicentrique en contexte réel a indiqué que bien que le taux globalement bénéfique de réactions pendant la phase d'induction ait été comparable à celui d'autres études, l'innocuité et l'efficacité étaient meilleures dans le groupe d'âge plus jeune²². Dans le premier article, les auteurs ont rapporté un taux de réaction grave de 0,4 %, et un taux d'utilisation de l'épinéphrine de 4 % pendant la phase d'induction. Dans leur étude de suivi, ils ont aussi montré un faible taux d'effets secondaires et un taux élevé d'observance²³. Cette étude a montré un taux élevé de tolérance (78 %) à 4 000 mg de protéine d'arachide après une seule année d'ITO, et tous les patients soumis à un TPO de suivi ont toléré une dose de 1 000 mg. Rappelons que la tolérance de plus de 1 000 mg dénoterait la réduction de 99 % du risque de réaction accidentelle. Bien que cette étude soit limitée à cause de l'absence de TPO obligatoires au départ, cette démarche en situation réelle reflétait la réalité de l'approche clinique actuelle de nombreux allergologues canadiens, et a montré une meilleure innocuité que d'autres études en situation réelle menées chez des patients âgés^{9,17}.

Plusieurs vastes études multicentriques menées dans des pratiques privées ont fait état des expériences liées à l'ITO, notamment en ce qui a trait à l'arachide^{15,17,24}. Ces études en contexte réel ont montré des données sur l'efficacité et l'innocuité relativement semblables aux essais cliniques, même si les calendriers d'induction et les doses cibles étaient très différents.

Bien que le principal aliment étudié dans le cadre de l'ITO soit l'arachide, de nombreuses études ont été menées avec d'autres aliments, comme le lait et les œufs; leurs résultats sont en général semblables à ceux obtenus avec l'arachide¹¹. Des études mieux conçues permettront dans l'idéal d'établir les doses optimales et les protocoles relatifs à ces aliments. En attendant, de nombreux allergologues intègrent ces aliments dans leurs protocoles d'ITO^{9,25}.

INNOCUITÉ

La sécurité des patients est une critique constamment soulevée dans le contexte de l'ITO. Bien que l'efficacité et l'innocuité de l'ITO lors des deux études cliniques en contexte réel aient été avérées, tous les protocoles entraînent une certaine forme d'effet indésirable de gravité variable chez la plupart des patients¹⁷. La fréquence des réactions peut être semblable à celle des réactions d'immunothérapie par voie sous-cutanée, mais une distinction cruciale est qu'un grand nombre de réactions à l'ITO surviennent à domicile et exigent de ce fait à ce que l'on s'attarde sur la préparation des patients et la réduction des risques. Une méta-analyse récente bien connue a passé en revue 12 essais contrôlés à répartition aléatoire sur l'arachide, menés auprès de 1 041 participants²⁶. Elle semble indiquer un risque accru d'anaphylaxie pendant la première année de l'ITO, et une fréquence accrue d'anaphylaxie et d'utilisation de l'épinéphrine, malgré une meilleure tolérance à la protéine d'arachide après un TPO. Bien que les conclusions de cette revue aient fait l'objet de critiques,

les patients et les cliniciens doivent bien comprendre le risque de réaction allergique lié à l'immunothérapie²⁷⁻³⁰. Fait intéressant, bien que des réactions allergiques soient à prévoir pendant une ITO, un ECRA récent a montré de meilleurs résultats et une meilleure observance des protocoles d'ITO après avoir redéfini les réactions légères comme des signaux inhérents d'une désensibilisation. Plus précisément, les patients et leurs familles ont tous reçu une formation sur la prise en charge des symptômes. Dans une proportion de 1:1, 24 patients et leurs familles ont été informés que les symptômes ne mettant pas la vie en danger étaient des effets secondaires indésirables d'une ITO, et 26 patients et leurs familles ont été informés que les symptômes ne mettant pas la vie en danger pourraient être le signe d'une désensibilisation. Les familles ont participé aux activités visant à renforcer cet état d'esprit vis-à-vis des symptômes. Comparativement aux familles chez lesquelles les symptômes étaient définis comme des effets secondaires, celles qui percevaient les symptômes comme un signe possible de désensibilisation étaient moins anxieuses et moins susceptibles de contacter le personnel de l'étude au sujet des symptômes; ont présenté moins de symptômes ne mettant pas la vie en danger durant la phase d'augmentation des doses; étaient moins susceptibles de sauter/de réduire des doses; ont présenté une hausse plus importante des titres sanguins d'IgG4 spécifiques de l'arachide³¹.

