

IMMUNOTHERAPIE ALLERGENIQUE DANS LA RHINITE ALLERGIQUE

IMMUNOTHERAPY FOR ALLERGIC RHINITIS

MA. CHAABOUNI^{1,2,*}; I. KHARRAT^{1,2}; W. THABET^{1,2}; I. ACHOUR^{1,2}; M. MNEJJA^{1,2} ET I. CHARFEDDINE^{1,2}

1 : Service d'ORL et Chirurgie Cervico Faciale, CHU Habib Bourguiba. Sfax. Tunisie.

2 : Faculté de Médecine, Université de Sfax- Tunisie

E-mail de l'auteur correspondant : medamin_chaabouni@yahoo.fr

Résumé

L'immunothérapie allergénique (ITA) est le seul traitement étiologique des pathologies allergiques principalement la rhinite et l'asthme allergiques. Son principe est basé sur l'obtention d'une tolérance immunologique suite à l'administration des doses croissantes d'extraits allergéniques. Il existe 2 principaux types d'ITA : l'immunothérapie sous cutanée et l'immunothérapie sublinguale. Le protocole d'utilisation de l'ITA dépend de la voie d'administration, du caractère saisonnier ou per-annuel de la rhinite allergique et des recommandations du laboratoire. L'ITA est indiquée en cas de rhinite allergique modérée à sévère, intermittente ou persistante (saisonnière ou per-annuelle), non contrôlée par les traitements symptomatiques. Le praticien doit informer le patient concernant le principe de l'ITA, la durée, le protocole et surtout le coût et les éventuels effets secondaires dont le plus grave est le choc anaphylactique. L'efficacité de l'ITA est prouvée dans le traitement de la rhinite allergique. L'ITA présente aussi un effet préventif : prévention de l'apparition d'un asthme ou de nouvelles sensibilisations. Actuellement, l'immunothérapie sublinguale est largement favorisée par rapport à celle sous cutanée, vu une efficacité similaire, une utilisation plus facile avec un risque moindre de complications graves.

Mots - clés : Immunothérapie allergénique ; Rhinite allergique

Abstract

Allergen immunotherapy (AIT) is the only etiological treatment of allergic disorders particularly allergic rhinitis and asthma. Its principle is based on obtaining an immunologic tolerance following the administration of increasing quantities of allergenic extracts. There are 2 main types of AIT: subcutaneous immunotherapy and sublingual immunotherapy. The protocol for using AIT depends on the route of administration, the seasonal or perennial nature of allergic rhinitis and the laboratory recommendations. AIT is indicated for moderate to severe allergic rhinitis, intermittent or persistent (seasonal or perennial), not controlled by symptomatic treatments. The physician must inform the patient about the principle of AIT, the duration, the protocol and especially the cost and side effects, the most serious of which is anaphylactic reactions. The efficacy of AIT has been proven in the treatment of allergic rhinitis. AIT also has a preventive effect: prevention of the appearance of asthma or new sensibilizations. At present, sublingual immunotherapy is widely favoured over subcutaneous immunotherapy because of its similar efficacy, ease of use and a lower risk of serious complications.

Key-words : Allergic rhinitis ; Immunotherapy

ملخص

العلاج المناعي للحساسية هو العلاج الوحيد لأمراض الحساسية خاصة حساسية الأنف والربو. يعتمد مبدأه على الحصول على تحمل مناعي بعد إعطاء جرعات متزايدة من مستخلصات الحساسية. هناك نوعان رئيسيان من العلاج المناعي للحساسية: العلاج المناعي تحت الجلد والعلاج المناعي تحت اللسان. يعتمد بروتوكول استخدام العلاج المناعي للحساسية على طريقة أخذ الدواء، الطبيعة الموسمية أو السنوية لالتهاب الأنف التحسسي والتوصيات المختبرية. العلاج المناعي للحساسية يعطى في حالة التهاب الأنف التحسسي المعتدل إلى الشديد، متقطع أو مستمر (موسمي أو سنوي)، الذي لا يتم التحكم فيه عن طريق علاج الأعراض. يجب على الطبيب إبلاغ المريض بالمبدأ والمدة والبروتوكول وخاصة التكلفة والآثار الجانبية، وأخطرها الصدمة التأقية. فعالية العلاج المناعي للحساسية في علاج التهاب الأنف التحسسي أثبتت علمياً العلاج المناعي للحساسية له أيضاً تأثير وقائي: الوقاية من ظهور الربو أو حساسيات جديدة. في الوقت الحاضر يفضل استعمال العلاج المناعي تحت اللسان وذلك لنجاعته المساوية للحقن تحت الجلد، مع سهولة في الاستعمال ونسبة أقل من المضاعفات الخطرة.

