



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recommandations

Recommandations pour la prescription de l'immunothérapie allergénique et le suivi du patient – Questions développées et revue de la littérature

Guidelines for the prescription of allergen immunotherapy and patient follow-up – Clinical questions and revision of the literature

D. Caimmi^{a,b,*}, P. Demoly^{a,b}, avec le groupe APSI et le comité de rédacteurs et de relecteurs des recommandations françaises pour l'ITA respiratoire

^a Department of pulmonology, division of allergy, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, university hospital of Montpellier, université Montpellier, Montpellier, France

^b UMR-S 1136 Inserm-Sorbonne université, équipe EPAR - IPLESP, Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 9 septembre 2020

Accepté le 15 septembre 2020

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

APSI

Asthme allergique

Conjonctivite allergique

Immunothérapie allergénique

Recommandations

Rhinite allergique

SARS-CoV-2

Société française d'allergologie

RÉSUMÉ

L'immunothérapie allergénique (ITA) aux allergènes respiratoires est à ce jour le seul traitement curatif des allergies. Nous avons précédemment publié la liste des recommandations pour la pratique clinique (RPC) nationales pour la prescription de l'ITA et le suivi du patient. Pour la réalisation de ce travail, un groupe de plus de 50 allergologues français a rédigé un texte exhaustif basé sur 50 questions cliniques pratiques pour les prescripteurs d'ITA. Ces questions ont été classées en 7 groupes, pour focaliser l'attention sur le choix du patient, les indications et modalités de prescription d'une ITA, les schémas thérapeutiques, les voies d'administration de l'ITA, son efficacité et sécurité, le choix de l'allergène, le suivi du patient et sur d'autres aspects pratiques sur lesquels les allergologues peuvent s'interroger lors de la prescription d'un tel traitement. Les réponses aux 50 questions sont basées sur les résultats des études publiées dans la littérature, et, en cas d'impossibilité à repérer des données solides, sur l'avis des experts. Le but principal de ce travail est de donner aux prescripteurs un tableau clair des données les plus récentes et de les guider dans le choix du traitement optimal pour leur patients allergiques, en tenant compte de l'utilité pratique des questions, qui incluent aussi un regard sur le contexte clinique actuel de pandémie à SARS-CoV-2.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Allergen immunotherapy (AIT) for respiratory allergens is the only curative treatment for allergies. We previously published the list of the French National Clinical Practice Guidelines for AIT prescription and patient's monitoring. To carry out this work, a group of more than 50 French allergists wrote an exhaustive text answering 50 clinical questions that meet the specific needs of AIT prescribers. These questions have been classified into 7 groups, to focus on patient's choice, the indications and modalities of AIT prescription, treatment regimens, the routes of administration of AIT, its efficacy and safety, the choice of the allergen, patients' follow-up and on other practical aspects that allergists may wonder about when prescribing such treatment. Answers to the 50 questions are based on the results of studies published in the literature, and, if hard data could not be found, on experts' advice. The main goal of this work is to provide prescribers a clear picture of the most recent data and to guide them in choosing the optimal treatment for their allergic patients, taking into account the practical questions, which also include a look to the current clinical context, due to the SARS-CoV-2 pandemic.

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords:

NPP

Allergic asthma

Allergic conjunctivitis

Allergen immunotherapy

Recommendations

Allergic rhinitis

SARS-CoV-2

French Allergy Society

* Auteur correspondant. Unité d'exploration des allergies, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHU de Montpellier, 371, avenue du Doyen Gaston-Giraud, 34090 Montpellier, France.

Adresse e-mail : davide.caimmi@gmail.com (D. Caimmi).

<https://doi.org/10.1016/j.reval.2020.09.018>

1877-0320/© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mandaté par le Conseil national professionnel d'allergologie et sous couvert de la Société française d'allergologie, le groupe APSI publie les recommandations pour la pratique clinique (RPC) pour la prescription et le suivi des patients souffrant d'allergies respiratoires traitées par immunothérapie allergénique (ITA). Basées sur les synthèses publiées des études disponibles, des nouvelles données et recommandations internationales publiées par les différentes sociétés savantes et sur l'expérience collective de la communauté allergologique française, les RPC sont structurées sur la base de 50 questions validées par le groupe de pilotage. Nous reportons ici la liste des questions et leurs réponses. Les objectifs détaillés et la méthodologie des RPC ont été publiés précédemment.

1. A - Choix du patient (distinguer les sources d'allergènes)

1.1. (Question 1) Quelles indications à l'ITA dans la rhinite allergique isolée (sans asthme) ?

La rhinite allergique (RA) peut être responsable dans les formes les plus sévères et/ou les plus prolongées (classification ARIA) d'altération de la qualité de vie avec troubles du sommeil, syndrome d'apnée obstructive du sommeil, asthénie, diminution des performances au travail ou à l'apprentissage scolaire, diminution de la vigilance au volant, recours fréquent à la corticothérapie orale [1,2] et perturbations de la croissance cranio-faciale [3,4]. En outre, il a été démontré que la RA augmente le risque de développer un asthme [1].

L'ITA est efficace pour améliorer les scores de symptômes ou la diminution de consommation de médicaments symptomatiques [4-8] et peut être proposée en deuxième intention après les médicaments à visée symptomatique, notamment les antihistaminiques de deuxième génération et les corticoides nasaux, particulièrement lorsque ceux-ci sont peu ou pas efficaces ou responsables d'effets indésirables. Chez certains patients dont les symptômes sont sévères et qui refusent le traitement pharmacologique et souhaitent s'engager sur un traitement modifiant l'histoire naturelle de la maladie, l'ITA peut être prescrite en première intention.

L'ITA poursuivie pendant au moins 3 ans confère une protection efficace au moins deux ans après son arrêt, et a un effet probable sur la prévention de l'apparition de l'asthme [9].

Le niveau de preuve (études et expérience clinique) à court et à long termes est variable selon les produits et sources d'allergènes.

1.1.1. Rhinite allergique liée aux acariens de la poussière de maison

Les indications de l'ITA dans la RA isolée aux acariens sont conditionnées à la preuve d'une corrélation entre les symptômes (rhinite perannuelle, se renforçant à l'automne et plus ou moins au printemps) et des tests allergologiques positifs et pertinents (prick-tests, IgE spécifiques de source allergénique et/ou IgE spécifiques d'allergènes recombinants d'acariens) [10].

L'ITA est indiquée dans la RA perannuelle, puisqu'elle réduit de façon significative les symptômes et le besoin en médicaments [7,8].

La prescription concerne les sujets atteints de RA sévères, mal contrôlés par les mesures d'éviction (celles-ci ne pouvant être en réalité qu'incomplètes pour les acariens), ou lorsque les médicaments habituellement proposés provoquent des effets indésirables importants ou ne sont pas acceptés [8,11,12].

La prescription d'une ITA aux acariens aura également pour but de prévenir l'apparition d'un asthme [9].

1.1.2. Rhinite allergique liée aux pollens

Les indications de l'ITA dans la RA pollinique sont conditionnées à la preuve d'une corrélation entre les symptômes (rhinite saisonnière, survenant plusieurs années de suite à une même période de

l'année, corrélée au calendrier pollinique de la région) et des tests allergologiques positifs et pertinents pour le ou les pollens en cause (prick-tests, IgE spécifiques de source allergénique et/ou IgE spécifiques d'allergènes recombinants) [10]. L'éviction allergénique est très limitée s'agissant des pollens. La prescription concerne les sujets atteints de RA sévères, ou lorsque les traitements habituellement proposés provoquent des effets indésirables importants ou ne sont pas acceptés [8].

L'ITA vis-à-vis des graminées est un traitement plus efficace que les antihistaminiques et au moins aussi efficace que les corticoides locaux, comme démontré dans une étude avec les comprimés sublinguaux [13].

L'ITA est spécialement indiquée dans le cadre de la RA aux pollens de graminées, de bouleau, de cyprès, d'olivier ou de frêne et de pariétaire. Dans certaines régions, l'ITA pourra être indiquée pour les pollens de plantain, d'armoise ou d'ambrosie. Le niveau de preuve est variable et par ordre décroissant graminées, ambrosie, bétulacées, puis tous les autres. L'ITA à des pollens plus rarement en cause est soumise à la production d'extraits allergéniques à visée thérapeutique de ces pollens par les laboratoires, les études d'efficacité pour ces pollens plus rares n'étant guère envisageables. Cet aspect ne doit pas être négligé à l'avenir afin d'éviter une perte de chance pour les patients allergiques à ces pollens moins courants.

La prescription d'une ITA aux pollens aura également pour but de prévenir l'apparition d'un asthme [9].

1.1.3. Rhinite allergique liée aux phanères d'animaux

Pour le chat avec lequel il existe quelques études et dont l'expérience clinique est la plus forte, l'ITA est indiquée uniquement dans des cas extrêmes où l'éviction est impossible pour des raisons professionnelles, cas d'un enfant étant obligatoirement gardé par une personne refusant de se séparer de l'animal, ou lorsque l'éviction ne règle pas le problème (bronchospasmes ponctuels imprévisibles, ou allergie par procréation). L'indication doit toujours être réévaluée à un an de traitement [14], comme pour tout type d'ITA.

Pour le chien, l'ITA n'a pas fait la preuve de son efficacité et l'éviction de l'animal est la règle. Les quelques études proposées ne sont pas suffisantes pour garantir le contrôle des symptômes.

Pour le cheval, la remise en disponibilité d'allergènes pour l'ITA est souhaitable pour des cas particuliers (allergie professionnelle).

1.1.4. Rhinite allergique liée aux moisissures

Seule l'ITA à la moisissure *Alternaria* est à disposition. Les indications de l'ITA dans la RA isolée à *Alternaria* sont conditionnées à la preuve d'une corrélation entre les symptômes (rhinite saisonnière de printemps et surtout fin d'été), et des tests allergologiques positifs et pertinents (prick-tests, IgE spécifiques de source allergénique et/ou IgE spécifiques d'allergènes recombinants). La prescription concerne les sujets atteints de RA sévères, ou lorsque les traitements habituellement proposés provoquent des effets indésirables importants ou ne sont pas acceptés. La prescription d'une ITA à la moisissure *Alternaria* aura également pour but de prévenir l'apparition d'un asthme [10].

1.2. (Question 2) Quelles indications à l'ITA dans l'asthme allergique ?

L'immunothérapie allergénique (ITA) ne doit être envisagée que pour le traitement des patients asthmatiques dont les symptômes sont clairement liés à un allergène pertinent [15]. C'est-à-dire en cas de symptômes typiques d'asthme (respiration sifflante, toux, dyspnée, oppression thoracique avec des signes de réversibilité) induits lors de l'exposition à un allergène avec la preuve d'une

sensibilisation immunologique à cet allergène et le plus souvent la présence d'une RA.

Plusieurs essais en double insu contrôlés par placebo et méta-analyses ont confirmé que l'ITSC et l'ITSL sont toutes deux utiles chez les patients souffrant d'asthme allergique associé à une RA [12].

L'hétérogénéité des essais observée dans les méta-analyses est toujours soulignée en termes :

- d'âge de la population bénéficiant de l'ITA (l'âge du patient est important à considérer car l'expression phénotypique peut évoluer avec l'âge et certaines manifestations peuvent même disparaître spontanément) [16] ;
- de critères diagnostiques (par exemple la sévérité de l'asthme : asthme intermittent ou asthme persistant), de méthodes diagnostiques pour la mesure de la sensibilisation ;
- enfin, l'ITA diffère en termes de type d'allergènes, de leur formulation, de leur concentration et dose [17,18], de la voie d'administration et enfin, de la durée de l'intervention [19].

Lorsque l'ITSL a été autorisée au niveau national, elle a été indiquée dans la RA et l'asthme induits par les pollens (bouleau, cyprès, graminées, olivier, pariétaire, ambroisie) ou les acariens.

Comparé aux options pharmacologiques et d'éviction, le bénéfice de l'ITSC et de l'ITSL mis en balance avec le risque d'effets indésirables, les inconvénients et les coûts occasionnés par un traitement prolongé est considéré comme limité jusqu'en 2014 [20] avec la publication des études cliniques prospectives dans l'asthme avec un comprimé sublingual d'acariens et rétrospectives en vraie vie avec les comprimés de graminées et l'ITSC et ITSL au bouleau [21-24].

Les critères de sélection des patients souffrant d'asthme doivent être clairement établis [8] : les avantages possibles sur l'asthme et les symptômes de RA, les effets indésirables potentiels et les préférences des patients qui conditionnent l'adhésion au traitement (voie sublinguale en solution liquide ou comprimés, ou voie injectable).

1.3. (Question 3) Quelles indications à l'ITA dans la conjonctivite allergique sans rhinite ni asthme allergique ?

La conjonctivite allergique est souvent associée à d'autres symptômes allergiques, le plus souvent une RA. L'ITA est indiquée après la mise en évidence d'une hypersensibilité IgE médiée, en cas d'échec des traitements symptomatiques [25].

En reprenant les études publiées randomisées versus placebo, en double insu (soit 3958 patients inclus : 2011 ITSL, 1947 placebo) Calderon et al. montrent que l'ITSL réduit significativement le score global des symptômes oculaires et diminue chacun des symptômes (rougeur, démangeaisons, larmoiements) de la rhino-conjonctivite allergique ou de la conjonctivite isolée [26]. Cependant, les études sont hétérogènes, adultes et enfants sont inclus sans distinction et souvent sans différencier l'ITSC et ITSL, comprimés et gouttes, rhino-conjonctivite perannuelle et saisonnière.

1.4. (Question 4) Quelles indications à l'ITA dans la dermatite atopique sans asthme ni rhino-conjonctivite ?

Il n'y a pas de contre-indication à l'ITA pour les patients avec une pathologie respiratoire (rhino-conjonctivite allergique et asthme allergique modéré) si elle est associée à une dermatite atopique. Une seule étude randomisée en double insu versus placebo a montré l'efficacité de l'ITA aux acariens dans la dermatite atopique légère à modérée chez l'enfant [27,28]. Par ailleurs, un consensus

international n'a pas trouvé d'indications à un traitement par ITA chez les patients souffrant d'une dermatite atopique isolée [12].

1.5. (Question 5) Faut-il renoncer ou différer l'instauration d'une ITA en cas d'asthme non contrôlé et d'asthme sévère ?

L'ITA est recommandée chez les patients allergiques et chez les patients avec un asthme allergique intermittent ou persistant, léger à modéré, contrôlé. En cas d'asthme persistant léger ou modéré et contrôlé, donc, il n'y a pas de doute sur la sécurité de l'ITA [10].

Les recommandations internationales insistent sur le fait qu'un traitement par ITA ne devrait pas être démarré chez des patients avec des symptômes d'asthme non contrôlés, et qu'il est nécessaire d'abord obtenir un bon contrôle des symptômes avant de proposer un tel traitement [11,15].

Un consensus international a souligné que, en cas d'asthme sévère ou non contrôlé, les patients qui démarrent une ITSL ou une ITSC sont à risque de présenter des réactions sévères, voire très sévères, surtout avec l'ITSC [12,15,29].

L'utilisation d'une prémédication par omalizumab pourrait être utile de façon à obtenir le contrôle et augmenter les indications de l'ITA chez les sujets ayant un asthme non contrôlé ou sévère [15,30].

1.5.1. Asthme non contrôlé

Le risque d'exacerbation sévère des asthmes non contrôlés est important et impose la recherche d'un meilleur contrôle par l'ajustement du traitement de fond de l'asthme. Dans la vraie vie, l'observance thérapeutique insuffisante des patients aux corticoïdes inhalés amène souvent à devoir gérer des asthmes non complètement contrôlés [31]. Malgré le fait qu'une étude sur l'ITSL avec un comprimé d'acariens a montré que les patients avec un asthme non contrôlé ne présentaient pas de risque accru d'effets indésirables [21], les recommandations de l'Académie européenne d'allergologie et immunologie clinique (EAACI), sur la base d'autres publications, confirment qu'un asthme non contrôlé est une contre-indication absolue à une ITA [10]. Il s'agit par contre d'une contre-indication temporaire pour démarrer une ITA, l'asthme partiellement contrôlé est une contre-indication relative à l'ITSC et à l'ITSL [15]. Chez les patients avec un asthme partiellement contrôlé, les comprimés d'ITSL montrent un bon profil de sécurité et de tolérance [32].