Des effets secondaires gastro-intestinaux allant de la gêne abdominale à une œsophagite à éosinophiles avérée sont une

cause fréquente d'arrêt de l'ITO^{8,32}. Bien que l'incidence réelle de l'œsophagite à éosinophiles soit inconnue, elle est estimée à environ 1 %, mais aucun cas n'a été rapporté dans l'étude européenne récente de phase III sur l'extrait AR101³³.

Pour prévenir les réactions, de nombreux cofacteurs tels que l'activité physique et le statut de la maladie et de l'asthme doivent être surveillés et contrôlés pendant ce processus; aussi, les patients/leurs familles doivent recevoir des conseils exhaustifs visant à bien les informer et à les avertir de ces limites^{13,14}. Certaines études ont montré que l'âge avancé, un asthme non maîtrisé ou un asthme traité de manière intermittente, un titre élevé d'IgE spécifiques de certains aliments, etc. sont associés à une réaction^{15,17,24,34}.

QUALITÉ DE VIE

L'ITO est non curative, mais de nombreuses familles l'envisagent pour améliorer leur qualité de vie. Nous disposons de données de qualité élevée mais limitées, et la revue PACE (Peanut Allergen immunotherapy,

Clarifying the Evidence) n'a pas permis de montrer une meilleure qualité de vie après l'ITO, quoique les données disponibles sont très limitées²⁶. Tang et ses collaborateurs ont évalué 51 participants soumis à une ITO aux probiotiques/à l'arachide mixte; ils ont montré une amélioration significative des scores FAQLQ-PF (Food Allergy Quality of Life Questionnaire) et FAIM (Food Allergy Independent Measure) dans le groupe actif où l'absence de réactivité à l'allergène s'est maintenue, alors qu'aucune amélioration n'a été observée dans le groupe placebo³⁵. Des données israéliennes montrent également une amélioration significative du score FAQLQ-PF pendant la phase d'entretien de l'ITO (**figure 2**)³⁶.

Blumchen et ses collaborateurs ont également montré une amélioration dans quelques domaines de la qualité de vie liée à la santé, par exemple celui de « l'impact émotionnel » et du « risque de réaction accidentelle¹⁸ ». Plus d'études sont nécessaires pour tirer des conclusions plus générales