الكلمات المفتاحية : العلاج المناعي ; التهاب الأنف التحسسي .

1. INTRODUCTION

L'immunothérapie allergénique (ITA) ou immunothérapie spécifique ou désensibilisation ou vaccination allergénique constitue le seul traitement étiologique des pathologies allergiques, en dehors de l'éviction parfois difficile des allergènes. Sa première description a été faite par Noon et Freeman en 1911 [1] et depuis, plusieurs travaux ont été consacrés à développer cette approche thérapeutique et à prouver son efficacité. Ses principales indications sont la rhinite et l'asthme allergiques. Malgré ses bienfaits, elle reste peu exploitée par les ORL.

Dans cette mise au point, nous allons décrire le principe de l'ITA, ses mécanismes, ses indications et ses contre-indications, ses modalités d'utilisation, son efficacité et ses effets indésirables.

2. PRINCIPE DE L'ITA

L'ITA consiste en l'administration régulière de doses progressivement croissantes d'extraits allergéniques permettant d'obtenir un état de tolérance immunologique vis-à-vis de l'allergène. Son objectif est l'atténuation voire la disparition des symptômes liés à l'exposition à l'allergène.

Mécanismes immunologiques de l'ITA

Suite à une première exposition à un allergène, le système immunitaire intervient par une réponse humorale (IgE) et une réponse cellulaire type Th2 qui est orientée par la susceptibilité immunitaire atopique de l'hôte et le type de liaison antigène-cellule présentatrice d'antigène (CPA). En effet, les cytokines pro-Th2 (IL-4, IL-5, IL-9 et IL-13) libérées favorisent la production d'IgE par les lymphocytes B [2]. Lors des expositions ultérieures à l'allergène, la fixation des complexes immuns IgE-antigène sur les mastocytes déclenche leur dégranulation qui est à l'origine de la réaction inflammatoire muqueuse et du recrutement d'autres cellules effectrices (polynucléaires éosinophiles, basophiles) [2].

Les modifications immunologiques induites par l'ITA restent non encore complètement élucidées. Le mode d'action de l'ITA se base sur une désensibilisation précoce des mastocytes et des polynucléaires basophiles à travers l'augmentation de l'expression du récepteur HR2 à l'histamine qui exerce un effet inhibiteur sur ces types de cellules [3]. De plus, elle induit une modification du profil immunitaire du patient en entraînant une production des lymphocytes Th1.

(réponse cellulaire type Th1) et des lymphocytes T régulateur (Treg) qui libèrent des cytokines inhibitrices : IL-10 et TGF β . Ces dernières réduisent le taux d'IgE et inhibent la dégranulation et le recrutement des cellules effectrices. L'IL-10, TGF β ainsi que INF γ (produit par les lymphocytes Th1) stimulent la synthèse des IgG4 qui possèdent un pouvoir immunomodulateur : ce sont des anticorps bloquants qui inhibent la libération des médiateurs de l'inflammation, la présentation de l'allergène facilitée par les IgE aux lymphocytes T et la stimulation de la production d'IgE par les lymphocytes T mémoire au cours de l'exposition aux allergènes [2, 4, 5].

3. MODALITES D'UTILISATION

Selon le mode d'administration, il existe 2 principaux types d'ITA : l'immunothérapie sous cutanée (ITSC) et l'immunothérapie sublinguale (ITSL).

Les allergènes disponibles pour réaliser l'ITA sont : les acariens, les pollens de graminées, d'arbres, d'herbacées, les phanères d'animaux, les moisissures et certains insectes [2].

Le protocole d'utilisation de l'ITA dépend de la voie d'administration, du caractère saisonnier ou per-annuel de la RA et des recommandations du laboratoire [2].