1.5.2. Asthme sévère

Malgré le fait que l'ITSL ne semble pas être moins efficace chez les patients avec un asthme sévère, il n'y a pas suffisamment de données dans la littérature à ce sujet [15,33]. Pour l'EAACI l'asthme sévère est une contre-indication absolue à une ITA [10]. Les patients avec un asthme sévère non contrôlé sont significativement plus à risque de présenter des effets indésirables après une injection d'ITSC et il n'y a pas assez de données à ce sujet pour l'ITSL. En cas d'asthme sévère contrôlé l'ITA reste une option pour diminuer la sévérité de l'asthme en agissant sur les mécanismes allergiques pour certains auteurs [33].

1.6. (Question 6) Peut-on désensibiliser un patient avec un syndrome oral ?

Le syndrome oral allergique (SOA) est une maladie allergique plus fréquente chez les adultes ; il associe des symptômes d'allergie respiratoire à des symptômes d'allergie alimentaire. La forme la plus commune est le syndrome bouleau-pomme, qui s'accompagne souvent d'un prurit de la langue et de la gorge. Sa présence ou pas ne modifie pas l'efficacité de l'ITA, comme démontré dans une étude randomisée en double insu avec une ITSL bouleau gouttes [34]. La question de savoir si l'ITA améliore le SOA a été posée dans une étude interventionnelle qui a inclus 19 patients avec un

diagnostic de rhino-conjonctivite et SOA, traités par ITSC avec un extrait contenant du pollen de Fagales, et 37 patients avec le même diagnostic, mais sans traitement par ITA [35]. L'étude a montré qu'un traitement par ITSC s'associe à une réduction de la sévérité des symptômes du SOA ($p=0,005$) et de la rhino-conjonctivite ($p<0,001$) [35].

Une autre étude interventionnelle sur 19 patients traités par ITSC au pollen de bouleau a montré l'efficacité de l'ITSC à réduire les symptômes de SOA [36].

D'autres cas cliniques ont été publiés à ce sujet, confirmant l'amélioration clinique des patients suite à un traitement par ITSC.

Une étude récente, randomisée, a été menée chez 40 patients adultes désensibilisés soit par ITSL (20 patients), soit par ITSC (20 patients) [37]. Les allergènes incluaient le bouleau, le noisetier et l'aulne. Les patients réalisaient un test de provocation orale à la pomme avant la randomisation et après 1 an de traitement. Seulement 15 patients ont réalisé le deuxième test de provocation. Dans ce groupe, 25 % des patients traités par ITSC et 14,2 % de ceux traités par ITSL avaient développé une tolérance complète à la pomme et 37,5 % du groupe ITSC et 28,6 % du groupe ITSL avaient augmenté la dose réactogène. Les auteurs suggèrent que des doses différentes d'extrait pourraient être utilisées pour améliorer les symptômes de SOA, et qu'il faut bien cibler les patients qui pourraient mieux répondre à ce type de traitement [37].

1.7. (Question 7) Est-il recommandé de proposer une ITA en prévention d'un asthme (prévention secondaire) ?

Si la prévention de l'asthme de l'enfant et peut-être du jeune adulte est une très bonne cible de l'ITA, pensée depuis des décennies, les essais cliniques réalisés ont pâti de la difficulté à caractériser un asthme débutant. Par exemple, la recherche d'une réversibilité dans les conditions d'un essai chez le jeune enfant n'est non seulement pas facile mais peut-être pas le plus pertinent. Malgré toutes ces difficultés, des arguments forts existent. L'effet préventif de l'ITSC et de l'ITSL sur le développement ultérieur d'un asthme a été ainsi montré dans plusieurs études, revues systématiques et méta-analyses [11,32,38,39]. Pour cette raison, une ITA pourrait être envisagée même chez des patients avec une RA non sévère, en première intention, pour prévenir l'asthme [10]. Les consensus et recommandations internationales soulignent qu'un traitement par ITA d'une durée de 3 ans réduit la probabilité, chez les enfants et les adolescents avec une RA pollinique, de développer un asthme au cours des 2 ans qui suivent la fin de ce traitement [10,32].

Une méta-analyse de l'EAACI a montré qu'il y a un bénéfice à court terme à traiter par ITA (sublinguale ou sous-cutanée) les patients avec une RA, pour prévenir l'apparition d'asthme, surtout si l'ITA est démarrée à l'âge pédiatrique, sans trouver de différence parmi les allergènes évalués [38].

Le bénéfice à long terme n'était pas significatif [38].

Une autre méta-analyse a retrouvé une diminution significative du risque de développer un asthme (RR = 0,40, IC 95 % : 0,30–0,54), chez les patients traités par ITA, surtout chez ceux traités par ITSC [40]. L'analyse en sous-groupes a confirmé cette donnée pour les patients mineurs, traités par ITSL (mais pas pour les plus de 18 ans), pour tous les patients traités par ITSC, et pour les patients avec une allergie aux pollens (mais pas pour ceux allergiques aux acariens) [40]. Chez les patients avec une dermatite atopique, un traitement par ITA ne s'associe pas à une réduction du risque d'asthme [40].

Dans la publication de Valovirta et al. (étude GAP) un effet significatif sur la diminution des symptômes d'asthme et de la consommation de médicament pour asthme a également été observé chez des enfants souffrant de RA sans asthme et traités par un comprimé d'ITA au pollen de graminées, comparativement au placebo, pendant les 2 années suivant l'arrêt de l'ITA [39].

Plus récemment, des études en vraie vie ont montré qu'un traitement par ITA (ITSC et ITSL), chez des patients allergiques aux pollens de graminées et de bouleau, s'associe à une réduction significative non seulement de l'évolution de la RA, mais aussi à une diminution du risque de développer de l'asthme [41], même sur le long terme (jusqu'à 6 ans après l'arrêt du traitement par ITA).

1.8. (Question 8) Est-il recommandé de proposer une ITA en prévention d'une rhinite (prévention primaire) ?

Chez les patients non allergiques mais à haut risque, une méta-analyse qui se base sur deux études randomisées contre placebo n'a pas trouvé de diminution du risque de développer une maladie allergique, suite à un traitement par ITA [40]. Les recommandations de l'EAACI sur la prévention primaire de la maladie allergique, confirment sur la base de 2 études d'ITSL qu'un traitement par ITA n'a pas fait la preuve de son utilité à prévenir l'apparition d'une RA [9].

Une méta-analyse basée sur 8 études randomisées contre placebo, incluant des enfants monosensibilisés aux acariens, n'a pas prouvé qu'une ITA (sublinguale ou sous-cutanée) est capable de prévenir l'apparition de nouvelles sensibilisations [9,10]. Par contre, les études incluses sont très hétérogènes et à risque élevé de biais [38]. Une revue systématique incluant surtout des études observationnelles, chez des patients déjà allergiques (asthme et/ou rhinite allergique) montre que les patients traités par ITA ont un risque diminué de développer des nouvelles sensibilisations, par rapport aux patients non traités ; les études incluses sont également très hétérogènes et à risque élevé de biais [38]. Un groupe d'experts conclut récemment qu'un traitement par ITA est efficace pour prévenir des nouvelles sensibilisations chez des patients mono-sensibilisés [32].

1.9. (Question 9) Est-il recommandé de désensibiliser un patient polysensibilisé ?

Les données épidémiologiques indiquent que la plupart des patients atteints de RA sont polysensibilisés [42]. Par conséquent, il convient de prendre en considération si les patients sont cliniquement mono-allergiques (c'est-à-dire si seulement 1 allergène conduit les symptômes) et polysensibilisé, poly-allergique (symptômes avec une exposition chevauchante à plusieurs allergènes différents) et polysensibilisé [42]. L'histoire clinique peut être suffisamment pertinente. Dans d'autre cas on pourra s'appuyer sur une investigation biologique, ou des tests réalistes de provocation nasale ou conjonctivale pratiqués par un allergologue expérimenté dans ce domaine.

Dans la méta-analyse de Feng et al., les auteurs constatent que quasiment toutes les études ayant inclus des enfants polysensibilisés montraient des résultats non significatifs en termes d'efficacité [7].

Dans la revue de la littérature de Jutel et al., sur la base d'un seul article, les auteurs indiquent que l'ITA est aussi efficace chez les patients mono- et poly-sensibilisés si l'allergène le plus pertinent est choisi [12,43]. Calderon et al. rapportent que dans les études randomisées contre placebo de grande envergure avec l'ITSL graminées par comprimé, les patients polysensibilisés bénéficiaient de l'ITSL au moins autant que les monosensibilisés [43].

Dans la revue de la littérature de Roberts et al. pour l'EAACI, les auteurs se basent sur la revue de 5 articles qui sont hétérogènes tant sur le plan de la conception des études que sur le type d'allergène ou encore la pathologie provoquée par l'allergène (asthme ou RA) [10]. Ils différencient deux situations en cas de polysensibilisation :

- si le patient est monoallergique et polysensibilisé, les auteurs rapportent un niveau de recommandation de grade A pour l'efficacité de l'ITSL à l'allergène en cause ;
- si le patient est polysensibilisé et poly-allergique, les auteurs rapportent un niveau de recommandation pour l'efficacité de l'ITSL de grade B pour l'ITSL à 2 allergènes homologues sur le plan biologique et de grade C pour une ITSL avec 1 ou 2 solutions avec le ou les allergènes les plus significatifs sur le plan clinique.

Concernant l'article de Bernstein et al., les auteurs rapportent des pratiques différentes pour la prise en charge des patients polysensibilisés par ITSL ou ITSC [32] selon les pays. En Europe et Asie, la plupart des médecins choisissent de traiter les patients polyallergiques avec l'allergène le plus significatif sur le plan clinique alors qu'aux États-Unis, les médecins proposent un traitement avec plusieurs allergènes mélangés ou séparés. Au Canada et en Australie, les médecins proposent également souvent un traitement avec un mélange d'allergène. Les auteurs rapportent que les études randomisées manquent pour étayer ces pratiques [32].

Selon une étude comparative, l'ITA est tout aussi efficace chez les patients monosensibilisés et polysensibilisés si l'allergène concerné est sélectionné [42].

1.10. (Question 10) Existe-t-il des limites d'âge pour instaurer une ITA ?

1.10.1. Chez l'enfant

Dans de nombreux pays, l'ITSL en gouttes et en comprimés de pollens de graminées ont été approuvés par les organismes de réglementation pour le traitement de la rhino-conjonctivite allergique saisonnière chez les adultes et les enfants à partir de l'âge de cinq ans. Dans la méta-analyse de Devillier et al., qui reprend 11 études d'ITSL aux comprimés de pollens de graminées (mélange de 5 graminées ou phléole seule) ayant inclus adultes et enfants (à partir de l'âge de 5 ans), les auteurs rapportent en effet une association significative entre ITSL et score de symptômes ($-0,31$ [$-0,39$; $-0,22$]) [13]. Du fait de l'absence de données en dessous de l'âge de 5 ans, la méta-analyse ne permet pas de savoir si l'ITA pourrait être instaurée en dessous de l'âge de 5 ans [13].

Dans la revue de la littérature de Jutel et al. [12], les auteurs rapportent que l'ITSL a été retrouvée efficace et sans danger chez l'enfant dès l'âge de 3 ans, sur la base d'une revue systématique ayant inclus 13 études pédiatriques [44–47]. La revue systématique de Kim et al. rapporte avec un fort niveau de preuve que l'ITSC améliore les symptômes d'asthme et de RA et un niveau de preuve faible que l'ITSC améliore les symptômes de conjonctivites et de scores médicamenteux de l'asthme [47]. Concernant l'ITSL, les auteurs rapportent un niveau de preuve élevée pour l'amélioration des symptômes d'asthme et modérée pour l'amélioration des symptômes de RA et conjonctivite, et la diminution des scores médicamenteux de l'asthme [47].

La capacité limitée des jeunes enfants à signaler les premiers signes et symptômes d'effets indésirables allergiques graves pourrait être considérée comme un problème de sécurité. Cependant, cela ne s'est pas avéré être un problème pour les enfants d'âge préscolaire et les nourrissons allergiques alimentaires suivant les protocoles de désensibilisation orale [48]. Les effets indésirables d'un allergeoïde monomère, non commercialisé en France, ont été enregistrés à un taux de 0,071/1000 doses dans un groupe d'enfants avec un âge moyen de 3 ans, souffrant de rhino-conjonctivite allergique, d'asthme ou des deux. Deux patients ont développé des douleurs abdominales, qui ont disparu spontanément chez un enfant et ont disparu après un ajustement de dose temporaire chez l'autre [48]. Des résultats similaires ont

été rapportés dans une enquête post-commercialisation auprès d'enfants de moins de 5 ans, où 5,6 % des patients ont signalé des effets indésirables gastro-intestinaux et des démangeaisons orales (0,2 effet indésirable/1000 doses) [49]. Une étude rétrospective d'ITSC chez 239 enfants de moins de 5 ans (8–59 mois), qui ont reçu un total de 6689 injections, a rapporté une seule réaction systémique 90 min après une injection chez un garçon de 3 ans [50]. L'ITSC a également été utilisée pour traiter 22 enfants d'âge préscolaire souffrant d'asthme allergique aux acariens (dont quatre avaient moins de 3 ans) ; 7/22 ont présenté un bronchospasme léger comme effet indésirable, mais ont continué l'ITA [51].

Dans la revue de la littérature de Pitsios et al., sur les contre-indications de l'ITA, les auteurs rapportent qu'un âge entre 2 et 5 ans est une contre-indication relative au traitement par ITA et que l'ITA dans ce groupe d'âge doit être considérée uniquement au cas par cas, selon l'avis des experts [15]. En dessous de l'âge de 2 ans, du fait du manque de données et d'une étude qui a rapporté des épisodes de bronchospasmes sous traitement par ITSC, les auteurs concluent que l'ITA n'est pas une option thérapeutique à considérer [15].

Dans l'étude de Larenas et al., qui rapporte les résultats d'un sondage en ligne des pratiques des membres de l'AAAAI en termes d'ITSC, 16 % des praticiens traitant les enfants ont répondu débiter l'ITSC chez l'enfant à partir de l'âge de 3 ans, 31 % à partir de l'âge de 4 ans et 84 % à partir de l'âge de 5 ans [33]. Sur les 381 médecins ayant répondu sur les problèmes rencontrés en cours d'ITSC chez l'enfant de moins de 5 ans, 76,6 % ne rapportent aucun problème, 22,6 % des problèmes mineurs et seulement 0,8 % des problèmes majeurs [33].

Dans la revue de la littérature pour l'EAACI de Roberts et al., les auteurs discutent la limite d'âge basse au vu des études pédiatriques et la limite d'âge haute au vu des études ayant inclus des personnes âgées [10]. Concernant la population pédiatrique, les auteurs rapportent que les données sont limitées chez l'enfant de moins de 5 ans mais que cinq études ont montré l'efficacité et la sécurité de l'ITA pour la RA chez l'enfant d'âge préscolaire [10]. Les auteurs suggèrent que la décision de débiter une ITA chez l'enfant soit réalisée au cas par cas après discussion avec le patient et sa famille sur la base de la sévérité de la maladie allergique, les symptômes en lien avec l'allergène considéré, l'altération de la qualité de vie et l'acceptation/adhésion supposée du traitement par ITA [10].