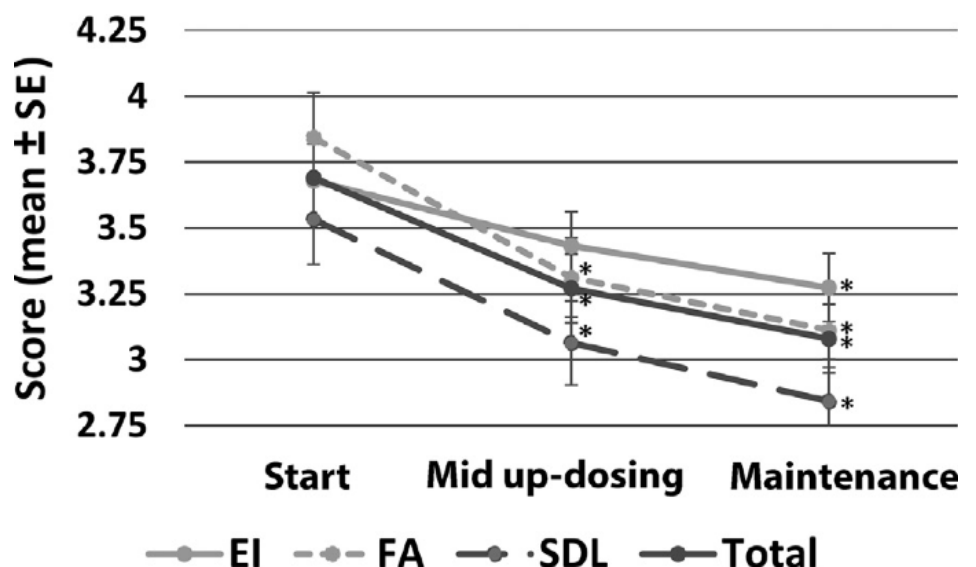


Figure 2. Changes in the FAQLQ-PF scores in OIT-treated patients from start to mid up-dosing and then to maintenance in the EI, FA, SDL, and total score. *Represents a significant difference from the start of OIT.