La plupart des auteurs admettent un âge minimal de 5 ans pour l'instauration d'une ITA à visée respiratoire, l'identification des signes précoces d'une réaction anaphylactique étant difficile avant cet âge [2]. La posologie ne varie pas en fonction de l'âge, mais elle doit être adaptée en fonction de la réactivité propre à chaque individu. Le traitement symptomatique de la RA doit être poursuivi pendant la période d'initiale du traitement par l'ITA.

Le traitement est individualisé et se déroule en deux temps :

- un traitement d'initiation à doses progressives,
 - suivi d'un traitement d'entretien à dose constante.
- En fonction des allergènes, le traitement par ITA sera principalement saisonnier (ex : pollens cyprès, bouleau, graminées, ambrosie) ou perannuel (ex : acariens, chat, alternaria...).

Pour ITSC, l'injection se fait au cabinet médical qui doit être équipé de tout ce qui est nécessaire pour intervenir en cas d'éventuel choc anaphylactique (Adrénaline injectable, Corticoïdes injectables, Cathéters pour abord veineux périphérique, Soluté de remplissage, Matériel pour oxygénothérapie).

Le patient doit rester sous surveillance active au cabinet médical pendant au moins 30 minutes après l'injection, du fait du risque de réactions systémiques sévères qui surviennent dans 70 % des cas dans les 30 minutes qui suivent l'injection [2].

Le protocole d'ITSC débute par une phase d'initiation de 3 à 4 mois pendant laquelle les injections sont répétées de façon hebdomadaire avec augmentation progressive de la dose de l'allergène jusqu'à une dose d'entretien de 10 IR. A la phase d'entretien, le rythme d'injection devient chaque 4 à 6 semaines jusqu'à la fin de première année. Après une année de traitement une évaluation de l'efficacité du traitement sera faite et conditionne la poursuite du traitement sur une période de 3 ans à 5 ans [2,6,7].

En cas de RA saisonnière, les doses doivent être diminuées de moitié pendant la saison pollinique à cause du risque accru de réactions systémiques [6]. Pour l'ITSL, il existe 2 formes galéniques : gouttes et comprimés. Le traitement est confié au patient ainsi qu'un schéma thérapeutique et la prise se fait à domicile. Les gouttes doivent être conservées sous la langue pendant 2 à 3 minutes avant d'être avalées ou crachées [2]. Pendant la phase d'initiation, la dose est progressivement augmentée de façon quotidienne pour obtenir une dose d'entretien en une dizaine de jours et ensuite le traitement reste quotidien au cours de la phase d'entretien [7]. La dose d'entretien sera la dose maximale tolérée (l'objectif étant 3 à 4 pressions du flacon d'entretien de 300IR de STALORAL®). Elle est cherchée et adaptée en fonction de la réactivité du patient.

Dans la RA saisonnière, l'ITSL en gouttes ou en comprimés est souvent utilisée en régime pré- et co-saisonnier, avec arrêt du traitement à la fin de la saison pollinique et reprise l'année suivante en pré-saisonnier [7-11]. Le début précoce du régime pré-saisonnier, 3 à 4 mois avant la saison pollinique, augmente l'efficacité de l'ITSL [12].

En pratique :

- L'Évaluation de l'efficacité de l'ITA se fait par la réduction des symptômes allergiques, l'amélioration de la qualité de vie et la réduction du recours aux traitements symptomatiques. (Les scores symptômes, recours aux médicaments et qualité de vie)
- Il faut une réduction des scores symptômes et du recours aux médicaments d'au moins 50% avec amélioration de la qualité de vie. En l'absence de ces critères, un arrêt de l'ITA se fait au bout d'une année pour les allergies per

annuelles et après la première saison pollinique pour les allergies saisonnières [13].

- Pour garantir l'efficacité de l'ITA, l'observance doit être optimale avec un suivi régulier des patients en évaluant la symptomatologie allergique mais aussi les effets indésirables pouvant être secondaires à l'administration du traitement.
- Il est généralement admis qu'il faut poursuivre le traitement pendant 3 saisons consécutives ou pendant 3 ans dans les protocoles per annuels [7].

