



HAL
open science

Phénotypes des allergies alimentaires : expériences des cohortes

Jocelyne Just, Flore Amat, A. Deschildre

► **To cite this version:**

Jocelyne Just, Flore Amat, A. Deschildre. Phénotypes des allergies alimentaires : expériences des cohortes. *Revue française d'allergologie*, 2015, 55 (7), pp.474-479. 10.1016/j.reval.2015.08.002 . hal-01206531

HAL Id: hal-01206531

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-01206531>

Submitted on 29 Sep 2015

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.

1 **Phénotypes des Allergies alimentaires : Expériences des cohortes**

2 **Phenotype of food allergy: lessons from cohorts**

3

4 **Jocelyne JUST^{1,2}, Flore AMAT^{1,2}, Antoine DESCHILDRE³**

5

6

7 1. Allergology Department, Centre de l'Asthme et des Allergies, Hôpital d'Enfants

8 Armand-Trousseau (APHP)

9 2. Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, Equipe EPAR, Sorbonne

10 Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR_S 1136, Paris, France

11 3. Pediatric Pulmonology and Allergy Department, Pôle enfant, Hôpital Jeanne de

12 Flandre, CHRU de Lille and Université Nord de France, 59037 Lille, France

13 Adresse pour correspondance:

14 **Pr. Jocelyne JUST**

15 Centre de l'Asthme et des Allergies. Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau (APHP) - 26,

16 Avenue du Dr. Arnold Netter, 75571 PARIS Cedex 12. France.

17 Tel. +33 1 44 73 63 17

18 Fax: +33 1 44 73 66 35

19 E-mail: jocelyne.just@trs.aphp.fr

20 **Mots clé :** allergie alimentaire, cohorte

21 **Key Word:** food allergy, cohort

22

23

24

25 INTRODUCTION

26 Les allergies alimentaires sont des maladies multiples en terme de sévérité, d'évolution,
27 d'association potentielle à des comorbidités allergiques.

28 Dans la démarche d'une médecine personnalisée, l'approche phénotypique des maladies s'est
29 développée au début du siècle, pour exemple, la prise en charge des maladies hématologiques,
30 des cancers a évolué en fonction de biomarqueurs souvent d'origine génétique qui orientent
31 de plus en plus les thérapeutiques ciblées.

32 Dans cette même démarche, l'asthme de l'enfant n'est plus considéré comme une maladie
33 mais comme un syndrome relevant de phénotypes multiples.

34 Pour l'allergie alimentaire également, on peut penser que cette démarche pourrait aider le
35 clinicien à mieux prendre en charge de façon personnalisée cette maladie aux visages
36 multiples.

37 Les paramètres qui paraissent contributifs pour l'élaboration des phénotypes sont représentés
38 par

39 - *l'allergène* (aliment et surtout ses déterminants épitopiques). Pour exemple chez l'enfant les
40 allergènes alimentaires d'origine végétale ont plus tendance à perdurer que les allergies liées
41 aux allergènes alimentaires d'origine animale comme le lait ou l'œuf¹. Cependant, la
42 multiplicité des reconnaissances épitopiques d'un même allergène, comme la caséine, est
43 associée à la persistance de l'allergie au lait de vache². De même la structure
44 conformationnelle de l'aliment va modifier son allergénicité³. De cette façon, l'allergologie
45 moléculaire nous a permis de mieux anticiper le risque des allergies alimentaires avec des
46 allergènes potentiellement dangereux dans la famille des LTP (Lipid Transfer Protein) et des

47 protéines de stockage⁴, responsables plus volontiers d'anaphylaxie alimentaire et d'allergie,
48 les syndromes oraux retrouvés avec la famille des PR10 dans le syndrome pollens-fruits.

49 *-les seuils réactogènes* variables en fonction de l'individu mais aussi de conditions de vie
50 comme association à l'effort dont le premier exemple est l'anaphylaxie d'effort au blé⁵.

51 *- l'association à des comorbidités allergiques* comme l'asthme et la dermatite atopique ou
52 encore la multiplicité des allergies alimentaires qui va aggraver le pronostic de chacune
53 d'entre elles.