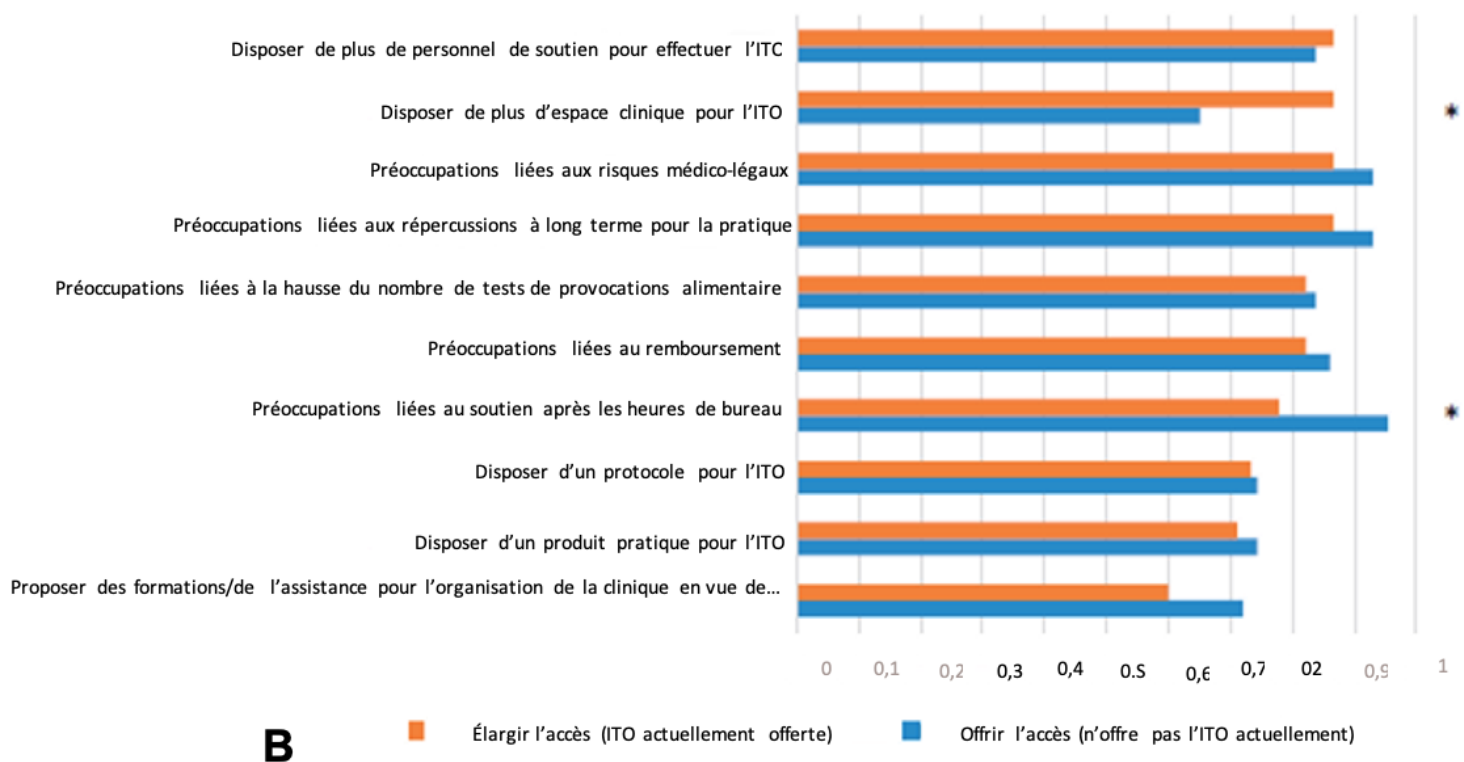
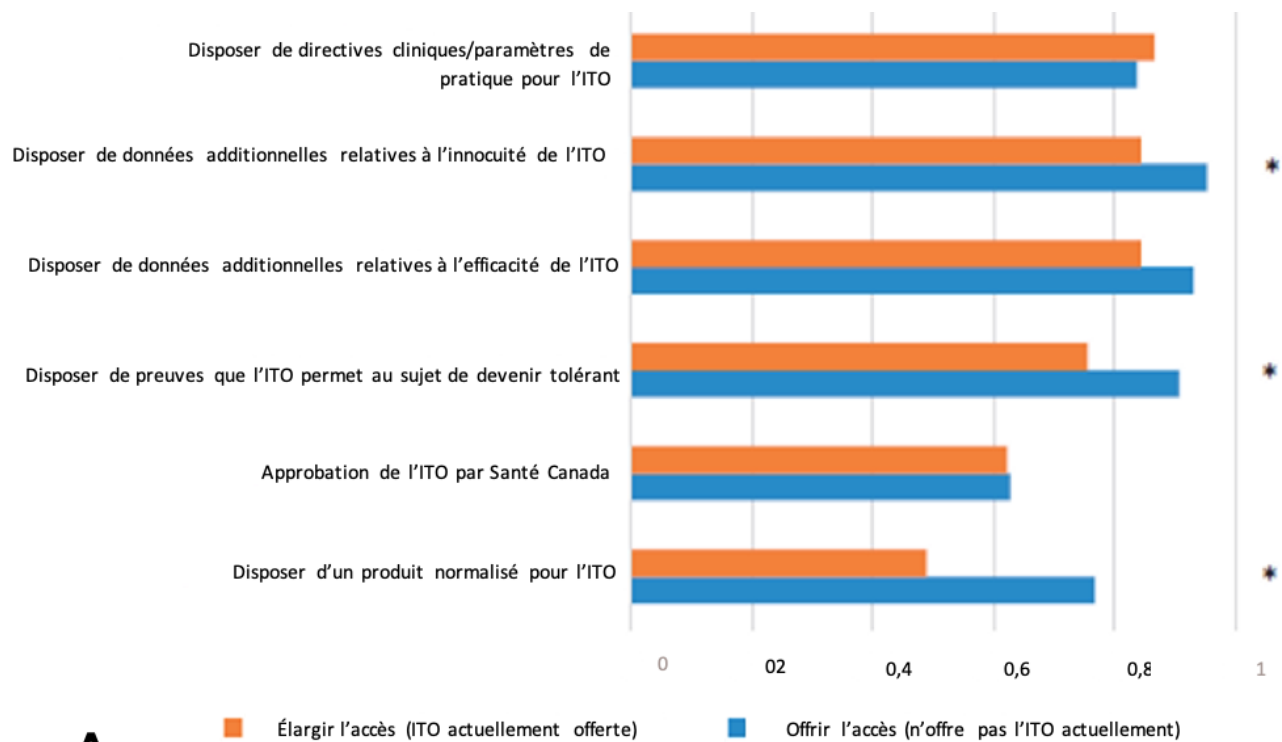


FIGURE 3. A, Facteurs cliniques considérés comme « moyennement ou extrêmement importants » dans la décision des allergologues d'élargir l'accès à l'ITO ou d'offrir l'ITO. B, Facteurs pratiques considérés comme « moyennement ou extrêmement importants » dans la décision des allergologues d'élargir l'accès à l'ITO ou d'offrir l'ITO. * Indique une valeur $p < 0,05$ entre les allergologues offrant l'ITO et ceux ne l'offrant pas. ITO : immunothérapie orale.