1.10.2. Chez le patient âgé

Concernant les personnes âgées (définies par un âge supérieur à 65 ans), les données sont aussi limitées car il s'agit souvent d'un critère d'exclusion dans les essais cliniques. Les auteurs rapportent néanmoins que deux études ont montré l'efficacité et la sécurité de l'ITSL (respectivement aux acariens et aux pollens de graminées) avec une réponse clinique comparable à celle retrouvée chez les sujets plus jeunes [10]. Il est cependant nécessaire de prendre en compte la forte prévalence des comorbidités à cet âge, telles que l'hypertension, la maladie coronarienne, les maladies neurovasculaires, les tumeurs malignes et/ou les arythmies cardiaques. Un traitement par bêtabloquants peut nuire au traitement de l'anaphylaxie à l'adrénaline, dans l'ITSC. L'ITA peut donc être recommandée chez la personne âgée en bonne santé en cas de symptômes de RA insuffisamment contrôlés par les traitements symptomatiques avec un niveau de recommandation de grade A pour l'ITSL et de grade B pour l'ITSC (N.B. ces grades de recommandation sont beaucoup plus élevés que pour l'étude de la population d'âge préscolaire alors que les données ne sont pas plus nombreuses chez la personne âgée...).

2. B - Prescription d'une ITA

2.1. (Question 11) Comment s'inscrit l'ITA dans la prise en charge de la rhinite allergique ?

L'ITA peut être proposée pour toute rhinite allergique (RA) persistante (même légère) et intermittente sévère, en deuxième intention, après la mise en place de l'éviction de l'allergène associée à un traitement symptomatique, en particulier si la qualité de vie est altérée (RA modérée à sévère). Selon un avis d'experts, elle peut aussi être instaurée si la consommation du traitement symptomatique devient trop importante pour le patient, source d'effets indésirables ou est refusée. Son intérêt réside dans le fait qu'elle est le seul traitement curatif disponible aujourd'hui pour la RA, alors que les antihistaminiques et les corticoïdes nasaux ne sont que des médicaments symptomatiques [41].

Les consensus d'experts soulignent que l'ITA (ITSC et ITSL gouttes et comprimés) permet non seulement d'avoir une efficacité de 2 ans minimum (et en moyenne de 12 ans) après l'arrêt du traitement, mais est aussi capable d'améliorer de façon statistiquement significative la qualité de vie et de prévenir l'apparition d'un asthme [52-55].

Le diagnostic de RA doit être solide : interrogatoire, clinique et pertinence du bilan allergologique qui doit être réalisé par un médecin expert en allergologie, aidé si besoin par un ORL pour éliminer les diagnostics différentiels. Un consensus international a précisé que l'ITA est efficace, chez l'adulte et l'enfant, dans la RA (ou rhino-conjonctivite allergique), causée surtout par certains pollens, tels que les graminées, le bouleau, l'ambroisie, l'olivier, la pariétaire... et par les acariens [52].

Les avantages et le but de l'ITA doivent être clairement expliqués ainsi que les contraintes du traitement.

Le profil du patient doit également être analysé pour s'assurer d'une motivation forte pour assurer une observance optimale et ce, dans la durée. Une contre-indication à l'ITA doit aussi être recherchée.

2.2. (Question 12) Comment s'inscrit l'ITA dans la prise en charge de l'asthme allergique ?

L'ITA peut être proposée chez un patient asthmatique allergique, pour alléger le traitement symptomatique, d'autant plus qu'il existe d'autres signes atopiques, ORL en particulier (a fortiori une RA sévère). L'asthme doit être au moins partiellement contrôlé avant d'initier une ITA. L'ITA n'est pas une urgence, il convient tout d'abord d'obtenir le contrôle de l'asthme avec le traitement de fond usuel. L'ITA est efficace dans l'asthme induit par les acariens et les pollens.

Il faut penser à l'ITA dès le palier 3 du GINA (Global Initiative for Asthma), c'est-à-dire à partir de la mise en place d'un traitement de fond par faibles doses de corticoïdes inhalés associés à un bronchodilatateur de longue durée d'action [56]. L'ITA, chez le sujet asthmatique et allergique doit donc être considérée comme un traitement adjuvant, en plus des corticoïdes inhalés. Selon un consensus international, elle peut prévenir les exacerbations d'asthme chez l'adulte [52]. Une étude expérimentale de diminution puis arrêt des corticoïdes inhalés a permis de démontrer que l'ITSL par un comprimé d'acariens, peut prévenir l'apparition d'exacerbations [21]. Dans une méta-analyse et revue systématique de la littérature, il a été montré qu'un traitement par ITSC et ITSL est capable de modifier l'histoire naturelle de la maladie et est aussi associée à la possibilité de réduire la dose de corticoïdes nécessaires au patient pour contrôler les symptômes respiratoires [31].

Il faut rechercher une origine allergique systématiquement chez tout patient asthmatique. Le diagnostic allergologique doit être solide et pertinent, et être réalisé par un médecin expert en

allergologie. Les avantages et le but de l'ITA doivent être clairement expliqués ainsi que les contraintes du traitement. Le profil du patient doit également être analysé pour s'assurer d'une motivation forte de façon à garantir une observance optimale et ce, dans la durée.

2.3. (Question 13) Comment s'inscrit l'ITA dans la prise en charge de la conjonctivite allergique ?

L'ITA peut être proposée pour toute conjonctivite allergique, si la sensibilisation à un allergène respiratoire est la principale cause de l'allergie oculaire [57]. Dans la plupart des cas, la conjonctivite allergique s'associe à la RA, en donnant une rhino-conjonctivite d'étiologie allergique.

Son intérêt réside dans le fait qu'elle est le seul traitement curatif disponible aujourd'hui pour la conjonctivite allergique [5,10,26]. Son efficacité a une durée de 2 ans minimum (en moyenne de 12 ans) après l'arrêt du traitement [48], et permet d'alléger les besoins en traitements symptomatiques et d'améliorer la qualité de vie du patient [26,53]. L'ITA n'a pas d'indication en prévention primaire de la conjonctivite allergique.

Le diagnostic de conjonctivite allergique doit être solide : interrogatoire, clinique et pertinence du bilan allergologique qui doit être réalisé par un médecin expert en allergologie, aidé si besoin par un ophtalmologue pour éliminer les diagnostics différentiels dont la prise en charge ne relève pas d'une ITA comme la kérato-conjonctivite vernale, la conjonctivite papillaire géante, la blépharoconjonctivite par allergie aux haptènes [57].

Les avantages et le but de l'ITA doivent être clairement expliqués ainsi que les contraintes du traitement.

Le profil du patient doit également être analysé pour s'assurer d'une motivation forte afin de garantir une observance optimale et ce, dans la durée.

2.4. (Question 14) Qui peut prescrire un traitement d'ITA ?

Les traitements de cas « simples » de mono-allergie peuvent être initiés et suivis par tout médecin (par exemple allergologue, ORL, pneumologue, pédiatre, dermatologue) ayant une compétence en allergologie (DU d'allergologie, DESC d'allergologie et immunologie clinique avec option allergologie, DES ou capacité d'allergologie, FST des maladies allergiques, médecins qualifiés en allergologie).

La première dose d'ITSC et d'ITA par comprimés doit être administrée dans un cabinet médical (libéral ou hospitalier), et suivi d'une surveillance pendant au moins 30 minutes [32]. Pour l'ITSL gouttes il n'y a pas besoin d'une surveillance et le traitement peut être démarré à domicile, par le patient.

Le suivi de l'ITA est essentiel pour sa bonne compréhension et son observance ; le renouvellement et le suivi doivent être faits par le médecin qui a initié l'ITA. Au cas par cas, le renouvellement d'un traitement par ITA déjà mis en place pourra être fait par un médecin généraliste, notamment si ce dernier est à l'aise avec ce type de prescription et si le spécialiste n'a pas besoin de prévoir une nouvelle consultation avec le patient.

La prise en charge des cas plus complexes de polyallergies ou des patients poly-symptomatiques doit être réalisée par un allergologue.

2.5. (Question 15) Quelles sont les contre-indications absolues à l'ITA ?

Les indications et contre-indications de l'ITA sont les mêmes pour les enfants de plus de 5 ans et pour les adultes [8]. La plupart des contre-indications actuelles manquent de preuves solides et sont basées sur des hypothèses et des séries de cas [15]. En

général, un traitement par ITA est contreindiqué chez les patients présentant des comorbidités :

- risquant de s'aggraver, notamment par interaction négative théorique de l'ITA avec le contexte immunologique de la maladie du patient ;
- ou qui augmentent le risque de réactions systémiques de l'ITA ;
- ou dont les médicaments pris par le patient pourraient interagir avec le traitement d'urgence des effets indésirables systémiques de l'ITSC ;
- ou diminuer l'efficacité de l'ITA [12,15].

Plusieurs contre-indications ont été publiées dans différents pays ou régions, avec certaines particularités dans les recommandations [59] : par exemple, les recommandations européennes et américaines incluent dans les contre-indications absolues le risque de non-observance thérapeutique de la part du patient ; la maladie cardiovasculaire instable est une contre-indication absolue au Mexique et au Canada ; les patients souffrant d'infections chroniques ne sont pas censés recevoir un traitement par ITA en Argentine [33].

Si l'on considère les recommandations européennes et l'expérience clinique, il est possible de retenir toute maladie chronique non contrôlée, notamment l'asthme (particulièrement s'il est sévère) comme des contre-indications absolues à l'ITA [12,15,32,33].

2.6. (Question 16) Quelles sont les contre-indications relatives à l'ITA ?

Les contre-indications relatives à l'ITA sont principalement issues de séries de cas d'événements indésirables ou de l'avis d'experts sur la base de l'expérience clinique [10,15]. Les recommandations dans la littérature conseillent d'analyser chaque cas séparément, et de décider, sur la base d'une discussion entre le patient et le médecin, la nécessité de démarrer ou non un traitement par ITA [10,15]. L'association entre œsophagite à éosinophiles (EoE) et exposition de la muqueuse œsophagienne aux allergènes polliniques lors d'une ITA est un exemple, mais les preuves de cette hypothèse sont contradictoires [32]. Un groupe d'experts recommande, en cas d'apparition de symptômes évocateurs d'œsophagite, d'arrêter l'ITA (notamment l'ITSL par gouttes ou comprimés) et de rechercher et éventuellement traiter l'EoE [32]. Plusieurs sociétés savantes ont donné des directives [58] avec certaines particularités : par exemple, aux États-Unis, une fonction pulmonaire fortement compromise, un angor instable et une hypertension non contrôlée sont inclus dans ce groupe ; au Mexique, il y a une contre-indication relative à la prescription d'ITA chez les personnes âgées présentant des comorbidités ; la prise d'agents immunosuppresseurs est une contre-indication relative en Angleterre, et les maladies métaboliques le sont en Argentine [33].

Si l'on considère les recommandations européennes et l'expérience clinique, il est possible de retenir les contre-indications relatives à l'ITA ci-dessous [10,15,32,33].

L'ITSC est déremboursée en France depuis 2018 devant le constat d'un niveau de preuves insuffisant en ce qui concerne l'efficacité et des effets indésirables considérés comme inacceptables [59]. Les exigences réglementaires ayant évolué, la voie sous-cutanée, sur le marché depuis plus d'un siècle, n'a pas fait l'objet ou très peu, d'études valides avec les critères actuels. L'ITSC occupait déjà une faible proportion des prescriptions nationales en France alors que dans des autres pays, tels que l'Angleterre, l'Espagne, les États-Unis, l'Allemagne, elle reste la voie

préférentielle pour administrer un traitement par ITA aux patients allergiques.

2.7. (Question 17). Y a-t-il des indications à l'ITA sous-cutanée, malgré la récente décision des pouvoirs publics ?

2.7.1. Efficacité

Dans une revue systématique de la littérature, l'ITSC semble être meilleure en termes d'amélioration des scores de consommation de médicaments, par rapport à l'ITSL [60]. Une récente méta-analyse a par contre montré des résultats similaires en termes d'efficacité clinique [61]. En général, l'hétérogénéité des études ne permet pas de se prononcer sur une meilleure efficacité de la voie injectable.

2.7.2. Observance et choix des patients

Si l'ITSC offre en théorie l'avantage d'une meilleure observance, les études sont contradictoires. Une étude prospective de 2016 avait montré que l'observance est meilleure pour les patients traités par ITSC que par ITSL [62]. Une récente méta-analyse a montré des résultats similaires en termes d'observance pour l'ITSC et l'ITSL [61]. Il faut considérer la préférence des patients, l'ITSC étant la voie la moins souvent préférée d'ITA dans une étude [63].

2.7.3. Coûts

Une étude rétrospective sur les patients allergiques aux graminées, qui comparait l'ITSC et l'ITSL a montré que la voie sous-cutanée est plus économique, si on considère le coût total de la maladie [64]. Par contre, une étude danoise a montré que traiter les patients par ITSL par comprimés aurait un coût moindre qu'un traitement par ITSC [65]. Donc, même pour cet aspect, les résultats sont divergents et non conclusifs.

Au total, aujourd'hui, il n'y a pas de preuves convaincantes ni sur la supériorité ni sur l'infériorité globale de l'ITSC comparée à l'ITSL. Devant l'absence d'études de bon niveau qui comparent les deux formes, une ITSC avec des produits standardisés et non mélangés, réservée à des médecins expérimentés, reste une bonne solution pour des patients bien sélectionnés (par exemple dans l'incapacité de suivre un traitement auto-administré par voie sublinguale tels que les patients atteints d'œsophagite à éosinophile, handicapés psychomoteurs, en échec d'un traitement par ITSL ou qui présentent des effets indésirables persistant, non supportables avec ce traitement tels que des œdèmes pharyngés entraînant une gêne dans la déglutition, une congestion nasale importante, des effets gastro-intestinaux).

3. C - Schémas thérapeutiques

3.1. (Question 18) Quel est l'intérêt d'une ITA pré-/co-saisonnière ou co-saisonnière pour les allergènes non perannuels ?

L'efficacité de l'ITA pré- (2-4 mois avant le début théorique de la saison) et co-saisonnière a été montrée dans la rhinite (rhino-conjonctivite) pollinique (pollens de graminées, ambroisie, arbres), pour les voies sous-cutanée et sublinguale (gouttes, comprimés), chez l'enfant (5-18 ans) comme chez l'adulte. Les données d'efficacité ont fait l'objet de méta-analyses [66] qui alimentent les recommandations de l'EAACI [10]. Le bénéfice a été analysé à court terme (pendant le traitement), à plus long terme (au moins un an ou une saison après la fin du traitement d'une durée d'au moins 3 ans ou 3 saisons). Pour les allergènes saisonniers, les niveaux de preuve sont plus élevés chez l'adulte que chez l'enfant en raison du nombre et de la qualité méthodologique des études. La qualité méthodologique des essais cliniques récents réalisés chez l'adulte et l'enfant avec les comprimés est supérieure à celle des études plus anciennes. Le schéma pré-/co-saisonnier est préférentiellement utilisé pour la voie sublinguale, par comparaison à la voie sous-cutanée.

L'évaluation de l'efficacité repose sur le score des symptômes, les besoins en médicaments, ou un score composite alliant symptômes et besoins en médicaments. Une différence définie arbitrairement de 20 % entre bras actif et placebo est considérée comme significative. La pertinence clinique d'une telle différence n'est toutefois pas toujours facile à établir. De plus, les caractéristiques de la saison pollinique (durée, degré d'exposition, pics, phénomènes climatiques, pollution...) interfèrent avec les résultats. De nouveaux outils d'évaluation, intégrant les attentes du patient, sont nécessaires, en tenant compte de l'âge des patients et donc les spécificités de l'enfant. Le recours aux tests de provocation réalisés en chambre d'exposition, ou par voie nasale ou conjonctivale est aussi possible.