54

55 Au cours des chapitres qui vont suivre, nous allons donc aborder différents phénotypes
56 d'allergie alimentaire à partir de cohortes néonatales et de cohortes de patients atteints
57 d'allergie alimentaire, évaluées par des analyses en cluster, en s'orientant sur les allergies
58 alimentaires les plus préoccupantes, c'est à dire 1) les allergies alimentaires à risque de
59 passage d'une maladie atopique à l'autre au cours de l'enfance (de l'allergie alimentaire et/ou
60 à l'allergie cutanée à l'allergie respiratoire) 2) puis les allergies alimentaires sévères.

61

62 *Phénotypes à risque de passage d'une maladie atopique à une autre*

63 *Les mécanismes et les facteurs de risque de sensibilisation allergénique alimentaire sont*
64 *différents suivant le profil de sensibilisation allergénique*

65 Une étude australienne de cohorte de 5000 nouveau-nés issus de la population générale et
66 suivis de façon prospective essaie de répondre à cette question⁶. A l'âge de 12 mois, une
67 analyse statistique non supervisée de type LCA (Latent Class Analysis) est réalisée en
68 fonction des paramètres suivants : (1) sensibilisations allergéniques détectées par les tests
69 cutanés allergologiques, (2) résultats des tests de provocation allergénique à l'œuf, à
70 l'arachide, au sésame, (3) eczéma à début précoce ou retardé (avant ou après l'âge de 4 mois),
71 (4) sifflements dans la première année de vie. Cinq phénotypes sont ainsi identifiés : absence

72 de maladie allergique (70 % des cas), un phénotype avec eczéma sans sensibilisation
73 allergénique (16 % des cas), une sensibilisation isolée à l'œuf (9 % des cas), des allergies
74 multiples notamment à l'arachide (3 % des cas) et des allergies multiples notamment à l'œuf
75 (2 % des cas). En comparaison au groupe sans allergie, les groupes allergiques avaient les
76 mêmes facteurs de risque, c'est-à-dire (1) être issu de famille d'immigrée particulièrement
77 d'Asie, (2) avoir une introduction retardée de l'œuf, (3) être plutôt de sexe masculin, (3) avoir
78 des antécédents familiaux d'allergie (4) et enfin pour tous les 5 phénotypes, avoir des
79 animaux dans les premières années de vie étaient protecteurs de ces allergies alimentaires.
80 Alors que des facteurs tels que la présence d'une mutation de la filaggrine, le taux de
81 vitamine D et la présence d'une fratrie différaient d'un phénotype à l'autre. Ainsi les
82 mutations de la filaggrine étaient surtout retrouvés pour le phénotype avec eczéma sans
83 sensibilisation allergénique [aOR 2,37 (95% intervalle de confiance 1,27–4,43, p = 0,01)] et
84 dans le phénotype d'allergies multiples notamment à l'œuf [aOR 1,78 (95% intervalle de
85 confiance 0,99–3,19, p = 0.05)].

86

87 *La sensibilisation multiple aux trophallergènes est à risque de sensibilisation aux allergènes*
88 *inhalés: cohorte ORCA (Observatory of Respiratory risks linked with Cutaneous Atopy)*⁷
89 229 enfants ont été inclus et suivis dans cette cohorte d'enfants atteints de dermatite atopique
90 modérée à sévère, à début précoce. Dans cette étude la sensibilisation aux trophallergènes
91 diminue de 58% avant l'âge de 1 an à 34 % à l'âge de 5 ans alors que la sensibilisation aux
92 allergènes inhalés passe de 17 % avant l'âge de 1 an à 67 % à l'âge de 5 ans.

93 Une analyse multivariée montre que c'est la sensibilisation multiple aux trophallergènes qui
94 est le meilleur facteur prédictif du risque de sensibilisation aux allergènes inhalés à l'âge de 6
95 ans avec un odd ratio de 3,72 (intervalle de confiance 1,68-8,30 ; p <0,001) (Figure n°1).

96 D'autres études, comme la cohorte MAAS (The National Asthma Campaign Manchester
97 Asthma and Allergy Study) réalisée en population générale, montrent que la sensibilisation
98 allergénique multiple et précoce va prédisposer à l'asthme persistant, exacerbateur au cours de
99 l'enfance⁸. Ce dernier résultat a été validé par Lazic et al.⁹, qui montre que les phénotypes
100 allergiques ne changent pas au cours du temps et que le phénotype allergique associé à des
101 sensibilisations allergéniques multiples est à risque d'asthme persistant au cours de l'enfance.