La figure 1 résume les schémas d'administration de l'ITA dans la RA saisonnière en fonction de la voie utilisée [2].

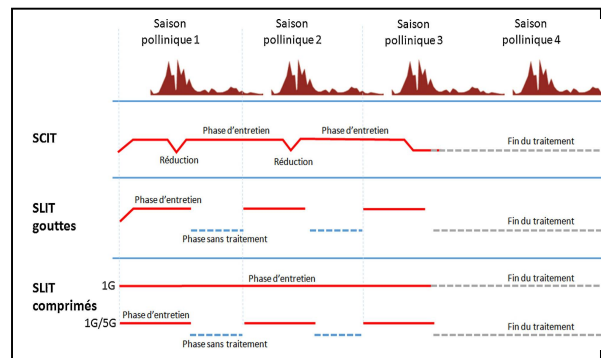


Figure 1 : Schémas d'administration de l'ITA dans la RA saisonnière (pollinique) selon la voie utilisée [2]. 1G : préparation avec un seul pollen de graminées ; 5G : préparation avec 5 pollens de graminées. SCIT : Immuno thérapie sous cutanée, SLIT : Immuno thérapie sublinguale, ITA : immuno thérapie allergénique, RA : rhinite allergique.

Le choix entre les 2 voies d'administration dépend essentiellement de la disponibilité du produit, du coût, des caractéristiques du malade et des préférences du médecin et du patient. Dans une étude prospective faite en 2014 sur l'ITA dans 3 pays de Maghreb, les médecins ont privilégié la voie sous-cutanée (82 % des cas). La voie sublinguale était peu utilisée à cause de son coût (Tunisie et Maroc) ou de sa non disponibilité (Algérie) [14].

D'autres voies d'administration ont été développées dont certaines ont été pratiquement abandonnées soit à cause de leur mal tolérance (voie nasale et bronchique) soit à cause de leur non efficacité (voie orale). Les voies épicutanée (patch) et intralympatique sont en cours d'exploration [7].

Quelques situations particulières doivent amener à interrompre momentanément l'ITA : l'asthme non stabilisé ou toute autre pathologie allergique non stabilisée (Aggravation de la rhinite, Urticaire géante, Etat fébrile aigu). Spécifiquement pour l'ITSL, il faut contre indiquer temporairement la prise du traitement en cas de plaie buccale aiguë, extraction, avulsion dentaire, soins dentaires, gingivite avec saignements. Une reprise du traitement à doses habituelles sera faite si l'arrêt n'a pas dépassé sept jours.

4. INDICATIONS

En matière de rhinite allergique (RA), l'ITA est indiquée en cas de RA modérée à sévère, intermittente ou persistance (saisonnière ou permanente), non contrôlée par les traitements symptomatiques [15,16].

La prescription d'une ITA nécessite préalablement l'identification des allergènes par les tests cutanés allergologiques (prick tests) et/ou les IgE spécifiques,

ainsi que la concordance entre les manifestations cliniques et les résultats de ces tests (Unité lieu-temps) [13].

Même si l'indication est là, le praticien doit bien sélectionner les patients : le malade doit être coopératif et adhérent au traitement, écartant ainsi tout patient pouvant être mal observant comme les déficients mentaux et les schizophréniques. Après avoir posé l'indication, le malade sera bien informé sur le principe de l'ITA, la durée, le protocole et surtout les éventuels effets secondaires et le coût.

5. CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications à l'ITA selon l'EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), sont résumées dans le tableau I [17]. Les contre-indications spécifiques de la voie sublinguale sont les lésions persistantes de la muqueuse buccale : aphtose chronique, lichen érosif, parodontopathies persistantes [13].