Dans une méta-analyse [66], 61 essais (63 papiers publiés avant le 30/10/2015) ont évalué la voie sous-cutanée (6379 patients) et 71 la voie sublinguale (13 636 patients). Parmi eux, 42 ont inclus des adultes, 15 des enfants et des adultes, un seul des enfants uniquement (absence d'informations pour 3 essais). Parmi celles-ci, le schéma était pré-/co-saisonnier dans 11 études pour la voie sous-cutanée, 19 pour la voie sublinguale, et continu dans 3 études pour la voie sous-cutanée, 7 pour la voie sublinguale. Les études incluses dans la méta-analyse sont hétérogènes (allergène, dose, durée, critères d'évaluation). Les études les plus récentes, réalisées avec les comprimés, ne sont pas toutes intégrées à la méta-analyse (celle de Valovirta et al., 2018 [39], en particulier). Les résultats montrent l'efficacité du schéma pré-/co-saisonnier en termes de symptômes, de besoins en médicaments, de l'association des deux, à court terme. Les données concernant la sécurité et les effets indésirables ont montré une meilleure tolérance de la voie sublinguale que la voie sous-cutanée, en particulier sur le risque d'effets systémiques ou sérieux.

Dans les recommandations européennes [10], pour son efficacité à court terme, l'ITSC pré-/co-saisonnière est fortement recommandée pour les adultes en raison de résultats constants et du faible risque de biais dans les études. Le bénéfice est observé sur le score des symptômes, également sur les besoins en médicaments. Chez l'enfant, le niveau de la recommandation est modéré pour des raisons diverses : études combinant adultes et enfants, une étude de qualité discutable avec un risque de biais, et une seule étude de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais. Ce traitement est toutefois actuellement indisponible en France. Dans les mêmes recommandations, pour son efficacité à court terme, l'ITSL pré-/co-saisonnière est fortement recommandée chez l'adulte comme chez l'enfant, sur les données d'études de bonne qualité méthodologique. À court terme, il n'y a pas de supériorité du traitement continu sur le traitement pré-/co-saisonnier sur les symptômes et le besoin en médicament ; le niveau de preuve pour l'ITSL gouttes est meilleur chez l'enfant que chez l'adulte en raison de la plus grande hétérogénéité des études chez ces derniers. En revanche, le niveau de preuve est fort pour les comprimés graminées dans les deux populations sachant que le comprimé 5 graminées a été étudié uniquement en traitement pré-/co-saisonnier, alors que le comprimé phléole l'a été en traitement pré-/co-saisonnier et en traitement continu. Si l'objectif est d'infléchir la marche allergique, les seules données disponibles proviennent d'un essai effectué en continu avec le comprimé de phléole. Il n'y a pas d'étude comparative permettant de juger de la supériorité du traitement continu sur le traitement intermittent sur ce critère. Ainsi, à court terme (quel que soit le schéma, et la présentation) comme à long terme (comprimé phléole en continu et 5 pollens en pré-/co-saisonnier pour l'adulte ; comprimé phléole en continu pour l'enfant), l'ITA comprimé est fortement recommandée. Enfin, dans une analyse regroupant les différents essais cliniques de phase III, les bénéfices observés chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte sont non significativement différents pour la forme comprimé [67].

Le schéma co-saisonnier a été évalué dans quelques études pour la voie sublinguale et sous-cutanée. L'étude ECRIT [68] incluant 213 patients âgés de 8 à 65 ans et souffrant depuis au moins deux ans de rhino-conjonctivite saisonnière aux pollens de graminées (avec ou sans asthme) suggère que des patients consultant leur médecin tardivement ou après le commencement de la saison pollinique peuvent tirer des bénéfices d'une ITA. Le traitement par ITSL gouttes 5 graminées ou placebo a démarré le premier jour théorique de la saison pollinique (et en fait 13 à 28 jours avant le début de la 1^{re} saison), poursuivi pendant toute la saison pollinique, interrompu et repris de la même façon pour 2 autres saisons avec un suivi de un an après l'arrêt. Le score combiné des symptômes de rhino-conjonctivite et d'utilisation de médicaments a davantage baissé que celui du groupe témoin durant les trois saisons de traitement, jusqu'à -44,7 % (médiane, contre -14,8 % dans le groupe témoin) et durant la période de suivi. La différence avec le groupe témoin a été significative durant les 3 saisons et proche de la significativité durant le suivi.

3.2. (Question 19) Quel est l'intérêt d'une ITA perannuelle pour les allergènes non perannuels ?

L'ITA perannuelle a été évaluée pour les allergènes non perannuels dans la RA pollinique. Le schéma continu est l'apanage de l'ITSC. À noter toutefois que, dans les études long terme menées avec le comprimé phléole, le traitement est administré en continu à la différence de celles menées par comprimé 5 graminées, en pré-/co-saisonnier. Alors que les données d'efficacité sur la RA montrent des résultats similaires en termes de taille d'effets, celles concernant la protection vis-à-vis de l'apparition d'un asthme sont plus robustes (selon les standards des agences d'évaluation) pour le schéma continu que pré-/co-saisonnier. Il n'y a pas d'étude comparative permettant de juger de la supériorité du traitement continu sur le traitement intermittent. Des essais cliniques de qualité méthodologique variable pour la voie sous-cutanée [69], la voie sublinguale (gouttes ; comprimés) [39,54], en schéma pré- et co-saisonnier ou continu (comprimé phléole) sont disponibles. Les résultats sont tous en faveur de cette protection. Toutefois, dans l'essai clinique réalisé avec le comprimé phléole, l'objectif principal n'a pas été atteint car la définition de l'asthme incluait un critère fonctionnel très strict (et même trop strict selon de nombreux experts). En revanche, l'impact était positif et significatif en termes de symptômes d'asthme ou de recours au traitement de secours (β_2 mimétiques) ou de fond (corticoïdes inhalés).

En vie réelle, une première étude allemande à partir des bases de données des prescriptions (2431 adultes, dont 2005 traités par ITSC ; RA pollinique au bouleau : 50 %/11 6323 contrôles) montre une réduction du risque d'apparition d'un asthme évalué sur la consommation de médicaments (RR = 0,54 ; 0,33-0,90, $p = 0,02$ dans la population avec RA pollinique) [22]. Dans ce pays, l'ITA pollinique est le plus souvent perannuelle. Une autre étude, toujours allemande [23] et à partir des bases de données de dispensation en pharmacies chez l'enfant et l'adulte (2851 patients, < 18 ans = 48 %), a évalué l'impact d'une ITA par comprimé 5 graminées (en pré-/co-saisonnier) ou comprimé phléole (en perannuel) prescrite au moins 2 ans avec une période d'observation de 2 à 6 ans. Les auteurs montrent l'effet protecteur via l'analyse des besoins nouveaux en médicaments délivrés pour asthme : 9,5 % dans la population recevant une ITA versus 11,6 % dans la population contrôle. Des données similaires pour les 2 comprimés mais cette fois tous prescrits en pré-/co-saisonnier ont été publiées pour la France [24].

Enfin, le coût du traitement continu est naturellement supérieur au traitement pré-/co-saisonnier, à observance égale.

3.3. (Question 20) Peut-on instaurer une ITA pollen en saison pollinique ?

L'étude en chambre d'exposition menée par Horak avec le comprimé 5 graminées (à 300 IR) versus placebo montre chez 89 adultes présentant une rhinite aux graminées traités hors saison pollinique les modifications du score de symptômes après 7 jours, 1 mois, 2 mois et 4 mois, avec une amélioration significative dans le bras traité dès le premier mois, toujours observée à 2 mois et 4 mois [70]. Bien que non significative statistiquement, l'amélioration était déjà observée à 7 jours. Cela confirme les résultats de l'étude ECRIT [68] dans laquelle 213 patients âgés de 8 à 65 ans souffrant depuis au moins deux ans de rhino-conjonctivite saisonnière aux pollens de graminées (avec ou sans asthme) ont été traités par ITSL gouttes 5 graminées ou placebo 13 à 28 jours avant le début de la 1re saison (premier jour prédit). L'ITA était alors poursuivie en co-saisonnière pendant 3 saisons polliniques consécutives avec un suivi d'un an après l'arrêt. Le score combiné des symptômes de rhino-conjonctivite et d'utilisation de médicaments a davantage baissé que celui du groupe témoin durant les 3 saisons de traitement, jusqu'à -44,7 % (médiane, contre -14,8 % dans le groupe témoin) et durant la période de suivi. La différence avec le groupe témoin a été significative durant les 3 saisons et proche de la significativité durant le suivi. Dans l'étude rapportée par Didier et al., toujours avec le comprimé 5 graminées, réalisée chez 633 adultes répartis en trois bras (placebo, initiation 4 mois avant la saison, initiation 2 mois avant la saison), les auteurs rapportent une amélioration significative dans les 2 bras traités versus placebo, sans toutefois de différence significative entre les 2 Schémas 2 et 4 mois pré-saisonniers [71]. Chez l'enfant, dans l'étude rapportée par Bufer (avec le comprimé de phléole), le traitement est initié, en moyenne, 120 jours avant la saison (> 10 grains/m³), et dans l'étude réalisée aux USA (même comprimé), 109 jours avant la saison [72,73]. Dans un travail de synthèse, Calderon et al. ont modélisé l'évolution des scores symptômes et médicaments chez 937 adultes traités pour une RA (graminées) par comprimé d'ITSL (phléole) et ont montré que la différence devenait significative entre traitement actif et placebo à la huitième semaine de traitement [74]. Toujours avec le comprimé phléole, dans le document remis en 2013 à la FDA, compilant 8 études versus placebo dont 2 exclusivement pédiatriques, il a été montré que le bénéfice évalué sur le score composite (symptômes, médicaments) était lié à la durée du traitement pré-saisonnier (< 8 semaines, 8 < 12 semaines, 12 < 16 semaines, ≥ 16 semaines), et observé significativement à partir de 12 semaines [75]. Enfin, le bénéfice clinique étant sous tendu par des modifications des paramètres immunologiques. Suarez-Fueyo et al. ont montré chez 58 adultes, dont 40 traités plus de 2 ans que ces modifications (IgE, IgG4, marqueurs lymphocytaires T1 et T2) sont significatives dès un mois de traitement, puis se renforcent et se stabilisent [76].

Les études précédentes testent un début de traitement plus proche du premier jour d'exposition pollinique, et ce jusqu'à 7 jours avant. Le bénéfice de la mise en œuvre d'une ITA pendant la saison pollinique, alors que les sujets sont déjà exposés et symptomatiques, doit être discuté en regard du risque d'effets indésirables théoriques possibles (par excès d'allergène comme cela a été observé lors d'ITSC) et du délai nécessaire à la mise en place des modifications immunologiques et l'obtention de l'effet du traitement (qui limite en effet le bénéfice pour le patient). La durée de la saison pollinique, comme l'intensité de l'exposition, notamment au pic sont à considérer, de même que le schéma de l'ITA (ITSC, ITSL) et la dose administrée, avec un risque de cumul entre l'exposition environnementale et celle du traitement, ainsi que le risque de perdre de vue le patient si on attend la saison pollinique suivante. Creticos et al. ont réalisé une revue systématique des publications sur l'ITA co-saisonnière, chez l'enfant et l'adulte,

sans toutefois différencier les deux tranches d'âge [77]. Huit études pour l'ITSC (947 patients, dont 3 essais randomisés contrôlés) et 11 pour l'ITSL (2668 patients ; dont 3 essais randomisés, contrôlés, 1 abstract de congrès) ont été analysées. Pour l'ITSC, les auteurs concluent à une fréquence d'effets systémiques chez les patients traités de 0 à 7 % pendant la saison ou la période jusqu'au pic pollinique, de 0 à 6 % pendant la période au décours du pic ou en dehors de la saison, et pour les patients des bras placebo de 0 à 7 %. Pour l'ITSL, la fréquence des effets systémiques est de 0 à 4 % en période pollinique et 0 % en dehors pour les patients traités, et 0 à 2 % pour ceux du bras placebo. Les résultats de l'analyse sont les mêmes pour les effets indésirables qualifiés de sérieux ou sévères, ou les arrêts de traitement. Les auteurs suggèrent donc que la tolérance des traitements co-saisonniers n'est pas différente de celle des autres schémas. Ils soulignent toutefois l'hétérogénéité des études notamment en termes de dose reçue par les patients, de produits concernés, rapportée dans 3 des études sur l'ITSC, 8 des études sur l'ITSL (première dose pour Phl p 5 allant de 0,00016 à 15 µg, par exemple). Enfin, l'étude rapportée par Reich et al., chez 276 adultes traités pendant les 3 premières semaines de la saison pollinique (comprimé phléole ; ITA active : 219 ; placebo = 57), montre l'absence de différence significative en termes de bénéfice clinique mais aussi d'effets indésirables quelle que soit le niveau de sévérité entre les 2 bras, mais des modifications immunologiques significatives (IgE, IgG4) [78].

3.4. (Question 21) Peut-on prescrire plusieurs ITA en même temps ?

Le recours au traitement par ITA des patients allergiques polysensibilisés passe par différentes étapes :

- identifier parmi les sensibilisations dépistées par les tests allergologiques les allergènes en cause dans les manifestations allergiques qui pourraient faire l'objet d'une ITA, par l'interrogatoire, et/ou test de provocation nasale ou conjonctivale et/ou test d'exposition en chambre (recherche clinique). Les explorations fonctionnelles nasale (rhino-manométrie) et bronchique (spirométrie, oscillométrie d'impulsion chez le jeune enfant) seront un argument complémentaire d'indication d'ITA (actuellement uniquement en recherche clinique) en cas de dépistage positif d'une atteinte inflammatoire permanente sub-clinique ;
- analyser les expositions environnementales (allergénique ou non, types, durée, pertinence clinique) du patient ;
- analyser le degré d'homologie des allergènes impliqués (allergies croisées) ;
- s'appuyer le cas échéant sur la biologie moléculaire pour définir les déterminants (allergènes majeurs ou mineurs spécifiques versus croisant) en cause dans la sensibilisation ;
- s'assurer de la disponibilité de produits d'ITA pour les sources d'allergènes identifiées et du niveau de preuve de leur efficacité/sécurité pour chacun de ces produits ;
- analyser la possibilité d'un mélange (allergènes homologues) plutôt que des ITA séparées ;
- utiliser des doses suffisantes pour obtenir l'action thérapeutique ;
- envisager la sécurité et la compatibilité d'un mélange en lien avec la quantité d'extraits utilisés.

L'efficacité de l'ITA avec des mélanges d'allergènes homologues a été montrée pour les pollens de graminées et d'arbres. Les homologues ont été décrites par Lorenz et al. [79]. En revanche, on manque de données de bonne qualité méthodologique sur l'efficacité de l'ITA avec des mélanges d'allergènes non homologues, en général de familles taxonomiques différentes [80]. Il a été montré que les propriétés enzymatiques de certains allergènes pouvaient

dégrader les allergènes introduits dans un mélange, c'est notamment le cas des acariens, des moisissures et des venins. L'Agence européenne du médicament a rédigé des règles de bonnes pratiques concernant la préparation des extraits, en particulier des mélanges à usage thérapeutique pour l'ITA [81]. Ainsi, les mélanges contenant des allergènes ayant des propriétés protéolytiques (acariens et moisissures par exemple) doivent être évités [42]. En cas de sensibilisation à des allergènes homologues, l'usage d'un seul d'entre eux ou d'un mélange d'entre eux est possible (il en est ainsi de la composition des comprimés : phléole ou mélange d'allergènes homologues 5 graminées, acariens de la poussière de maison). Différentes recommandations déconseillent l'usage de mélanges dans un même flacon d'allergènes non homologues [10,82]. Les rédacteurs de ces RPC sont informés des nombreux mélanges graminées/bétulacées et graminées/oléacées utilisés par les allergologues (mélanges non homologues, mais non incompatibles). Il n'y a pas de données publiées dans la littérature qui sont contre ce type de mélange.