102

103 *La sensibilisation allergénique multiple aux trophallergènes est à risque d'apparition*
104 *d'asthme et de dermatite atopique au cours de l'enfance : Etude WHEAL (Wayne County*
105 *Health Environment, Allergy and Asthma Longitudinal Study)¹⁰*

106 Dans une cohorte néonatale de 594 enfants issus de la population générale, des
107 sensibilisations allergéniques sont recherchées à l'âge de 2 ans envers 10 allergènes inhalés ou
108 ingérés différents (acariens, chat, chien, pollens de graminées, arachide, *Alternaria*, œuf,
109 arachide, lait blatte). L'atopie est définie comme au moins une IgE supérieure à 0,35 IU/ml.

110 Quatre classes sont retrouvées par une analyse statistique non supervisée, une classe sans
111 sensibilisation (76 % de la population), une classe hautement sensibilisée (2,7 % de la
112 population), une classe avec sensibilisation au lait et à l'œuf (15,3 % de la population) et une
113 classe avec une sensibilisation à l'arachide isolée (5 % de la population). La classe ayant une
114 sensibilisation élevée était le plus à risque d'avoir un asthme à l'âge de 4 ans (odds ratio 5,3,
115 intervalle de confiance 1,6 - 17,4), alors que la sensibilisation au lait et l'œuf et à l'arachide
116 isolée ne l'était pas.

117

118 *La sensibilisation allergénique multiple aux trophallergènes est à risque de passage de la*
119 *dermatite atopique à l'asthme : cohorte ORCA*

120 De nombreuses études concluent que la marche atopique doit être revisitée car elle ne
121 représente pas une évolution fréquente de la « carrière allergique ».

122 Dans la cohorte ORCA, une étude en cluster utilisant 9 variables pertinentes chez 214 enfants
123 ayant un eczéma à début précoce modéré à sévère a été réalisé avec une évaluation du risque
124 d'évolution vers l'asthme à l'âge de 6 ans¹¹.

125 Trois phénotypes de dermatite atopique à début précoce ont pu être retrouvés, un phénotype
126 de dermatite atopique légère en intensité (évaluée par le SCORAD) nommé « dermatite
127 atopique légère sans sensibilisation allergénique », un phénotype caractérisé par un SCORAD
128 élevé et des sensibilisations aux trophallergènes dans 99 % des cas (multiples dans 96,4 % des
129 cas) et aux pneumallergènes dans plus de 26 % des cas, que nous avons dénommé « dermatite
130 atopique sévère avec sensibilisations multiples » et enfin un troisième phénotype avec une
131 histoire parentale d'asthme, une dermatite atopique modérée et une sensibilisation le plus
132 souvent unique aux trophallergènes, dénommé « dermatite atopique avec histoire familiale
133 d'asthme ». Le risque d'évoluer vers l'asthme à l'âge de 6 ans est surtout élevé dans les deux
134 derniers phénotypes, c'est-à-dire en cas de sensibilisations allergéniques multiples ou en cas
135 de phénotype associé à des antécédents familiaux d'asthme.

136 Dans cette étude une fois de plus, la multi-sensibilisation précoce avant l'âge de 1 an,
137 notamment aux trophallergènes, va prédisposer à une dermatite atopique plus sévère et à un
138 risque de passage à l'asthme et donc caractériser ce phénotype rare et sévère.

139 Ce résultat est en accord avec l'étude de Belgrave et al¹² qui montre qu'en utilisant une
140 analyse statistique non supervisée dans une cohorte néonatale suivie de façon prospective
141 (MAAS), la classique « marche atopique » ne concernait que 3 % de la population générale.

142 C'est dans ce dernier phénotype que la sensibilisation allergénique était la plus fréquente avec
143 un odd ratio de 32,6 (intervalle de confiance 23,6-45,2 ; p< 0.001).

144

145 *L'allergie alimentaire associée à l'allergie respiratoire est un phénotype particulier :*
146 *Cohorte TAP (Trousseau Asthma Program)*

147 Dès le plus jeune âge, chez les enfants d'âge préscolaire, l'association asthme et allergie
148 alimentaire prédispose à la persistance de l'asthme allergique au cours de l'enfance.
149 Cependant il importe de définir quels phénotypes d'allergie alimentaire sont le plus à risque
150 de passage de l'allergie alimentaire à l'asthme.