Tableau I : Contre-indications à l'immunothérapie allergénique [17]

Conditions cliniques	ITSC	ITSL
Asthme (partiellement contrôlé)	R	R
Asthme (non contrôlé)	A	A
Maladies auto-immunes en rémission	R	R
Maladies auto-immunes actives (ne répondant pas aux traitements)	A	A
Tumeurs malignes	A	A
β-bloquants	R	R
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)	Non	Non
Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)	Non	Non
Maladies cardiovasculaires	R	R
Grossesse (initiation d'une ITA)	A	A
Grossesse (poursuite d'une ITA)	Non	Non
Enfants (< 2 ans)	A	A
Enfants (2–5 ans)	R	R
Tout autre groupe d'âge	Non	Non
VIH (stades A, B ; CD4+ > 200/ μL)	R	R
Sida	A	A
Maladies psychiatriques	R	R
Infections chroniques	R	R
Immunodépressions	R	R
Utilisation d'immunosuppresseurs	R	R

ITSC : Immunothérapie sous cutanée, ITSL : Immunothérapie sublinguale, A : contre-indication absolue, R : contre-indication relative, Non : pas de contre-indication

6. EFFICACITE

L'ITA est une option thérapeutique dont l'efficacité est prouvée dans le traitement de la RA [15]. Plusieurs études randomisées en double aveugle contre placebo et méta-analyses (y compris des revues Cochrane) ont été publiées sur l'ITA. Les critères d'efficacité adoptés par la plupart des études sont l'amélioration des symptômes allergiques et du retentissement sur la qualité de vie ainsi que la diminution du recours au traitement symptomatique.

Les allergènes utilisés dans les essais rapportés dans ces différentes méta-analyses étaient des acariens, phanères, moisissures, latex, mélanges d'allergènes, pollens de graminées, ambroisie, cynodon, cyprès, cèdre du japon, bouleau, mélanges de fagales, genévrier de Ashe [18].

Les études rassemblées dans ces méta-analyses ont utilisé des allergènes de producteurs différents, administrés à des posologies variables et évalués selon des protocoles variables [18].

Malgré cette hétérogénéité, les résultats témoignent globalement de l'efficacité de l'ITA administrée par voie sublinguale ou sous-cutanée, dans la rhinite et dans l'asthme allergique [18].

Cette efficacité de l'ITA avait concerné plusieurs plans :

- Efficacité de l'ITA versus placebo [19-21].
- Pas de différence d'efficacité entre l'ITSC et l'ITSL [22-25].
- Efficacité chez l'enfant et l'adulte (SCIT, SLIT)
- Efficacité pour les allergènes Per annuels [26,27], et saisonniers (pollens graminées, herbacées, arbres)
- Efficacité des gouttes et comprimés
- Dans la majorité des cas, l'amélioration est notée au cours de la première année du traitement [28].
- Efficacité maintenue à l'arrêt de l'ITA : effet persiste pendant au moins 3 ans et peut aller jusqu'à 12 ans [5, 20, 29].
- Sur le plan financier, certaines études comparant le rapport coût-efficacité, ont démontré que l'ITA pourrait être associée à des économies de coûts de près de 80 % et ce 3 ans après l'arrêt du traitement [30].

Dans l'étude de Cheryl S. sur les coûts des soins de santé, l'ITA a permis une réduction significative du coût total de la santé durant les 18 mois de suivi

chez 38% des sujets rhinitiques traités par ITA par rapport aux sujets témoins [31].

7. EFFET PREVENTIF DE L'ITA

En plus du traitement des symptômes d'allergie, L'ITA semble différer ou empêcher la progression de la rhinite allergique vers l'asthme [14]. Ce risque étant multiplié par 3 chez les enfants rhinitiques par rapport à ceux indemnes [32].

Certaines études ont évalué l'effet préventif de l'ITA sur l'apparition de l'asthme et ont démontré une diminution significative de l'apparition d'une symptomatologie asthmatique chez des patients ne présentant pas une atteinte bronchique allergique initiale [33-36].

Un autre effet intéressant de l'ITA c'est la prévention du développement de nouvelles sensibilisations chez des patients monosensibilisés [36-39].

8. EFFETS SECONDAIRES

L'ITA est généralement bien tolérée lorsqu'elle est utilisée chez des patients bien sélectionnés [4]. Le risque majeur de l'ITA est les réactions systémiques sévères à type de choc anaphylactique.

Pour l'ITSC, les principaux facteurs de risque d'apparition des effets secondaires sont : l'asthme (surtout s'il est sévère ou mal contrôlé), l'allergie sévère, pendant la saison pollinique, un rythme plus accéléré d'administration des doses, pendant la phase d'initiation de l'ITA et l'injection d'une dose d'allergène importante [40].