Dans une enquête menée en France auprès de 2434 patients (1490 adultes) suivis par 287 allergologues, 70,2 % étaient polysensibilisés, [acariens (80,2 %), pollens de graminées (74,9 %), phanères d'animaux (50,5 %)] [83]. L'association acariens et pollens de graminées était la plus fréquente (39,7 % des patients). Une ITA était prescrite chez 84,3 % des patients, principalement sublinguale, avec des extraits d'acariens seuls (53,3 % des cas), de graminées seuls (20,3 %), et de pollens d'arbres seuls (12,6 %). Parmi eux, 72,5 % recevaient une seule préparation. Celle-ci contenait un seul allergène pour 86 % d'entre eux, deux allergènes pour 12,8 % et trois allergènes ou plus pour 1,1 % d'entre eux. Deux préparations distinctes étaient prescrites à 26,3 % des patients avec un seul allergène dans 97 % des cas. Par ailleurs, les essais cliniques menés avec les comprimés ont été réalisés chez des patients mono comme poly-sensibilisés, avec un bénéfice identique [84].

En cas de recours à une ITA à plusieurs allergènes, pour des raisons d'efficacité, de bénéfice attendu, de tolérance par le patient et de sécurité, il n'est pas conseillé de mener une ITA vis-à-vis de plus de deux sources allergéniques non homologues.

La tolérance d'une ITA avec deux sources allergéniques et deux traitements différents a été montrée pour les comprimés dans un travail mené chez 102 adultes allergiques aux pollens de graminées et d'ambroisie [85]. Dans ce travail, l'initiation à deux semaines d'intervalle des deux traitements, la prise à distance pendant les deux premières semaines des traitements conjoints, puis la prise à 5 minutes d'intervalle pendant les deux semaines suivantes a été bien tolérée (absence de réaction locale sévère, de réactions systémiques, de crise d'asthme, de recours à l'adrénaline).

L'association de deux traitements par la même voie – sous-cutanée ou sublinguale – mais aussi par deux voies différentes est possible [42]. Ainsi, l'association d'un traitement par voie sous-cutanée, par exemple à un allergène perannuel et d'un traitement sublingual, par exemple à un pollen, a été décrite.

Si la tolérance est bonne, il paraît indiqué d'espacer les prises sublinguales pour éviter la saturation du système immunitaire local, d'au moins 30 minutes. Pour la voie sous-cutanée, les injections peuvent être consécutives, le temps de surveillance de 30 minutes devant être respecté.

3.5. (Question 22) Faut-il prévoir une montée des doses progressive pour une ITA par voie sublinguale ?

Pour l'ITSL, la phase d'augmentation des doses est plus courte (3–12 jours) que pour l'ITSC, voire non nécessaire [12]. Pour les schémas pré-/co-saisonniers il faut refaire cette phase de montée en dose au cabinet lors de chaque réinstauration de traitement, en années 2 et 3.

L'ITSL par comprimé est par exemple souvent débutée directement à la dose de maintenance. La 1^{ère} prise des comprimés doit être réalisée en présence d'un praticien expérimenté afin de prendre en charge d'éventuels effets indésirables, et le patient doit être surveillé pendant 30 minutes [86].

Concernant l'ITSL par APSI, il n'existe pas d'étude prouvant qu'une montée progressive des doses, pourtant de pratique courante, améliore la tolérance. Toutefois, le schéma thérapeutique classique propose, par analogie avec l'ITSC, une phase initiale d'escalade des doses avant d'atteindre la dose fixe de maintenance [12]. Cette phase est celle réalisée depuis des années en toute sécurité par les allergologues selon l'allergène en cause et le profil attendu et observé de réactivité du patient et donc, cette attitude est à privilégier si le traitement est débuté par le patient en autonomie au domicile et pour les patients les plus fragiles (asthmatiques, comorbidités, enfants).

3.6. (Question 23) Combien de jours, quel(s) schéma(s), lorsque cette montée en dose est recommandable ?

La montée de doses ne se fait pas pour toutes les ITA. Dans les ITSL par comprimé, la dose est en 2020 fixe pour 2 comprimés et sur 3 jours pour un autre. Elle est dictée par l'étude pivot et les résumés des caractéristiques des produits enregistrés. La première prise des ITSL en comprimé se fait au cabinet du médecin puis à domicile en cas de bonne tolérance. Pour les ITSL en gouttes, les montées de doses reposent sur une dose journalière qui est augmentée progressivement tous les jours sur plusieurs jours, voire plusieurs semaines jusqu'à la dose de maintenance journalière. Les prises des gouttes sont faites directement à domicile, sans supervision médicale. En général, pour l'ITSL en gouttes, la montée classique se fait en 9–12 jours (flacons 10 IR puis 300 IR).

Pour les ITSC, le schéma initial des administrations repose le plus souvent sur des injections hebdomadaires avec des doses progressives, suivit à la phase de maintenance par des injections espacées toutes les 4 à 8 semaines. Dans certains cas, les montées de doses peuvent être réalisées en quelques jours (rush) voire sur une journée (*ultrarush*) pour arriver plus rapidement à la dose de maintenance [12]. Les injections d'ITSC sont toujours réalisées chez un allergologue ou un médecin compétent en allergologie et formé à la pratique de l'ITA avec une surveillance d'au moins 30 min après l'injection.

Il n'existe donc pas de progression universelle dans la montée des doses des ITA aussi bien pour la quantité d'allergène que pour les espacements entre chaque prise. Il existe au contraire plutôt une grande hétérogénéité selon les habitudes et les études publiées [87], où les progressions dépendent du risque d'effets indésirables liés à la voie d'administration (plus importants pour l'ITSC que pour l'ITSL), à la forme galénique, à l'indication et aux protocoles utilisés. Il n'existe par ailleurs pas de différence selon l'âge, notamment entre enfant et adulte : les espacements et la progression des doses sont identiques.

Des adaptations ponctuelles des doses sont possibles pendant l'initiation selon l'apparition ou non d'effets indésirables (asthme) ou la présence d'événements intercurrents comme les viroses ou la prise de certains médicaments (AINS).

Les essais cliniques randomisés sur les ITA ont rarement évalué directement comme objectifs principal ou secondaires différentes montées de dose, ce qui explique la grande hétérogénéité dans les publications sur le sujet et dans la vraie vie.

3.7. (Question 24) Quelle dose de maintenance recommander ?

Force est de constater que de nombreuses études sur les recommandations internationales souffrent de grandes hétérogénéités cliniques et méthodologiques [87], du fait de l'introduction de

diverses sources et types d'extraits allergéniques, de durées de traitement, de doses, de résultats de mesures, de symptômes (types et sévérité), de types de population. . . De plus, les populations étudiées sont en général en petit nombre [26,88]. En conséquence, les résultats de méta-analyses doivent être considérées avec précaution.

3.7.1. Pour l'ITSC

L'efficacité clinique sur la RA et l'asthme est bien établie. Il est précisé que l'ITSC à petite dose est inefficace. Par ailleurs, de fortes doses d'extraits allergéniques peuvent entraîner des niveaux élevés d'effets systémiques. Aussi, des efforts ont été faits pour définir la « dose optimale mensuelle » (la dose induisant un effet clinique bénéfique sans provoquer d'effets indésirables), en unités biologiques ou en quantité d'allergène majeur. Pour la majorité des extraits allergéniques, la dose d'allergène majeur injectée de façon mensuelle est comprise entre 5 et 20 µg. Mais peu d'études et anciennes [89], démontrent que l'amélioration clinique est dose-dépendante [90].

La sécurité doit prendre en compte le risque d'effets systémiques et d'anaphylaxie qui est associé de façon plus grande chez les sujets avec asthme. Certains patients présentent une réaction systémique avec des injections de la « dose optimale » [91].

3.7.2. Pour l'ITSL

La sécurité et la bonne tolérance ont été démontrées, malgré quelques effets indésirables légers locaux oropharyngés en début de traitement. Ces effets ne sont pas toujours dose-dépendants [92]. En revanche, quelques réactions comme de l'urticaire, de l'angio-œdème et de l'asthme, peuvent apparaître lors de la montée des doses ; elles sont dose-dépendantes et allergène-dépendantes.

L'efficacité a été démontrée dans plusieurs méta-analyses, incluant des études de phase III, de grande ampleur, sur la RA au pollen : de faibles doses (25 000 *standardized quality tablet* [SQ-T] et 100 *index of reactivity* [IR]), équivalent à 5–7 µg d'allergène Phl p 5 par jour, sont inefficaces. En revanche, 15 à 20 µg par jour doivent être utilisés pour obtenir une amélioration clinique des symptômes [93].

Dans une étude [94] il a été démontré qu'une dose élevée (33–40 µg d'allergène majeur de Phl p 5, quotidienne) n'était pas plus efficace que 15–25 µg. Pour les autres allergènes, le manque d'études de phase II et d'outil objectif de mesure de la réactivité d'un patient à une dose définie ne permettant pas d'être formel, les recommandations internationales [1] ne peuvent qu'être générales. La dose recommandée correspond alors à la dose maximale bien tolérée, définie par l'allergologue en fonction du profil de chaque patient (réactivité clinique, type d'allergène, comorbidités. . .).

3.8. (Question 25) Quels sont les critères d'arrêt définitif prématuré d'une ITA ?

Les critères d'arrêt prématuré d'une ITA ont parfois fait l'objet de recommandations de faible niveau de preuve. Plusieurs circonstances, ci-dessous listées, peuvent les faire évoquer et éventuellement réaliser.

3.8.1. Absence d'efficacité

L'efficacité doit être appréciée par des échelles de score validées (symptômes, prises médicamenteuses). Il est donc important d'avoir des valeurs initiales précédant la mise en route de l'ITA. Une fois l'ITA débutée, son efficacité doit être évaluée en répétant ces échelles de score. Une absence d'efficacité après une saison pour un traitement saisonnier ou un an pour un traitement perannuel nécessite d'évaluer sa ou ses cause(s). Une mauvaise observance, un choix d'extrait inadéquat ou une dose trop faible, un mauvais timing

de prise, des expositions allergéniques plus fortes sont alors des éléments à prendre en compte dans la prise de décision. En l'absence de cause corrigeable l'ITA est arrêtée prématurément [12,95].

3.8.2. Survenue d'effets indésirables

Les réactions locales sont assez courantes avec l'ITSC (érythème, prurit et gonflement à l'injection) et l'ITSL (prurit oropharyngé, gonflement ou les deux), affectant jusqu'à 82 % des patients sous ITSC et 75 % sous ITSL. Des symptômes gastro-intestinaux peuvent également survenir avec cette dernière. La plupart du temps ces effets indésirables surviennent en début de traitement et disparaissent en quelques jours ou semaines sans traitement. Si cela peut compromettre l'observance, la prise d'un antihistaminique oral ou une adaptation transitoire de posologie, lorsque cela est réalisable, peuvent être utiles [8,12]. En cas de traitement par ITSL en gouttes et apparition de symptômes gastro-intestinaux, le patient pourrait aussi cracher le produit, après l'avoir gardé 2 minutes sous la langue. Si cette technique ne permet pas d'améliorer les symptômes, l'ITA pourra être arrêtée.

En cas de survenue d'un effet indésirable systémique ou grave, le rapport bénéfices/risques doit être évalué pour décider de l'arrêt ou de la poursuite de l'ITA [9–11]. De la même façon, en cas d'apparition d'une contre-indication à l'ITA, ou de la survenue d'une grossesse, il faudra prendre une décision en fonction du rapport bénéfices/risques [12,96–98].

3.8.3. Désir du patient

La durée de l'ITA conditionne son efficacité sur le moyen et long terme après son arrêt. Il est important d'en informer le patient pour obtenir son adhésion et une bonne observance, garantes d'une bonne efficacité [99].

3.9. (Question 26) Pendant combien de temps faut-il prescrire une ITA ?

La poursuite de l'ITA dans le temps peut avoir pour objectif d'en augmenter l'efficacité sur les symptômes, mais aussi de modifier durablement l'histoire naturelle de la maladie allergique ce qui peut se traduire par la persistance de l'effet à l'arrêt du traitement et/ou par la diminution du risque d'apparition d'un asthme en cas de RA. Ce sont essentiellement les données concernant la durée optimale de l'ITA permettant d'obtenir un effet persistant durable sur les symptômes et la consommation médicamenteuse à l'arrêt du traitement qui ont fait l'objet d'études méthodologiquement satisfaisantes.

Une revue systématique de la littérature a montré que des augmentations de la production de cytokines inhibitrices, telles que l'IL-10 et les anticorps IgG4 spécifiques aux allergènes, sont induites dans les semaines suivant le début de l'ITA pour les allergènes saisonniers et perannuels. En général, une ITA de 2 à 4 mois est nécessaire pour le début de l'efficacité alors que l'effet clinique maximal est atteint dans les 1 à 2 ans de traitement [100]. Pour une efficacité clinique à long terme, au moins 3 ans d'ITSC ou d'ITSL sont nécessaires, ce qui entraîne une tolérance clinique et immunologique — persistance des avantages cliniques et suppression de l'immunité de type 2 pendant plusieurs années après l'arrêt du traitement [100].

Plusieurs études randomisées contrôlées ont mis en évidence un effet prolongé de l'ITSL apprécié sur le score des symptômes et/ou la consommation médicamenteuse pendant les deux années suivant l'arrêt d'une ITA au pollen de graminées effectuée pendant trois saisons polliniques consécutives [39,101,102]. De plus, dans la publication de Valovirta et al. (étude GAP) un effet significatif sur la diminution des symptômes d'asthme et de la consommation de médicament pour asthme a également été observé, comparativement au placebo, pendant les 2 années suivant l'arrêt de l'ITA

[39]. Dans ces trois essais l'efficacité d'une année sur l'autre sous traitement est au moins identique mais doit tenir compte de la variabilité de l'exposition pollinique selon les années. Pour la voie sous-cutanée, une étude publiée en 1999 a comparé l'efficacité de l'ITSC au pollen de graminées chez des patients initialement traités pendant 3 ou 4 années consécutives puis randomisés selon l'arrêt du traitement et son remplacement par un placebo ou sa poursuite 3 ans [103]. Aucune différence sur le score des symptômes et l'utilisation des traitements de secours n'a été mise en évidence pendant les 3 ans supplémentaires de l'essai entre le groupe des patients poursuivant l'ITA comparativement au groupe recevant le placebo [103]. De plus, les scores des symptômes et médicaments étaient significativement plus bas dans ces deux groupes que dans un groupe témoin n'ayant jamais reçu d'ITSC [103]. Dans le même sens, une étude sur un an, chez des patients ayant reçu une ITSC à l'ambrosie pendant au moins trois ans a retrouvé une efficacité persistante sur le score des symptômes chez les patients ayant arrêté l'ITA (relayée par un placebo) comparativement à ceux poursuivant l'ITA [104].

Concernant l'ITSL aux acariens, un essai randomisé contrôlé a montré la persistance d'un effet sur le score des symptômes de RA pendant l'année suivant l'arrêt de l'ITSL initialement effectuée pendant 1 an [105]. Un autre essai randomisé contrôlé a également retrouvé un effet persistant 1 an après l'arrêt de l'ITSL aux acariens chez des patients rhinitiques initialement traités pendant 3 ans et supérieur à celui obtenu avec des durées de traitement de 1 an et 2 ans [106]. Dans une étude en ouvert ayant suivi les patients pendant 15 ans l'effet de l'ITSL aux acariens sur les scores cliniques a été considéré comme persistant à 7 ans pour les patients ayant reçu 3 années d'ITSL et à 8 ans pour ceux ayant été traités pendant 4 ans mais ce travail est méthodologiquement critiquable et porte sur un petit nombre de patients [107]. En revanche, il ne semble pas que la poursuite de l'ITA aux acariens au-delà de 3 ans apporte un bénéfice supplémentaire sur les scores cliniques [108,109].