151 Dans la première cohorte de TAP réalisée chez 551 nourrissons présentant un asthme à début
152 précoce, 3 phénotypes d'asthme ont pu être mis en évidence dont un dénommé « asthme
153 atopique à facteurs déclenchants multiples » dans lequel une allergie alimentaire est retrouvée
154 dans 36 % des cas, en association à une dermatite atopique dans 75% des cas (Figure n°2)¹³.

155 Ce phénotype d'asthme à début précoce et allergique était à fort risque d'évolution vers un
156 asthme allergique comme en témoigne le suivi de ces nourrissons asthmatiques. En effet, dans
157 ce phénotype d'asthme allergique à facteurs déclenchant multiples, il n'y avait aucune
158 rémission d'asthme à l'âge de 5 ans (Figure n°3)¹⁴. Ce phénotype d'asthme à facteurs
159 déclenchant multiples persistait avec un asthme modéré à sévère dans les 2 tiers des cas à
160 l'âge de 5 ans.

161

162 Chez le jeune enfant, la rhinite allergique est une maladie rare et sous diagnostiquée. Dans
163 une étude réalisée chez 127 nourrissons atteint d'asthme à début précoce et participant au
164 TAP, les déterminants de la rhinite allergique ont été recherchés en comparant un groupe de
165 jeunes enfants atteint d'asthme à début précoce associé à une rhinite allergique et un groupe
166 de jeunes enfants atteint d'asthme sans rhinite allergique. En analyse multi variée, les
167 déterminants de la rhinite allergique sont principalement la sensibilisation à l'arachide
168 oddratio de 6,75 (p= 0,02), l'allergie alimentaire oddratio 4,31 (p= 0,026), l'exposition aux
169 moisissures oddratio à 3,80 (p= 0,01) et l'histoire parentale de rhinite allergique oddratio 1,42

170 (p=0,46). Il y a donc une forte association entre la rhinite allergique et l'allergie alimentaire
171 notamment à l'arachide ce qui pose le problème d'un phénotype particulier associant
172 l'allergie alimentaire, la rhinite allergique et l'asthme à début précoce, à fort risque de
173 persistance au cours de l'enfance comme précédemment évoqué dans d'autres cohortes de
174 TAP.

175

176 *Les phénotypes des allergies alimentaires sévères*

177 *Le poids des comorbidités et du genre dans la sévérité de l'allergie à l'arachide : Cohorte*
178 *MIRABEL*

179 La cohorte MIRABEL est une cohorte majoritairement réalisée en France, de 704 sujets
180 allergique à l'arachide (principalement des enfants) ayant eu pour 247 d'entre eux un test de
181 provocation (TPO) à l'arachide. Des analyses statistiques non supervisées réalisées dans cette
182 population montrent 3 phénotypes indépendants : un premier phénotype avec une allergie
183 sévère à l'arachide comme en témoigne un très haut pourcentage de TPO positifs (92 %), avec
184 un seuil réactogène bas et peu de comorbidité allergiques (2% de syndrome dermo-
185 respiratoire, aucun cas d'asthme isolé, de dermatite atopique isolée ou d'allergie alimentaire
186 multiple); un deuxième phénotype avec des comorbidités allergiques multiples (100% de
187 syndrome dermo-respiratoire) et une allergie sévère à l'arachide avec la dose médiane
188 cumulée réactogène la plus basse par rapport aux 2 autres clusters (112mg d'équivalent
189 protéique d'arachide); enfin un 3^{ème} phénotype ayant une allergie légère avec un fort
190 pourcentage de sujets « sensibilisés », c'est-à-dire ne réagissant pas à une dose médiane
191 cumulée de 770mg de protéines d'arachide.

192 Par ailleurs une plus grande fréquence des deux phénotypes d'allergie à l'arachide sévère est
193 retrouvée dans cette étude chez les filles.

194 Cette étude renforce le rôle du poids des comorbidités (notamment l'association avec
195 l'asthme et la dermatite atopique) sur la sévérité de l'allergie alimentaire et souligne la
196 prédominance féminine de ces allergies sévères.