LIGNES DIRECTRICES

Les lignes directrices cliniques fondées sur des données probantes rédigées au cours des dernières années appuient l'utilisation de l'ITO dans la pratique clinique. L'European Academy of Allergy and Clinical Immunology a d'abord publié des lignes directrices fondées sur des données probantes appuyant vigoureusement l'utilisation de l'ITO pour augmenter la tolérance aux arachides, au lait et aux œufs, lesquelles ont fait l'objet de recommandations 1A pour ce qui était des arachides et du lait¹¹. Récemment, la Société canadienne d'allergie et d'immunologie clinique a publié ses propres lignes directrices appuyant vivement l'utilisation de l'ITO dans la pratique clinique¹⁰. Les lignes directrices canadiennes ont préconisé une approche axée sur le patient et adaptable aux besoins, aux capacités et aux attentes de chaque patient et de sa famille.

PRISE DE DÉCISIONS CONJOINTES

L'ITO est une intervention non urgente et non curative pouvant comporter des risques. Contrairement à l'immunothérapie par voie sous-cutanée, les familles doivent assumer le fardeau occasionné par le risque associé aux doses quotidiennes de l'immunothérapie administrées à domicile, sans avoir accès immédiatement à l'aide d'un médecin ou à l'équipement de réanimation. Ainsi, le clinicien est tenu de s'assurer que les familles sont bien informées et préparées. De nombreuses familles peuvent avoir des conceptions erronées ou des attentes irréalistes concernant l'ITO, et le clinicien doit bien leur expliquer tous les principaux

risques et les avantages de l'ITO. Il est primordial d'avoir une discussion structurée et d'en consigner attentivement tous les éléments; un consentement avec liste de contrôle pourrait être utile¹³. Le processus de prise de décisions conjointes peut exiger considérablement de temps puisque deux études font état de discussions d'environ une heure dans le cadre desquelles les familles sont informées des risques et des avantages de l'ITO^{13,29}.

Il a été montré que l'utilisation d'outils d'appoint, tels qu'une vidéo de counselling, améliorerait significativement les connaissances des patients et des parents au sujet de l'ITO¹³. Chose importante, les mères affichent de meilleures connaissances sur l'ITO que les pères, ce qui montre la nécessité d'inclure tous les parents dans la discussion sur le consentement. Une fois un patient admis à l'ITO, il est important de lui fournir du soutien et de l'information pour assurer l'innocuité et l'observance continues du traitement.

PRATIQUE CANADIENNE ACTUELLE CONCERNANT L'ITO

Un sondage récent mené auprès d'allergologues canadiens a révélé qu'une proportion élevée d'entre eux commencent à proposer l'ITO⁹. L'allergie alimentaire traitée le plus souvent était celle aux arachides; l'immunothérapie sublinguale était aussi administrée par certains allergologues. Les autres résultats importants de cette étude ont montré que malgré le vif intérêt suscité par l'ITO aux aliments, certains obstacles entravaient la mise en œuvre ou l'élargissement de la pratique de l'ITO. La majorité

de ces obstacles étaient liés à des problèmes pratiques, mais concernaient aussi des problèmes cliniques (**figure 3**). Par exemple, plus de 80 % des allergologues proposant l'ITO mentionnaient entre autres les obstacles quant aux aspects suivants : la rémunération, l'espace clinique, le personnel de soutien, et certaines préoccupations liées à la couverture des soins offerts après les heures de bureau. Les allergologues n'offrant pas l'ITO ont cité des recherches et des données inadéquates sur l'innocuité parmi les facteurs cliniques constituant des obstacles significatifs à l'application ou à l'élargissement de l'ITO dans leur pratique. Ces objections valides semblent indiquer que d'autres données de qualité élevée seront nécessaires avant que de nombreux allergologues canadiens envisagent d'effectuer l'ITO.