Enfin, un travail récent a utilisé le test de provocation nasal pour évaluer l'efficacité de l'ITSL et de l'ITSC au pollen de graminées un an après l'arrêt du traitement initialement poursuivi sur deux années. Comparativement au placebo il existait une différence significative à la deuxième année de traitement pour l'ITSC et l'ITSL mais celle-ci n'existait plus lors du suivi à un an après arrêt de l'ITA que le traitement ait été administré par voie sous-cutanée ou par voie sublinguale [110]. Les seules données disponibles dans l'asthme étaient en prévention primaire, jusqu'à la publication d'études en vraie vie : dans ces études, des patients avec des traitements antiasthmiques et donc considérés comme souffrant d'asthme à l'inclusion, après un traitement par ITA par comprimés de graminées pendant au moins 2 ans, montraient une réduction de l'utilisation des traitements pour l'asthme, qui était significative et progressive au cours et jusqu'à 2 à 6 ans après la fin de l'ITA [23,24]. Des résultats identiques ont été retrouvés pour l'ITA au pollen de bouleau [22].

4. D - Voie d'administration, efficacité et sécurité

4.1. (Question 27) Quelle est l'efficacité à long terme de l'ITA par voie sous-cutanée ?

L'ITSC est un traitement efficace pour la RA qui ne répond pas aux traitements pharmacologiques symptomatiques, entraînant une réduction de 50 % des scores symptomatiques et une réduction de 80 % des scores médicamenteux [12,111]. Contrairement aux médicaments symptomatiques, l'ITSC peut avoir des effets persistants après son arrêt, car elle agit par une modification de la réponse immunitaire [112]. Il a été montré que plusieurs années de traitement par ITSC ont effectivement une durée d'efficacité de 7 à 12 ans après l'arrêt [52,113].

4.1.1. Rhino-conjonctivite allergique

Dans la RA, l'efficacité de l'ITSC a été démontrée dans plusieurs méta-analyses [8]. Son efficacité moyenne est supérieure au montélukast, aux antihistaminiques et aux corticoïdes nasaux [52,113,114]. De nombreux essais en double insu contre placebo ont confirmé que l'ITSC est efficace pour réduire non seulement les scores de symptômes et l'utilisation de médicaments, mais aussi pour améliorer la qualité de vie et induire des changements favorables dans les marqueurs immunologiques spécifiques [8,11,52].

Sur le long terme, en plus de traiter les symptômes d'allergie, l'ITSC semble empêcher la progression de la RA vers l'asthme et le développement de nouvelles sensibilisations allergiques chez les sujets mono-sensibilisés [52,112]. Plus spécifiquement, un traitement par ITSC peut empêcher le développement de nouvelles sensibilisations chez les enfants mono-sensibilisés aux acariens et l'apparition d'asthme allergique chez les patients atteints de RA induite par les pollens d'herbacées et/ou de bouleau [8,9]. À ce sujet, une étude de suivi de 5 ans a montré que des enfants mono-sensibilisés aux acariens recevant une ITSC avaient une probabilité de nouvelles sensibilisations plus faible par rapport à un groupe témoin [115]. Chez les sujets atteints de RA, de nombreuses études contrôlées ont montré que l'ITSC améliore également les symptômes d'asthme chez les adultes et enfants atopiques sensibilisés cliniquement aux allergènes saisonniers et perannuels [11]. Les données suggèrent que 3 ans d'ITSC au pollen de graminées offrent des avantages qui persistent encore 3 ans après l'arrêt, tandis que tout avantage potentiel à long terme après l'arrêt, en utilisant des allergènes perannuels, reste à déterminer [11].

4.1.2. Asthme

Dans l'asthme allergique, l'efficacité clinique de l'ITSC a été démontrée dans plusieurs revues systématiques et méta-analyses [8,11,12]. L'ITSC réduit les symptômes d'asthme et l'utilisation de médicaments. Elle améliore la qualité de vie spécifique à l'asthme [5] avec une amélioration faible mais significative de la fonction pulmonaire [1].

Des études de petite taille montrent que l'efficacité de l'ITSC persiste pendant quelques années après l'arrêt du traitement [8]. Bien que les études à long terme soient moins nombreuses, il y a une base de preuves modestes à l'appui de l'efficacité de l'ITSC dans l'amélioration des scores de symptômes après l'arrêt du traitement [5].

Cools et al. ont examiné des sujets souffrant d'asthme, allergiques aux acariens et/ou au pollen de graminées et traités par ITSC pendant l'enfance [116] et réévalués au début de l'âge adulte après un arrêt moyen de l'ITSC de $9,3 \pm 2,6$ ans ; les résultats ont été comparés à ceux d'un groupe témoin de sujets asthmatiques qui présentaient des caractéristiques d'asthme comparables et ont été traités avec des médicaments appropriés de l'asthme pendant l'enfance mais pas d'ITSC. Lors de la réévaluation, le risque de symptômes d'asthme était 3 fois plus élevé dans le groupe témoin que dans le groupe traité par ITSC [116]. L'utilisation de médicaments antiasthmiques était également plus prononcée dans le groupe témoin. Les auteurs ont conclu que l'ITSC a des effets à long terme sur les symptômes d'asthme chez les jeunes adultes. Par contre, dans une méta-analyse, avec 96 essais cliniques randomisés éligibles et 6 séries de cas, l'effet de l'ITSC sur les bénéfices à long terme et les exacerbations n'était pas concluant [66].

4.2. (Question 28) Chez quels patients peut-on conseiller une ITA par voie sublinguale (gouttes et/ou comprimés) ?

Plusieurs revues systématiques avec méta-analyses ont démontré l'efficacité de l'ITSL en gouttes et comprimés ; elle permet une amélioration significative des symptômes et une diminution de la consommation de traitements pharmacologiques par rapport au

placebo [5–7,11,13]. Elles ont aussi souligné l'innocuité de l'ITSL. L'ITSL est considérée comme présentant un meilleur profil de sécurité que l'ITSC, car la plupart des événements indésirables sont locaux et transitoires et n'entraînent peu ou pas d'interruption ou d'arrêt du traitement [13]. En plus, l'ITSL semble mieux tolérée chez l'enfant [117].

L'ITSL est ainsi recommandée pour le traitement de la RA chez l'adulte et l'enfant, offrant un bénéfice à court terme pour le traitement d'une RA modérée à sévère mal contrôlée malgré la pharmacothérapie [10]. Elle est efficace non seulement comme traitement causal de la RA due aux allergènes saisonniers, mais aussi pour la RA aux allergènes perannuels [117]. Une revue systématique avec méta-analyse a aussi démontré qu'un traitement par ITSL est efficace pour réduire de manière significative les scores de symptômes oculaires totaux et individuels (rougeur, démangeaisons et larmolements) chez les patients atteints de conjonctivite allergique, avec ou sans rhinite [26]. Dans l'asthme allergique, plusieurs méta-analyses avec un petit nombre d'études ont montré une réduction significative des symptômes d'asthme et de l'utilisation de médicaments antiasthmiques [8]. Son efficacité dans le traitement de l'asthme allergique, associé à une rhinite, suggère que les patients avec un tel profil clinique pourraient être la population optimale. L'ITSL, dans une méta-analyse récente, a montré une capacité à réduire l'inflammation spécifique aux allergènes dans les voies respiratoires supérieures et inférieures [31]. Dans une étude avec un comprimé d'acariens l'ITSL a permis de prévenir l'apparition d'exacerbations [21]. L'ITSL a montré une amélioration significative de la qualité de vie des patients atteints de RA ; l'effet bénéfique ne varie pas en fonction de la présence ou de l'absence d'asthme et est similaire chez les patients monosensibilisés et polysensibilisés [8].

4.3. (Question 29) Quelle est l'efficacité à long terme de l'ITA par voie sublinguale ?

Plusieurs années de traitement par ITSC ont une durée d'efficacité de 2 ans minimum (7 à 12 ans en moyenne) après l'arrêt [52]. Les données provenant d'essais cliniques récents à grande échelle suggèrent que l'ITSL a à peu près le même effet clinique relatif que l'ITSC [52]. Pour l'asthme allergique et la rhinite, de nombreux essais en double insu contre placebo ont confirmé que l'ITSL est efficace pour réduire les scores de symptômes et l'utilisation de médicaments, améliorer la qualité de vie et induire des changements favorables dans les marqueurs immunologiques spécifiques [52].

Contrairement aux médicaments symptomatiques, l'ITA peut avoir des effets persistants après son arrêt, car elle agit par une modification de la réponse immunitaire [112]. Un traitement par ITSL semble empêcher la progression de la RA vers l'asthme et le développement de nouvelles sensibilisations allergiques [8,9,52,112]. Ces effets ont été mis en évidence dans 4 études en double insu contre placebo jusqu'à 2 ans après avoir terminé 3 ans de traitement par comprimés d'ITSL au pollen de graminées chez l'adulte [102,113] et chez l'enfant [39] et 1 an après pour une ITSL gouttes de 3 ans au pollen de graminées [69] et une ITSL comprimé acariens de 1 an [106] chez l'adulte.

Trois études récentes en vraie vie montrent qu'une ITSL pendant au moins 2 ans permet une réduction de l'utilisation des traitements pour asthme, significative et progressive au cours et jusqu'à 2 à 6 ans après la fin d'une ITSL par comprimés de graminées [23,24] et une ITSL gouttes au pollen de bouleau [22].

4.4. (Question 30) Quel est le profil de sécurité de l'ITA par voie sous-cutanée ?

Le profil de sécurité de l'ITSC a été évalué dans plusieurs revues générales [10,12,52,118,119], des études de phase III, des

revues systématiques avec méta-analyses [29,119] et des études de cohortes [120–122].

Les effets indésirables de l'ITSC peuvent être locaux ou systémiques. Les réactions locales précoces (érythème, œdème, prurit dans les 30 min suivant l'injection) sont fréquentes et touchent jusqu'à 82 % des patients sous ITSC [12]. Elles sont liées au principe actif (allergènes) et ne prédisposent pas au risque de réaction systémique. Les réactions locales retardées (nodules sous-cutanés prurigineux, persistant plusieurs semaines à plusieurs mois) sont rares et touchent 0,5 à 1 % des patients qui reçoivent un extrait adsorbé sur hydroxyde d'aluminium [123].

Les réactions systémiques peuvent être à type d'anaphylaxie. Les réactions de grade 1 (cutanéomuqueuses généralisées ou impliquant les voies aériennes supérieures) et de grade 2 (asthme notamment) représentent 74 et 23 % des réactions systémiques, respectivement [117]. Elles surviennent après 0,1 à 0,2 % des injections [10,12,52,118,119], chez environ 2 % des patients [10].

Elles débutent dans plus de 80 % des cas dans les 30 minutes suivant l'injection [10,52]. L'incidence des réactions systémiques sévères est approximativement de 1 par million d'injections [12]. Ce risque semble plus élevé en cas d'asthme associé, d'antécédent d'anaphylaxie, d'utilisation d'extrait naturel, de sensibilisations au pollen et animaux et lorsque la phase de montée en dose est accélérée [8,10,119]. Certains consensus considèrent que la tolérance est étroitement dépendante de la compétence du médecin qui réalise l'injection et de l'organisation appropriée de son cabinet (avec notamment de l'adrénaline auto-injectable à disposition) [32]. En cas de survenue d'une réaction systémique, le rapport bénéfice–risque de l'ITA doit être réévalué. La fréquence et chronologie de survenue des réactions systémiques justifient une surveillance médicale de 30 minutes après chaque injection. Le prétraitement par antihistaminiques oraux ne prévient pas le risque de récurrence de réaction systémique [10].

Le taux de mortalité par anaphylaxie serait de 1 pour 2 à 2,5 millions d'injections aux États-Unis [12]. Ce taux est stable depuis plusieurs décennies, comme le confirme la cohorte rétrospective de l'académie américaine d'allergologie de 1990–2001 et celle de 2008 à 2016 ayant comptabilisé 54,4 millions d'injections avec 7 décès, avec 0,1 % de réactions systémiques (soit 8,7 par 10 000 injections par an dont 0,35 graves) [121,123]. Un tel risque n'est pas retrouvé en Europe, comme témoigne la cohorte rétrospective italienne [122] ayant inclus, de 1988 à 2018, 3037 patients (et 91 187 injections) avec aucun décès, aucune anaphylaxie et une seule utilisation d'adrénaline, ni dans la cohorte prospective européenne (Espagne, Allemagne, France) EASSY [120] ayant inclus, de 2012 à 2014, 3902 patients (et 57 463 injections) avec aucun décès, 97 réactions systémiques dont 4 sévères et 17 utilisations d'adrénaline. Il faut noter que la pratique de l'ITSC aux États-Unis est très différente de celle en Europe avec l'utilisation très fréquente de mélanges d'allergènes pratiqués par l'allergologue lui-même [124]. Le rapport bénéfice–risque et l'existence d'une alternative n'ayant pas entraîné de risque vital (ITSL) ont incité la Haute Autorité de santé à dérembourser l'ITSC aux pneumoallergènes en 2017 [125].

En cas de survenue d'une réaction systémique, le rapport bénéfice–risque de l'ITA doit être réévalué. La fréquence et chronologie de survenue des réactions systémiques justifient une surveillance médicale de 30 minutes après chaque injection. Le prétraitement par antihistaminiques oraux ne prévient pas le risque de récurrence de réaction systémique [10].

4.5. (Question 31) Quel est le profil de sécurité de la ITA par voie sous sublinguale ?

Le profil de sécurité de l'ITSL a été évalué dans plusieurs revues générales [8,10,12,52], des études de phase III, des revues

systématiques avec méta-analyses [31,117] et des études de cohortes [120].

Les effets indésirables les plus fréquents sont les réactions locales : prurit oropharyngé, œdème de la langue et du plancher buccal ou des lèvres, rhino-conjonctivite allergique [52]. Une revue des données de tolérance de 66 études totalisant 4378 patients ayant reçu 1 181 000 doses par voie sublinguale, a révélé des effets indésirables locaux touchant jusqu'à 75 % des patients [126]. Les revues plus récentes confirment que ces réactions locales surviennent chez 60–85 % des patients, débutent dans les minutes qui suivent la prise du traitement [8,12]. Elles sont observées au cours des premières jours, voire des premières semaines de traitement, et disparaissent spontanément par la suite [8]. La prémédication par antihistaminiques permet de réduire leur fréquence et leur intensité [10]. D'autres effets indésirables de prévalence rare à très rare ont été rapportés, tels que les symptômes d'asthme, des manifestations gastro-intestinales (gastralgies, douleurs abdominales et œsophagite à éosinophiles) ou cutanées (érythème, urticaire) [117]. Ils pourraient justifier l'intérêt d'une montée de dose progressive et adaptable à chaque patient.

Les réactions systémiques sont plus rares. Elles sont observées chez 1 % des patients environ et débutent dans deux tiers des cas dans les deux heures suivant la prise du traitement [10,52,120]. La plupart des symptômes systémiques sont légers (urticaire, angio-œdème) à modérés (bronchospasme, dyspnée, toux, dysphonie, douleur abdominale). D'exceptionnels cas d'anaphylaxie ont été décrits [8,31,98,117]. Aucun décès, aucune hospitalisation n'ont été rapportés. Dans la cohorte prospective européenne (Espagne, Allemagne, France) EASSY ayant inclus, de 2012 à 2014, 461 patients, 12 ont présenté des réactions systémiques sans gravité [120].

4.6. (Question 32) Quel est le profil de sécurité de l'ITA chez le patient poly-sensibilisé ?