197

198 *Allergie alimentaire sévère et allergologie moléculaire, analyses en cluster*

199 Très récemment publiée dans *Allergy*¹⁵, une étude a été réalisée dans une large population de
200 patients souffrant d'allergie alimentaire en Italie. L'objectif était de corréler le profil des
201 sensibilisations moléculaires allergéniques par des analyses en cluster et les phénotypes
202 cliniques d'allergie alimentaire. Quatre-vingt-deux pour cent des sujets (94% si on comptait
203 les moins de 6 ans) avaient une LTP positive pour Pru p3 et 71 % pour Jug r3. Les
204 participants qui avaient plus de 5 LTP positives reportaient le plus haut risque de réaction
205 systémique. Seules Art v3 et Pla a3 (en rapport avec des LTP d'armoise et de pollens d'arbre
206 respectivement) étaient associés à des symptômes respiratoires. La co-sensibilisation à Parj2
207 (LTP de la pariétaire) et PR-10 ou profiline était associée à un moindre risque de réaction
208 allergique sévère. En conclusion, les auteurs soulignaient que le type de sensibilisation
209 allergénique aux LTP est important pour la présentation clinique et l'identification de facteurs
210 de risque de forme sévère.

211 Récemment, Martinez-Botas et al¹⁶. ont eu pour objectif de prédire l'efficacité d'une
212 immunothérapie orale (ITO) au lait par des biomarqueurs, en l'occurrence le profil de réponse
213 épitopique IgE et IgG4 induit par l'ITO. L'étude porte sur 25 enfants allergiques au lait
214 traités par ITO et 7 enfants allergiques au lait non traités par ITO (groupe contrôle). Le groupe
215 traité est divisé en 3 groupes à risque faible, modéré et élevé de risque de réactions
216 syndromiques au cours de l'ITO (plus de 7 réactions) et également en fonction du temps
217 nécessaire à terminer l'ITO (c'est-à-dire ingérer sans problème au moins 200 ml de lait). Les
218 sujets à haut risque ont un nombre statistiquement plus important d'IgE dirigés contre des

219 peptides de la caséine (et à moindre degré d'IgG4). L'analyse en cluster du groupe à risque
220 élevé identifie 13 régions de la caséine de la réponse IgE qui diffèrent significativement par
221 rapport aux autres groupes. Les analyses bioinformatiques permettent de sélectionner 2 séries
222 de 16 IgE dirigés contre des peptides de la caséine (avant le démarrage de l'ITO) qui
223 prédisent la tolérance ($R^2 = 0.858$) et l'efficacité ($R^2 = 0.732$), de l'ITO.

224

225 **Conclusions**

226 L'ensemble de ces résultats supportent l'hypothèse que l'expression clinique des allergies
227 alimentaires notamment en termes de sévérité des phénotypes et surtout des endotypes
228 (attachés à des biomarqueurs) est surtout représentée par la spécificité « moléculaire » des IgE
229 mais aussi leur multiplicité et leur précocité d'apparition au cours de l'enfance.

230

231 **Déclaration d'intérêts**

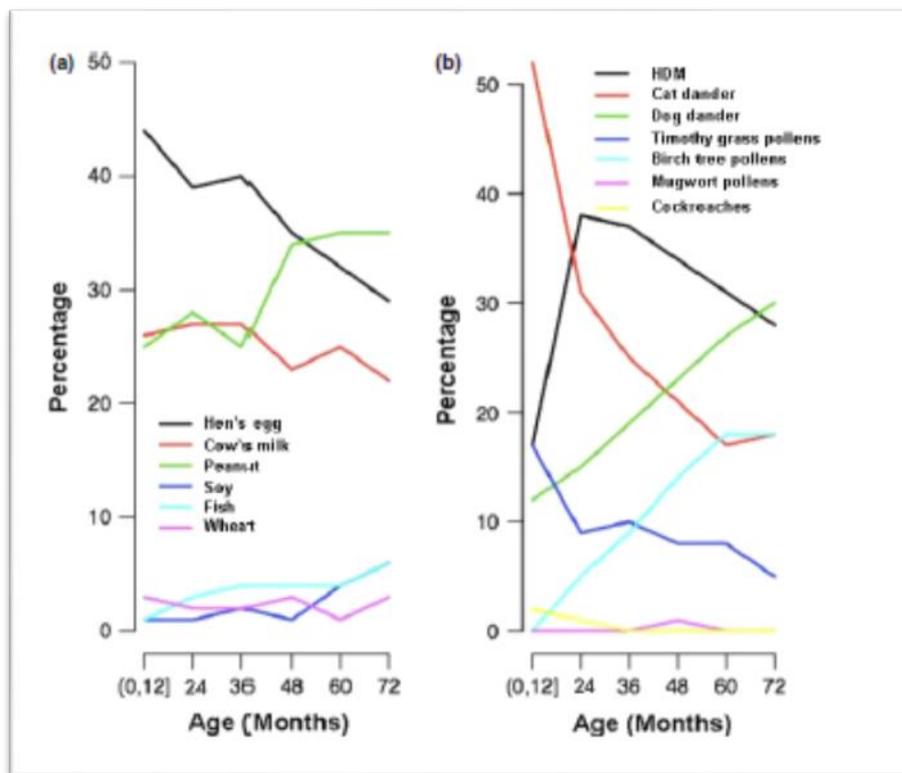
232 Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article