CONCLUSION

Bien que l'ITO puisse augmenter le seuil réactogène chez la majorité des patients, ce n'est pas un traitement curatif et elle est associée à des risques de réaction. Il sera déterminant d'informer les patients et d'optimiser leur sécurité. Malgré les obstacles à la mise en œuvre de l'ITO, de nombreux patients et allergologues canadiens considèrent ce traitement comme une option thérapeutique raisonnable pour la prise en charge de cette maladie pouvant mettre la vie en danger.

Références :

1. Clarke AE, Elliott SJ, St Pierre Y, Soller L, La Vieille S, Ben-Shoshan M. Temporal trends in prevalence of food allergy in Canada. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(4):1428-1430.e5. doi:10.1016/j.jaip.2019.10.021
2. Bock SA, Atkins FM. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1989;83(5):900-904. doi:10.1016/0091-

3. Cherkaoui S, Ben-Shoshan M, Alizadehfah R, et al. Accidental exposures to peanut in a large cohort of Canadian children with peanut allergy. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:16. Published 2015 Apr 2. doi:10.1186/s13601-015-0055-x
4. Sicherer SH, Noone SA, Muñoz-Furlong A. The impact of childhood food allergy on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87(6):461-464. doi:10.1016/S1081-1206(10)62258-2
5. Warren CM, Otto AK, Walkner MM, Gupta RS. Quality of Life Among Food Allergic Patients and Their Caregivers. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(5):38. doi:10.1007/s11882-016-0614-9
6. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6 Suppl):S1-S58. doi:10.1016/j.jaci.2010.10.007
7. 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. doi:10.1016/S0140-6736(13)62301-6
8. PALISADE Group of Clinical Investigators, Vickery BP, Vereda A, et al. AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy. *N Engl J Med*. 2018;379(21):1991-2001. doi:10.1056/NEJMoa1812856
9. Mack DP, Soller L, Chan ES, et al. A high proportion of Canadian allergists offer oral immunotherapy but barriers remain [published online ahead of print, 2020 Dec 29]. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;S2213-2198(20)31357-X. doi:10.1016/j.jaip.2020.12.025
10. Bégin P, Chan ES, Kim H, 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. Published 2020 Mar 18. doi:10.1186/s13223-020-0413-7
11. Bégin P, Chan ES, Kim H, 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. Published 2020 Mar 18. doi:10.1186/s13223-020-0413-7
12. Anagnostou A, Hourihane JO, Greenhawt M. The Role of Shared Decision Making in Pediatric Food Allergy Management. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):46-51. doi:10.1016/j.jaip.2019.09.004
13. Mack DP, Foster GA, Bouwers LM, Hanna MA. A counseling video with pre- and posttesting and checklist for oral immunotherapy consent improves participant knowledge. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(4):468-474.e4. doi:10.1016/j.anai.2020.06.044
14. Leonard SA, Laubach S and Wang J, Integrating Oral Immunotherapy into Clinical Practice. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147, 1-13.
15. Wasserman RL, Hague AR, Pence DM, et al. Real-World Experience with Peanut Oral Immunotherapy: Lessons Learned From 270 Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):418-426.e4. doi:10.1016/j.jaip.2018.05.023
16. Wasserman RL, Jones DH, Windom HH. Oral immunotherapy for food allergy: The FAST perspective. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(3):272-275. doi:10.1016/j.anai.2018.06.011
17. Wasserman RL, Factor JM, Baker JW, et al. Oral immunotherapy for peanut allergy: multipractice experience with epinephrine-treated reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(1):91-96. doi:10.1016/j.jaip.2013.10.001
18. Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F, et al. Efficacy, Safety, and Quality of Life in a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Low-Dose Peanut Oral Immunotherapy in Children with Peanut Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):479-491.e10. doi:10.1016/j.jaip.2018.10.048