En pratique clinique, 60 à 80 % des patients consultant un allergologue sont poly-sensibilisés [42]. Ils sont soit mono-allergiques et polysensibilisés (leurs symptômes sont soit liés à un seul allergène bien qu'ils en reconnaissent plusieurs), soit poly-allergiques et polysensibilisés (leurs symptômes sont liés à plus d'un allergène) [42]. Les recommandations de l'EAACI sur la prise en charge des patients poly-sensibilisés et poly-allergiques est très claire sur le fait que le nombre de sensibilisations est moins important que la pertinence clinique de chaque allergène quant à l'indication de l'ITA [127]. Peu d'études se sont focalisées sur les effets indésirables de l'ITA spécifiquement dans le sous-groupe des patients poly-allergiques [128–130]. Les essais cliniques récents incluant de grands effectifs et les études observationnelles après la mise sur le marché n'ont cependant pas retrouvé plus d'effets indésirables chez les sujets poly-sensibilisés lorsqu'une mono-ITA était utilisée [10,42]. La question qui se pose est celle des mélanges d'allergènes et de la difficulté d'imputer un effet indésirable s'il survient à un allergène particulier du mélange. L'agence européenne des médicaments (EMA) recommande aux allergologues de ne pas mélanger les allergènes qui ne font pas partie de la même famille, et de ne pas mélanger les allergènes perannuels avec les allergènes saisonniers, ni de faire des mélanges avec des allergènes à propriétés protéolytiques (comme les moisissures, les acariens) [18]. Ce choix thérapeutique reste assez fréquent aux États-Unis (où quasiment toutes les prescriptions d'ITA sont des mélanges, de 8 allergènes en moyenne), mais pas en Europe (où jusqu'à 20–40 % des prescriptions sont des mélanges) [124].

Dans l'enquête réalisée en France auprès de 287 allergologues, 70 % des 2434 patients polysensibilisés inclus étaient poly-allergiques [131]. Parmi ces 1634 patients poly-allergiques,

73 % étaient traités avec une préparation allergénique et 26 % recevaient une double ITA. Dans 86 % des cas les patients étaient traités avec un seul extrait allergénique, dans 13 % un mélange de deux allergènes et seul 1 % des patients avaient reçu une préparation de plus de deux allergènes [131]. Chez tous ces patients, le profil de sécurité du traitement était bon et similaire à celui des patients mono-sensibilisés, traités par ITA. Une étude prospective observationnelle allemande a montré que, chez des patients sensibilisés aux pollens de bouleau et de graminées, l'efficacité et la sécurité de l'ITA ne dépendaient pas du fait qu'ils étaient mono- ou poly-sensibilisés [132].

4.7. (Question 33) Pour quelle voie et traitement d'ITA ou profil de patient faut-il prescrire une trousse d'urgence ?

L'utilisation d'une trousse d'urgence dans un contexte d'ITA n'est pas clairement définie. Dans tous les essais thérapeutiques, un traitement de secours par antihistaminique H1, corticoïdes locaux et oraux, bronchodilatateurs à courte durée d'action (surtout en présence d'un asthme) est prescrit. Il ne contient pas d'adrénaline auto-injectable en Europe. S'il paraît approprié de prescrire en pratique un traitement symptomatique le temps d'atteindre la pleine efficacité de l'ITA et en cas d'effets indésirables, la vraie question concerne la prescription d'adrénaline auto-injectable pour traiter une éventuelle anaphylaxie.

L'étude EASSI menée en France, en Allemagne et en Espagne, chez 4316 patients a permis de rechercher dans la vraie vie, les effets indésirables imputables aux 4363 traitements d'ITA prescrits. Parmi les prescriptions, il y en avait 3397 d'ITSC et 976 d'ITSL. Au total, 79 réactions systémiques ont été reportées chez les patients traités par ITSC (2,3 %), et 11 chez les patients traités par ITSL (1,1 %). La plupart des réactions apparaissaient pendant la montée des doses, et n'étaient pas sévères. Seulement 4 réactions ont été classées comme sévères (0,9 %) et aucune comme très sévère. Elles avaient toutes lieu au cabinet du médecin. Les principaux facteurs de risque de réaction systémique lors d'un traitement par ITSC étaient l'utilisation d'extraits naturels non modifiés (OR=2,7), l'absence de traitement symptomatique pour les allergies (OR=1,7), et un diagnostic d'asthme (OR=1,7). Un épisode précédent d'anaphylaxie augmentait considérablement le risque d'anaphylaxie au cours d'un traitement par ITSC (OR=17,3). En général, en considérant la durée du suivi des patients, le risque d'une réaction systémique était de 0,023 par patient par an [120,133].

Dans la publication pédiatrique de l'étude EASSI [133], 1563 enfants ont été inclus, pour lesquels 1578 traitements d'ITA ont été prescrits : 1127 ITSC et 451 ITSL (gouttes : 73,8 % ; comprimés : 26,2 %). Durant la période de suivi, les patients avaient reçu 19 669 doses d'ITSC et 131 550 doses d'ITSL. Au total, 24 patients (1,5 %) ont rapporté 29 réactions systémiques, dont plus de la moitié respiratoire et plus d'un tiers cutané. Trois épisodes d'anaphylaxie ont été observés après des injections d'ITSC [120].

Aux États-Unis la prescription d'adrénaline auto-injectable est recommandée à la fois pour l'ITSC et l'ITSL, ce qui n'est pas le cas en Europe. Cette question ne se pose en effet pas dans l'ITSC aux pneumallergènes, car c'est le professionnel de santé qui doit disposer d'adrénaline (prérequis) pour effectuer les injections d'ITA. La question ne peut se poser qu'en cas de réaction survenant au-delà du délai de surveillance de 30 minutes. Quel cas il est nécessaire de réévaluer le bénéfice-risque, l'observance des règles de sécurité et la recherche de facteurs de risque non identifiés (exercice physique, affection concomitante notamment).

5. E - Choix de l'allergène

5.1. (Question 34) Quelle est la place des tests cutanés d'allergie dans le choix de l'allergène ?

La sélection d'un allergène pour une ITA repose sur la preuve d'une sensibilisation IgE-dépendante et la vérification de sa pertinence clinique. Elle se base sur la combinaison d'une histoire clinique évocatrice et d'examen complémentaires *in vivo* et *in vitro* [12]. Les tests cutanés d'allergie (prick-tests) sont, d'une façon générale, plus sensibles que le dosage des IgE spécifiques pour diagnostiquer une sensibilisation [134,135] bien qu'extrêmement corrélés à lui [136]. Ils montrent le pontage des IgE avec des protéines de l'extrait allergénique testé (sensibilisation), une bonne sensibilité (extrait-dépendant), une lecture facile et immédiate, une bonne reproductibilité (avec une technique standardisée et un opérateur entraîné), une pertinence clinique validée [137] et sont praticables à tout âge. Ils n'exposent qu'exceptionnellement (<0,1 %) à un risque de réaction systémique [138]. Le nombre des extraits disponibles est cependant limité, du fait de la complexité des dossiers pharmaceutiques et cliniques d'enregistrement ; ils ont le statut réglementaire d'APSI. Les tests cutanés ne témoignent cependant que d'une sensibilisation, la technique est manuelle, et les allergènes moléculaires ne sont pas disponibles pour leur réalisation. Des faux positifs sont possibles sur un dermographisme mais ils sont éliminés en réalisant un contrôle négatif. Des faux négatifs sont possibles en cas de qualité médiocre de l'extrait ou d'erreurs techniques ou encore d'interférences médicamenteuses telle la prise d'antihistaminiques H1 [136]. Les tests intradermiques ne sont pas indiqués pour l'exploration des allergies respiratoires car ils ne sont pas plus performants et ils peuvent induire des résultats faussement positifs et davantage d'effets indésirables [136].

Les tests cutanés d'allergie doivent être réalisés en 1ère intention dans tout bilan étiologique de rhinite présumée allergique et être corrélés avec l'histoire clinique et l'exposition environnementale des patients [139]. Les prick-tests sont également recommandés en première intention dans le bilan allergologique d'un asthme [140]. Ils ne sont pas appropriés pour le suivi clinique notamment en cours d'ITA.

5.2. (Question 35) Quelle est la place des IgE spécifiques sources et moléculaires dans le choix de l'allergène ?

La sélection d'un allergène pour une ITA repose sur la preuve d'une sensibilisation IgE-dépendante et la vérification de sa pertinence clinique. Elle se base sur la combinaison d'une histoire clinique évocatrice et d'examen complémentaires *in vivo* et *in vitro* [12]. Le dosage des IgE spécifiques est d'une façon générale moins sensible que les tests cutanés d'allergie pour diagnostiquer une sensibilisation [134,135] et extrêmement corrélé à eux [136]. La recherche d'IgE spécifiques sources et d'IgE moléculaires est un complément éventuel du bilan allergologique initial (histoire clinique + tests cutanés d'allergie). Elle confirme la sensibilisation IgE, permet de mettre en évidence l'implication d'un allergène majeur et écarte une sensibilisation uniquement liée à des allergènes mineurs (parmi lesquels des panallergènes, pour lesquels l'ITA ne serait pas très efficace) [12]. Par ailleurs, lorsque les tests cutanés d'allergie ne sont pas réalisables ou interprétables (dermographisme, eczéma étendu), les IgE spécifiques peuvent apporter un argument supplémentaire à l'histoire clinique. Si les IgE sources ne permettent pas de confirmer la pertinence des sensibilisations [137], en pratique, elles sont utilisées pour confirmer l'absence de sensibilisation à un allergène qui paraissait pertinent à l'anamnèse, mais pour lequel les prick-tests sont négatifs. Les IgE moléculaires permettent de mettre en évidence une sensibilisation à un allergène majeur accessible à une ITA et de

rechercher une sensibilisation à des allergènes mineurs pour lesquels l'ITA n'est pas indiquée, ou à des panallergènes responsables de sensibilisations croisées susceptibles d'influer sur la décision thérapeutique. Elles permettraient ainsi de redresser le diagnostic étiologique dans 50 % des cas d'allergie pollinique, changeant ainsi l'indication et/ou la composition d'une ITA [141].

Le choix des allergènes utilisés dans l'ITA est largement fondé sur les résultats des tests cutanés d'allergie et l'histoire clinique. Chez le patient polysensibilisé, il est intéressant de réaliser les IgE moléculaires pour accroître la probabilité de succès de l'ITA, mettre en évidence une sensibilisation à un pan-allergène, révéler une sensibilisation croisée. Les patients non sensibilisés aux allergènes majeurs sont de moins bons candidats à l'ITA [142].

5.3. (Question 36) Comment choisir un allergène pour l'ITA chez le patient polysensibilisé ?

Le choix des allergènes utilisés dans l'ITA chez le patient polysensibilisé peut être optimisé par le dosage d'IgE spécifiques d'allergènes moléculaires pour accroître la probabilité de succès de l'ITA en ciblant l'allergène source/majeur, mettre en évidence une sensibilisation à un pan-allergène, révéler une allergie croisée.

Plusieurs études de cohortes soutiennent cette démarche. Dans une étude portant sur 175 patients présentant une sensibilisation à deux pollens dont les saisons polliniques se superposent (olivier et graminées), chez 55 % d'entre eux le choix de l'extrait allergénique initialement effectué au vu de l'histoire clinique et des résultats des tests cutanés d'allergie a été modifié après dosage des IgE spécifiques des allergènes moléculaires majeurs et mineurs des pollens [143]. Dans une étude chez l'enfant, le dosage des IgE pour les allergènes moléculaires majeurs des pollens permet de préciser l'indication d'une ITA avec une modification de la décision d'ITA dans 42 % des cas chez 651 enfants souffrant de RA saisonnière modérée à sévère et avec tests cutanés jugés comme pertinents [144].

La plupart des essais publiés contrôlés contre placebo dans l'ITSC et l'ITSL ont été menés avec un seul allergène chez des patients mono et polysensibilisés, sans utilisation des dosages d'IgE spécifiques d'allergènes moléculaires. Les recommandations des groupes d'experts [10,42] découlent des résultats ainsi obtenus (polysensibilisation avec mono-allergie, polysensibilisation avec polyallergie d'allergènes homologues, polysensibilisation avec polyallergie d'allergènes non homologues) et de quelques constats :

- les patients non sensibilisés aux allergènes majeurs sont de moins bons candidats à l'ITA [142] ;
- chez le patient poly-allergique, une mono-ITA est aussi efficace qu'une double ITA [43] ;
- et l'agence européenne du médicament déconseille les mélanges d'allergènes non homologues [81].

Ainsi, une mono-ITA avec l'allergène le plus pertinent (en fonction de la durée des symptômes, de la sévérité des symptômes, de l'impact sur la qualité de vie, de la difficulté de l'éviction) permet un coût moindre et une meilleure observance à l'ITA. En cas de double ITA, chacune ne contiendra que des allergènes homologues ou non compatibles du fait de la présence d'une activité protéasique, pour éviter une dégradation protéolytique, une compétition antigénique, un effet de dilution ou une difficulté d'imputer un effet indésirable à un allergène en particulier [10,42]. Les triples ITA sont exceptionnellement utilisées et uniquement si plusieurs allergènes sont clairement pertinents.

5.4. (Question 37) *Quelle est la place des tests de provocation nasale dans le choix de l'allergène ?*

Le test de provocation nasale (TPN) a son intérêt si le bilan (histoire clinique + tests cutanés d'allergie + dosage d'IgE spécifiques) ne permet pas d'identifier l'allergène causal [10]. Il mesure directement les effets sur l'organe cible mais en pratique, peu de centres le réalisent, peu ou pas d'extraits allergéniques sont enregistrés dans cette indication, un seul allergène est testé par séance, certains allergènes manquent, le test n'est pas standardisé, et bien que des efforts aient été entrepris ces dernières années [145–147], il persiste une absence de mesure objective, et il n'est probablement pas représentatif de la vraie vie. Ainsi, si en théorie le TPN est un complément diagnostique éventuel du bilan allergologique initial, son intérêt en pratique courante est limité.

Dans le cas particulier de la rhinite à sensibilisation locale, un phénotype clinique toujours en discussion, il existe, comme dans la RA classique une inflammation à éosinophiles mais les tests cutanés d'allergie et le dosage des IgE spécifiques sériques sont négatifs. Le diagnostic est apporté par un TPN vis-à-vis de l'allergène jugé pertinent par la clinique [148]. Certains auteurs considèrent que le TPN permet un suivi d'une ITA [149], mais ce critère n'a pas été retenu par les sociétés savantes [10] et n'est pas discuté dans les recommandations de la SFA.

5.5. (Question 38) *Faut-il choisir des allergènes standardisés ?*

Les APSI ont une composition, une concentration et une posologie, variables, fixées par l'allergologue, selon le profil individuel du patient. Ils sont préparés selon la prescription du médecin à partir de préparations mères individuelles autorisées par l'ANSM, obtenues par extraction de pollens de graminées, d'arbres, d'herbacées, d'acariens, de phanères ou de moisissures. Chaque allergène peut être délivré seul ou en association selon la prescription du médecin.

Chaque APSI a une activité biologique propre. L'activité allergénique d'un extrait quantifie sa capacité à induire une réaction allergique in vivo par un test cutané pratiqué sur un ensemble de sujets allergiques à la substance en question. L'expression de la puissance des extraits allergéniques en unités biologiques est une des méthodes visant à améliorer la reproductibilité et la tolérance des produits d'ITA puisqu'elle permet de produire des lots reproductibles. Cette reproductibilité fait intervenir un étalon pour chaque allergène, qui peut être une préparation de référence internationale, nationale ou interne. En pratique, les Préparations de Références Internes (PRI) sont les plus utilisées. En l'absence de référence internationale, chaque laboratoire développe sa propre méthode de standardisation, à laquelle est associée une unité de dosage spécifique. Les unités biologiques ne sont donc pas comparables d'un laboratoire fabricant à l'autre. Chaque industriel producteur d'APSI a défini une méthode de standardisation qui lui est propre avec une unité d'activité allergénique spécifique.

Un extrait allergénique standardisé présente une activité allergénique uniforme d'un lot à un autre de la solution mère. L'objectif de la standardisation des extraits allergéniques est de garantir la quantité et la qualité d'un lot à un autre, en ajustant les variations inhérentes à l'activité biologique entre les lots de matières premières en raison des différences d'origine géographique, de conditions de culture, de procédés d'extraction, de variations saisonnières ou annuelles [125]. C'est un prérequis important de fiabilité, d'efficacité et de sécurité.

Pour les allergènes courants, de nombreuses entreprises proposent désormais une préparation caractérisée, standardisée et stable pour l'ITA, comme recommandé par l'EMA [10,118,125,150].