233

234

235

236

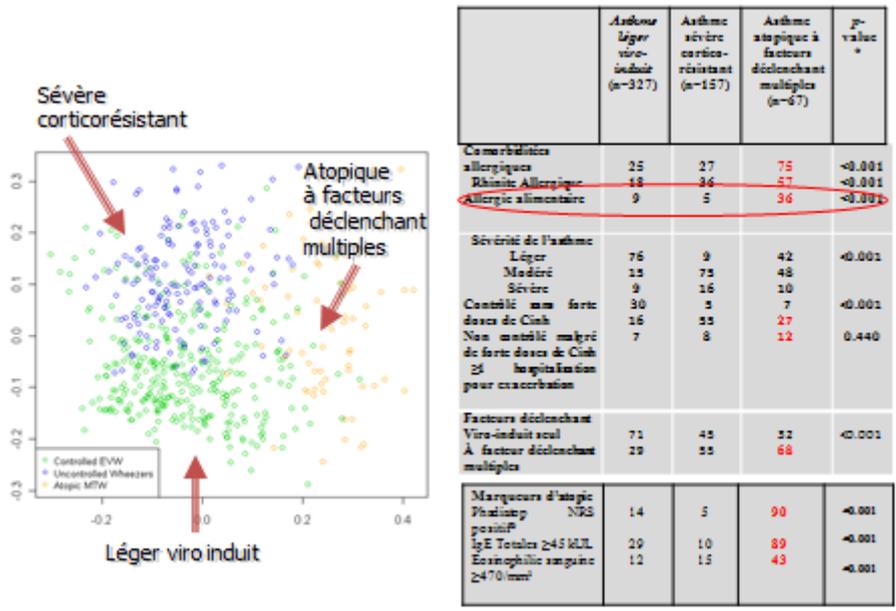


238

239 **Figure n° 1: évolution des sensibilisations allergéniques dans une cohorte de dermatite**
 240 **atopique à début précoce (selon la référence n°7)**