Les réactions systémiques (urticaire, œdème de Quincke, crise d'asthme ou rhinite ...) se voient dans 1 à 4 % des cas [41]. Le choc anaphylactique a été observé dans 3,5 % des cas selon la revue Cochrane 2007 [19]. Les réactions locales à type d'œdème, de rougeur ou de nodule sous cutané, sont plus fréquentes (26 à 86 % des injections) [42].

L'ITSL est mieux tolérée que l'ITSC [43]. Les réactions systémiques sévères anaphylactiques ont été observées dans 0.2 % des cas selon une revue de la littérature faite par Calderón et al en 2012 alors que 40 à 75 % des patients ont présenté des réactions muqueuses orales [43]. Ces réactions correspondent essentiellement à un prurit buccal, irritation pharyngée et œdème bucco-labial. Les infections et les lésions buccales (ulcération, gingivite ...) favorisent la survenue des réactions locales et même systémiques [43].

Pour cette raison, l'administration du traitement

sera idéalement évitée en cas de présences de telles lésions [4].

En cas de réactions systémiques, la dose doit être réduite et même l'ITA sera arrêtée surtout en cas de répétition des effets systémiques [6, 41, 44].

Bien que la plupart des effets secondaires soient bien tolérés, l'information du patient est obligatoire.

9. CONCLUSION

Depuis l'avènement de l'ITA, l'histoire de la RA a reconnu un changement radical tant sur le plan thérapeutique que préventif (prévention de l'apparition d'un asthme ou de nouvelles sensibilisations). Son efficacité a été confirmée par plusieurs études amenant les sociétés savantes à la retenir dans l'arsenal thérapeutique de la RA. La voie sublinguale a facilité les modalités d'utilisation de l'ITA surtout chez l'enfant, dont l'efficacité est comparable à la voie sous-cutanée avec le moindre d'effets secondaires. En respectant les contre-indications et le protocole d'administration, l'ITA reste bien tolérée. Le coût élevé non remboursé par la CNAM, rend l'ITA insuffisamment exploitée par les praticiens dans notre pays. La durée longue du traitement est parmi les principaux facteurs de mal observance. Des progrès sont à attendre surtout en matière de caractérisation et production des allergènes (allergènes recombinants).

REFERENCES

[1] Didier A, Têtu L, Prévot G. Quelles avancées en immunothérapie spécifique des maladies allergiques ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2008 ; 48 : S45-S50

[2] Mortuaire G, Michel J, Papon J-F, Malard O, Ebbo D, Crampette L, et al. L'immunothérapie antiallergénique dans la rhinite allergique. *Ann françaises d'Oto-rhino-laryngologie Pathol Cervico-faciale*. 2017;134(4):247-253

[3] Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133(3): 621-631.

[4] Moote W, Kim H and Ellis AK. Allergen specific immunotherapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018; 14(Suppl 2): 53

[5] Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Mise à jour sur l'immunothérapie allergénique : Rapport de Consensus PRACTALL de l'AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology) et de l'EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). *Rev Fr Allergol*. 2014;54(2):66-77

[6] Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 ;127 :1-55.

[7] Mailhol C, Didier A. Immunothérapie allergénique dans le traitement de l'allergie aux pollens. *Rev Mal Respir*. 2013 ; 30, 142-151.

[8] Lombardi C, Incorvaia C, Braga M, et al. Administration regimens for sub-lingual immunotherapy to pollen allergens: what do we know? *Allergy*. 2009; 64:849-854.

[9] Senna GE, Calderon M, Milani M. Allergy immunotherapy tablet: Grazax® for the treatment of grass pollen allergy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011; 7:21-27.

[10] Nelson H, Lehmann L, Blaiss MS. Treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis with a once-daily SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *Curr Med Res Opin*. 2012; 28:1043-1051.

[11] Didier A, Wahn U, Horak F, et al. Five-grass-pollen sublingual immunotherapy tablet for the treatment of grass-pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis: 5 years of experience. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014; 10:1309-1324.