19. Trendelenburg V, Blumchen K, Bellach J, et al. Peanut oral immunotherapy protects patients from accidental allergic reactions to peanut. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(7):2437-2441.e3. doi:10.1016/j.jaip.2020.03.043
20. Vickery BP, Berglund JP, Burk CM, et al. Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(1):173-181.e8. doi:10.1016/j.jaci.2016.05.027
21. Herlihy L, Kim EH, Burks AW, et al. Five-year follow-up of early intervention peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):514-517. doi:10.1016/j.jaip.2020.07.009
22. Soller L, Abrams EM, Carr S, et al. First Real-World Safety Analysis of Preschool Peanut Oral Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(8):2759-2767.e5. doi:10.1016/j.jaip.2019.04.010
23. Soller L, Abrams EM, Carr S, et al. First Real-World Effectiveness Analysis of Preschool Peanut Oral Immunotherapy [published online ahead of print, 2020 Nov 19]. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;S2213-2198(20)31199-5. doi:10.1016/j.jaip.2020.10.045
24. Afinogenova Y, Rubin TN, Patel SD, et al. Community Private Practice Clinical Experience with Peanut Oral Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(8):2727-2735. doi:10.1016/j.jaip.2020.03.016
25. 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. doi:10.1016/j.jaip.2014.06.023
26. Chu DK, Wood RA, French S, et al. Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety [published correction appears in *Lancet*. 2019 May 11;393(10184):1936]. *Lancet*. 2019;393(10187):2222-2232. doi:10.1016/S0140-6736(19)30420-9
27. Chong KW, Turner PJ. Food allergy desensitisation: a hard nut to crack?. *Arch Dis Child*. 2019;104(11):1021-1022. doi:10.1136/archdischild-2019-317690
28. Eiwegger T, Anagnostou K, Arasi S, et al. ICER report for peanut OIT comes up short. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(5):430-432. doi:10.1016/j.anai.2019.09.001
29. Blackman AC, Anagnostou A. Identification of goals and barriers to treatment from 92 consecutive consultations with families considering peanut oral immunotherapy. *Ther Adv Vaccines Immunother*. 2019;7:2515135519869763. Published 2019 Aug 26. doi:10.1177/2515135519869763
30. Greenhawt M, Marsh R, Gilbert H, Sicherer S, DunnGalvin A, Matlock D. Understanding caregiver goals, benefits, and acceptable risks of peanut allergy therapies. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(5):575-579. doi:10.1016/j.anai.2018.06.018
31. Howe LC, Leibowitz KA, Perry MA, et al. Changing Patient Mindsets about Non-Life-Threatening Symptoms During Oral Immunotherapy: A Randomized Clinical Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1550-1559. doi:10.1016/j.jaip.2019.01.022
32. Goldberg MR, Nachshon L, Levy MB, Elizur A, Katz Y. Risk Factors and Treatment Outcomes for Oral Immunotherapy-Induced Gastrointestinal Symptoms and Eosinophilic Responses (OITIGER). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):125-131. doi:10.1016/j.jaip.2019.07.034
33. O'B Hourihane J, Beyer K, Abbas A, et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy with AR101 in European children with a peanut allergy (ARTEMIS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(10):728-739. doi:10.1016/S2352-4642(20)30234-0
34. Nachshon L, Schwartz N, Tsviban L, et al. Patient Characteristics and Risk Factors for Home Epinephrine-Treated Reactions During Oral Immunotherapy for Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):185-192.e3. doi:10.1016/j.jaip.2020.07.034
35. Dunn Galvin A, McMahon S, Ponsonby AL, Hsiao KC, Tang MLK; PPOIT study team. The longitudinal impact of probiotic and peanut oral immunotherapy on health-related quality of life. *Allergy*. 2018;73(3):560-568. doi:10.1111/all.13330
36. 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(2):429-436.e2. doi:10.1016/j.jaip.2018.06.016