241

242



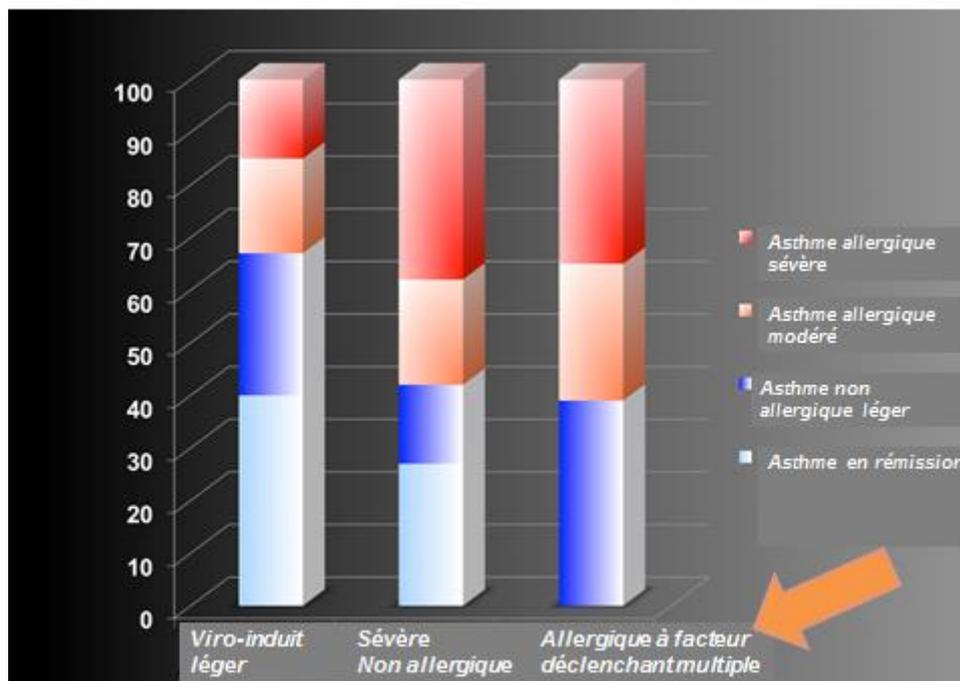
243

244 **Figure n° 2** Phénotypes d'asthme à début précoce du nourrisson selon référence n°13

245

246

247 1.



248 2.

249 3. **Figure n°3 Devenir de l'asthme précoce au cours de l'enfance selon la référence n° 14**

250

-
- ¹ Savage J, Johns CB. Food allergy: epidemiology and natural history. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(1):45-59.
- ² Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(5):977-983.
- ³ Cerecedo I, Zamora J, Shreffler WG, Lin J, Bardina L, Dieguez MC, Wang J, Muriel A, de la Hoz B, Sampson HA. Mapping of the IgE and IgG4 sequential epitopes of milk allergens with a peptide microarray-based immunoassay. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Sep;122(3):589-94.
- ⁴ Astier C, Morisset M, Roitel O, Codreanu F, Jacquenet S, Franck P, and al. Predictive value of skin prick tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 ;118(1):250-6.
- ⁵ Pastorello EA, Farioli L, Stafylaraki C, Scibilia J, Mirone C, and al. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis caused by a lipid transfer protein and not by ω -5 gliadin. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(4):386-7.
- ⁶ Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Lodge CJ, Koplin JJ, et al. Differential factors associated with challenge-proven food allergy phenotypes in a population cohort of infants: a latent class analysis. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(5):953-63.
- ⁷ Just J, Deslandes-Boutmy E, Amat F, Desseaux K, Nemni A, Bourrat E, et al. Natural history of allergic sensitization in infants with early-onset atopic dermatitis: results from ORCA Study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014 ;25(7):668-73.
- ⁸ Simpson A, Tan VYF, Winn J, Svensén M, Bishop CM, Heckerman DE, et al. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:1200-1206.
- ⁹ Lazic N, Roberts G, Custovic A, Belgrave D, Bishop CM, Winn J, et al. Multiple atopy phenotypes and their associations with asthma: similar findings from two birth cohorts. *Allergy.* 2013; 68: 764-70.
- ¹⁰ Havstad S, Johnson CC, Kim H, Levin AM, Zoratti EM, Joseph CL et al. Atopic phenotypes identified with latent class analyses at age 2 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(3):722-727.
- ¹¹ Amat F, Saint-Pierre P, Bourrat E, Nemni A, Couderc R, Boutmy-Deslandes E et al. Early-Onset Atopic Dermatitis in Children: Which Are the Phenotypes at Risk of Asthma? Results from the ORCA Cohort. *PLoS One.* 2015;10(6):1-14.

¹² Belgrave DC, Granell R, Simpson A, Guiver J, Bishop C, Buchan I, et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med.* 2014; 11(10): 1-14.

¹³ Just J, Gouvis-Echraghi R, Couderc R, Guillemot-Lambert N, Saint-Pierre P. Two novel severe wheezy young children phenotypes: boys atopic multiple-trigger and girls non-atopic uncontrolled wheeze. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 103-110.

¹⁴ Just J, Saint-Pierre P, Gouvis-Echraghi R, Boutin B, Panayotopoulos V, Chebahi N, et al. Wheeze phenotypes in young children have different courses during the preschool period. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013; 111: 256-261.

¹⁵ Scala E, Till SJ, Asero R, Abeni D, Guerra EC, Pirrotta L, Pet al. Lipid transfer protein sensitization: reactivity profiles and clinical risk assessment in an Italian cohort. *Allergy April* 2015

¹⁶ Martínez-Botas J, Rodríguez-Álvarez M, Cerecedo I, Vlaicu C, Diéguez MC, Gómez-Coronado D, et al. Identification of novel peptide biomarkers to predict safety and efficacy of cow's milk oral immunotherapy by peptide microarray. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(6):1071-84.