[12] Calderon MA, Birk AO, Andersen JS, et al. Prolonged preseasonal treatment phase with Grazax sublingual immunotherapy increases clinical efficacy. *Allergy*. 2007; 62:958-961.

[13] Charfi MR, Rekik K. La société tunisienne des maladies respiratoires et d'allergologie. Référentiel sur l'immunothérapie allergénique. 2014.

[14] El Fassy Fihry MT, El Gueddari Y, Jniene A, Douagui H, Beji M. Étude de la décision d'immunothérapie spécifique dans 3 pays du Maghreb pour des patients atteints de rhinite et/ou asthme avec sensibilisation allergique. *Rev Fr Allergol*. 2014;54(8):570-574.

[15] Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126:466-476.

[16] Bousquet J, Pfaar O, Togias A, Schünemann HJ, Anstotegui I, Papadopoulos NG, et al. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy*. 2019;74(11):2087-2102.

[17] Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015; 70:897-909.

[18] Haute Autorité de Santé. Allergènes préparés spécialement pour un individu (APSI). Paris : HAS ; 2018.

[19] Calderon MA, Alves B, Jacobson M, et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD001936.

[20] Devillier P, Dreyfus JF, Demoly P, Calderon MA. A meta-analysis of sub-lingual allergen immunotherapy and pharmacotherapy in pollen-induced seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *BMC Med*. 2014; 12:71.

[21] Radulovic S, Wilson D, Calderon M, et al. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy*. 2011; 66:740-752.

[22] Mungan D, Misirligil Z, Gürbüz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma – a placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999 ;82 :485-490.

[23] Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, et al. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy*. 2004; 59:45-53.

[24] Mauro M, Russello M, Incorvaia C, et al. Comparison of efficacy, safety and immunologic effects of subcutaneous and sublingual immunotherapy in birch pollinosis: a randomized study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2007; 39:119-122.

- [25] Dretzke J, Meadows A, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131:1361–1366.
- [26] Nelson HS. Immunotherapy for house-dust mite allergy. *Allergy Asthma Proc.* 2018 ;39(4):264-272
- [27] Li Y, Yu S, Tang R, Zhao Z and Sun J. Sublingual Immunotherapy Tablets Relieve Symptoms in Adults with Allergic Rhinitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Chin Med J (Engl).* 2018; 131(21): 2583–2588.
- [28] Matricardi PM a et al. Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: a comparison based on meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128:791-799.
- [29] Karakoc-Aydiner E, Eifan AO, Baris S, et al. Long-term effect of sublingual and subcutaneous immunotherapy in dust mite-allergic children with asthma/rhinitis: a 3-year prospective randomized controlled trial. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015; 25:334–342.
- [30] Hankin CS et al. Allergy immunotherapy: reduced healthcare costs in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131(4):1084-1091
- [31] Cheryl S et al. Allergy immunotherapy: Reduced health care costs in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131:1084-1091.
- [32] Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, Matheson MC, Jenkins MA, Wharton CL, Johns DP, Abramson MJ, Hopper JL, Dharmage SC. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: A longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(4):863-869.
- [33] Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109:251–256.
- [34] Jacobsen L, Petersen BN, Wihl JA, Lowenstein H, Ipsen H. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. Results from long-term (6 year) followup. *Allergy.* 1997; 52:914-20. 5.
- [35] Nieto A, Wahn U, Bufe A, Eigenmann P, Halken S, Hedlin G, Høst A, Hourihane J, Just J, Lack G, et al. Allergy and asthma prevention 2014. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(6):516-533.
- [36] Kristiansen M, Dhimi S, Netuveli G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28:18–29.
- [37] Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IFM, et al. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy.* 2006; 61:198–201.
- [38] Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, et al. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007; 17: 85–91.
- [39] Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101:206–211.
- [40] Windom HH, Lockey RF. An update on the safety of specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008; 8:571–576.
- [41] Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. *Immunotherapy Manual.* 2016.
- [42] Petalas K, Durham SR. Allergen immunotherapy for allergic rhinitis. *Rhinology.* 2013; 51:99–110.
- [43] Calderón MA, Simons FER, Malling H-J, et al. Sublingual allergen immuno-therapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy.* 2012; 67:302–311.
- [44] Frew AJ. Allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2): S306–13.