5.6. (Question 39) *Quelle est la place des allergènes non standardisés ?*

Pour les allergènes courants, de nombreuses entreprises commercialisent une préparation standardisée et stable pour les APSI (ITA et prick-tests d'allergie). Pour d'autres, comme les moisissures et les phanères d'animaux, la complexité, la variabilité et la stabilité des allergènes posent des problèmes de fabrication. La quantification des protéines individuelles est compliquée car les allergènes dans la nature sont générés en différentes isoformes avec une activité biologique variable. Cela peut affecter la quantification des protéines par des méthodes de détection immunologique [10,118,125,150].

Le manque d'extraits standardisés peut entraver le diagnostic des patients éligibles à une ITA et peut entraver l'efficacité de l'ITA. Les préparations non standardisées peuvent varier entre les lots, augmentant ainsi le risque d'effets indésirables. Une purification et une caractérisation plus poussées de ces allergènes pourraient conduire à de meilleurs extraits pour l'avenir. Dans la mesure du possible, des produits allergènes standardisés doivent être utilisés pour l'ITA [10,118,150].

Néanmoins, pour certaines ITA et dans des circonstances très particulières (par exemple les phanères de chat chez un vétérinaire), il est bien pratique de pouvoir utiliser des extraits non standardisés.

5.7. (Question 40) *Quels mélanges d'allergènes sont possibles ?*

L'Agence européenne du médicament (EMA) a rédigé des règles de bonnes pratiques concernant les mélanges pour l'ITA [81]. Ceux contenant des allergènes ayant des propriétés protéolytiques (acariens, moisissures par exemple) sont interdits.

Ces mélanges concernent les patients poly-sensibilisés et poly-allergiques. L'efficacité de l'ITA avec des mélanges d'allergènes homologues a été montrée pour les pollens de graminées ou d'arbres et avec les acariens. En revanche, on manque de données de bonne qualité méthodologique sur l'efficacité et la sécurité de l'ITA avec des mélanges d'allergènes non homologues, en général de familles taxonomiques différentes [151].

Il n'y a aucune justification scientifique pour ajuster le mélange en fonction des résultats des tests de diagnostic, car la taille/le taux de ces derniers ne sont pas corrélés aux manifestations cliniques.

5.8. (Question 41) *Comment et pourquoi impliquer le patient dès le début ?*

Dans la revue de la littérature pour l'EAACI de Roberts et al., les auteurs reprennent dans la discussion les considérations pratiques pour les professionnels de santé proposant un traitement par ITA [10]. Afin d'évaluer le patient et de choisir la meilleure approche, les auteurs recommandent une communication transparente avec les patients et/ou leur famille sur les modalités de l'ITA, les bénéfices et potentiels effets indésirables attendus, les contre-indications à l'ITA [10]. En cas de polyallergie avérée, les auteurs rapportent qu'il est important d'évaluer quel(s) allergène(s) est (sont) le(s) plus significatif(s) sur le plan clinique [10] et de l'expliquer aux patients.

Dans l'article de Bernstein et al., les auteurs rapportent qu'il est important de prendre en considération la volonté et la capacité du patient à être observant au traitement pour le choix entre ITSL et ITSC [32]. La compliance au traitement lors d'autres traitements doit être recherchée et si le patient ne veut pas prendre un traitement quotidiennement, le médecin ne devrait pas prescrire d'ITSL [32]. Le patient doit être éduqué sur l'importance de la compliance au traitement et sur les réactions allergiques locales potentielles pour éviter l'arrêt précoce de l'ITSL [32].

Il a été constaté que 30–40 % des patients arrêtent leur ITSL au cours de la première année [152]. On sait qu'une bonne observance s'explique autant, sinon plus, par la façon de prescrire que par la façon de suivre la prescription ; médecin et malade y ont donc chacun une part de responsabilité [153]. Les causes majeures d'arrêt précoce du traitement sont ses effets indésirables, le laps de temps entre le début du traitement et son efficacité, et son coût ; d'où l'importance de la relation médecin-patient [154].

Il faut engager le patient dès le début de la prise en charge et suivre les pistes proposées par la Haute Autorité de santé pour améliorer l'observance du patient [155] :

- écouter le patient, partager les informations et les décisions, délivrer conseils et précautions à prendre ;
- proposer des temps dédiés d'éducation thérapeutique en lien avec la stratégie thérapeutique ;
- écouter, suivre et soutenir le patient tout au long de son parcours.

Il faut pour chaque patient expliquer la maladie (ex. « L'allergie respiratoire résulte d'un déséquilibre du système immunitaire », « L'allergie respiratoire est une maladie chronique résultant à la fois d'une prédisposition génétique et de facteurs environnementaux ; chez les personnes génétiquement prédisposées, l'exposition à plusieurs facteurs comme la pollution, le tabagisme, le changement climatique peuvent induire ou aggraver une allergie », « L'allergie respiratoire est une maladie évolutive, qui s'aggrave avec le temps avec un risque accru de polysensibilisation voire d'asthme », « L'allergie respiratoire a des conséquences lourdes : Incidences directes de la maladie : les symptômes physiques affectent la capacité à accomplir les activités quotidiennes, la qualité du sommeil, engendrant de la fatigue et altérant les fonctions cognitives, augmentant le nombre d'accidents de la route et abaissant les résultats scolaires et professionnels : la rhinite allergique est la maladie chronique ayant la plus forte incidence sur la productivité »). Les avantages et les objectifs à courts et longs termes de l'ITA doivent être clairement expliqués (ex. « L'ITA est efficace quand les autres médicaments ne le sont plus », « L'ITA est la seule solution thérapeutique traitant durablement l'allergie et efficace sur tous les symptômes, après 1–3 mois de prise quotidienne », « L'ITA est un traitement ciblé qui induit une tolérance aux allergènes en rééquilibrant le système immunitaire », « L'ITA permet dans un certain nombre de cas le retour à une vie normale après l'arrêt des 3 à 5 ans de traitement », « L'ITA chez l'enfant particulièrement a un rôle pour empêcher l'aggravation de la maladie allergique ») ainsi que les contraintes (« L'ITA n'est pleinement efficace que si elle est prise tous les jours pour l'ITSL [ou mois pour l'ITSC] pendant 3 années ») et effets indésirables du traitement [156]. Le profil du patient doit également être analysé pour s'assurer d'une motivation forte de façon à garantir une observance optimale et ce, dans la durée [157].

6. F - Suivi du patient

6.1. (Question 42) Comment s'assurer de la bonne observance thérapeutique du patient

Comme pour tout traitement de maladies chroniques, l'observance (adhésion) thérapeutique est un élément clé de l'efficacité d'une ITA. La notion d'observance regroupe trois concepts : acceptation (mesurée le jour de la consultation), compliance (ou conformité, mesurée par les prises correctes quotidiennes ou mensuelles des doses comme elles ont été prescrites) et persévérance (mesurée par la durée du traitement comme elle a été expliquée). Celle-ci se mesure par l'interrogatoire (parfois aidé de questionnaire spécifique), le renouvellement d'ordonnance,

la venue aux consultations programmées et le contenu des flacons/blisters d'ITA. Si le taux de sortie des patients inclus dans les études randomisées contrôlées évaluant l'ITSL est relativement faible, de moins de 20 % [158], ce chiffre ne reflète cependant pas l'observance réelle quotidienne des patients [52] qui est considérée comme faible, comme pour tout traitement chronique et quel que soit la maladie. Il a ainsi été démontré en Allemagne [152], à partir de bases de données de pharmacies chez des patients allergiques au pollen de graminées et suivis entre 2005 et 2007 que la persistance pour l'ITSL après un an (71 %) et deux ans (51 %) est meilleure que celle pour l'ITSC (55 % et 34 % respectivement). Les causes de non-observance sont multiples, intentionnelles (70 %) comme la non-compréhension du bénéfice du traitement, les représentations des maladies et de leur traitement, le coût du traitement, l'absence d'efficacité telle qu'espérée, l'apparition d'effets indésirables ou non intentionnelles (30 %) comme l'oubli des prises de doses d'ITSL, des rendez-vous médicaux.

Certains éléments pourraient améliorer l'observance tels que le partage de décisions avec le patient, l'éducation sur les effets indésirables, la technique et l'intérêt des prises régulières du traitement [10]. Les pistes à suivre pour améliorer l'observance du patient sont résumées dans un document de la Haute Autorité de santé [155] :

- écouter le patient, partager les informations et les décisions, délivrer conseils et précautions à prendre ;
- proposer des temps dédiés d'éducation thérapeutique en lien avec la stratégie thérapeutique ;
- écouter, suivre et soutenir le patient tout au long de son parcours.

Il n'existe pas de mesure validée permettant d'améliorer l'observance de l'ITA. Un suivi rapproché tous le 3 mois pourrait optimiser l'observance [10]. La pratique des téléconsultations régulières, ou de rappels grâce à des applications smartphone par exemple pourraient améliorer l'observance [10].

6.2. (Question 43) Quand évaluer l'efficacité d'une ITA ?

Dans les études randomisées contrôlées, l'efficacité à court terme d'une ITA est mesurée pendant l'ITA (pendant la saison pollinique ou d'exposition maximale aux acariens, l'automne), l'efficacité à long terme au moins 1 an après l'arrêt de l'ITA [10]. Pour obtenir un bénéfice maximal sur le long terme, une ITA d'au moins 3 ans est recommandée [10]. Le moment optimal d'évaluation d'une ITA est indéterminé. Les études suggèrent un bénéfice sur les scores de symptômes après 1–3 mois de traitement par ITSL acariens et pollens. Le type d'allergène et les modalités de l'ITA prescrite sont à prendre en compte pour déterminer la fréquence du suivi. Une ITSL pré-/co-saisonnière nécessite une évaluation à court terme, et l'efficacité d'une année à l'autre peut être impactée par les variations de la charge allergénique environnementale. Une évaluation à 3 mois, 6 mois, 12 mois la première année, puis au minimum 2 fois par an est adaptée pour évaluer l'efficacité et renforcer l'observance.

6.3. (Question 44) Comment évaluer l'efficacité d'une ITA ?

Les scores des symptômes et de recours aux médicaments sont recommandés pour évaluer l'efficacité de l'ITA dans les essais contrôlés randomisés, afin de mesurer leur réduction par rapport au placebo [159] et de pouvoir comparer les études à partir de critères homogènes ; ils sont mieux standardisés pour la RA [160] que pour l'asthme. Ces scores ont cependant peu d'utilité en pratique clinique car composites et non transposables aisément (symptômes et consommation médicamenteuse). Leurs variations reflètent imparfaitement la réalité des symptômes, leurs contrôles et leurs retentissements sur la qualité de vie.

Aucun outil de mesure clinique objectif n'est disponible pour évaluer l'efficacité de l'ITA dans la pratique clinique. Il n'existe pas de marqueur biologique validé [161] et les mesures obtenues en chambre d'exposition ne peuvent être utilisées dans la pratique courante [162]. L'évaluation doit néanmoins prendre en compte de la façon la plus objective possible l'évolution des symptômes, ainsi que l'utilisation de traitements associés. Cela va également dépendre de l'objectif thérapeutique défini avec le patient en début de traitement. L'échelle visuelle analogique ou les nouveaux tests de contrôle de la rhinite pourraient être utiles [12,163]. Pour l'asthme allergique, le nombre d'exacerbations et la fonction respiratoire sont les paramètres les plus adaptés, le score de contrôle ne reflétant que les symptômes des 4 dernières semaines. Dans les deux cas le recours au traitement de secours, notamment corticostéroïdes oraux, est un marqueur de non-contrôle à prendre en compte.

7. G - Autres aspects

7.1. (Question 45) Comment évaluer la qualité de vie du patient avec un traitement par ITA ?

Les revues systématiques de l'EAACI [5,66] ont recensé 11 essais cliniques dans l'asthme allergique (dont 3 en ITSC) et 30 dans la RA (dont 17 en ITSC) utilisant des questionnaires (dans la grande majorité spécifiques) de qualité de vie. Certaines de ces études montrent une amélioration de cette dernière, mais compte-tenu de l'hétérogénéité, les données n'ont pas pu être méta-analysées.

Pour la RA les scores validés et référencés sont le RQLQ (score spécifique) et le SF36 (score générique) ; le RQLQ dispose d'une version courte (mini RQLQ) et d'adaptations aux jeunes enfants et aux adolescents [164,165], il permet la comparaison entre groupes mais pas à l'intérieur d'un groupe ou à l'échelon d'un individu. Il n'est donc pas utilisable en pratique clinique [166]. Pour l'asthme, les questionnaires validés sont l'AQLQ et ses dérivés (mini AQLQ notamment) [150,167], également non utilisables en pratique clinique. Obstruction nasale, conjonctivite et altérations du sommeil altèrent particulièrement la qualité de vie, avec pour ces dernières des échelles spécifiques potentiellement intéressantes (score d'Epworth, questionnaire de l'Hôtel-Dieu, échelle de Karolinska).

7.2. (Question 46) Faut-il prescrire des médicaments à la demande associés à un traitement par ITA ?

La plupart des essais cliniques publiés autorise des médicaments symptomatiques de secours à la demande, son utilisation permet d'ailleurs de mesurer l'efficacité du traitement par ITA dans ces essais. D'autres arguments sont en faveur de la prescription d'un traitement à la demande associé à une ITA en pratique clinique : la plupart des effets indésirables locaux sont en début de traitement et peuvent être amendés par un antihistaminique H1 associé, ils sont en général de faible intensité mais peuvent inquiéter le patient qui arrêtera prématurément son ITA. Pour les patients qui ont connu des réactions allergiques locales la saison précédente et traités par ITA en co-saisonnier, un groupe d'experts recommande d'associer des antihistaminiques oraux H1 de deuxième génération [32], validant ainsi la pratique de nombreux allergologues.

7.3. (Question 47) Quelles autres comorbidités faut-il considérer avant la prescription d'une ITA ?

Certaines comorbidités ont soulevé des inquiétudes quant à l'utilisation de l'ITA sans l'existence de données concrètes. Il s'agit notamment des troubles psychiatriques et/ou mentaux, qui

peuvent poser le problème de l'observance et de la collaboration, ainsi que les infections chroniques, les immunodéficiences et les affections nécessitant des médicaments immunosuppresseurs posant le problème du dérèglement immunitaire. Les patients mentalement ou physiquement incapables de communiquer sont des candidats inadaptés à une ITA, car il leur est difficile de signaler les premiers symptômes d'une réaction systémique et le respect du calendrier de l'ITA est indispensable pour garantir une efficacité maximale. Une ITA peut être proposée aux patients atteints de maladies mentales, uniquement si la caution d'une personne l'administrant peut être obtenue. Les infections chroniques, telles que l'hépatite B ou C, le VIH, ne sont pas signalées dans la littérature comme contre-indications absolues à l'ITA, de même que les maladies métaboliques, cardiovasculaires, auto-immunes, neurologiques ou cancers guéris. Les immunodéficiences primaires sont signalées comme contre-indications relatives de l'ITA aux pneumallergènes. Chaque immunodéficiência a un impact différent et un mécanisme pathologique différent. Par exemple, l'immunodéficiência en IgA (l'immunodéficiência primaire la plus courante) n'est souvent pas diagnostiquée, car elle n'a aucun impact sur la vie du sujet et une ITA a probablement été réalisée dans des cas non diagnostiqués. Un traitement concomitant par des médicaments immunosuppresseurs est répertorié comme contre-indication par certaines recommandations ; ces médicaments pourraient avoir un impact négatif majeur sur l'efficacité de l'ITA. Le traitement anti-IgE, également considéré comme immunosuppresseur, fait exception ; il a été utilisé comme thérapie complémentaire pour améliorer la tolérance de l'ITSC à l'ambrosie [15].

L'EAACI dans ses recommandations sur les contre-indications de l'ITA [15] liste l'ensemble des maladies chroniques qui sont des contre-indications absolues ou relatives. Elles sont reprises dans un guide récent [10]. D'une façon générale toutes les maladies chroniques non contrôlées sont une contre-indication à l'initiation d'une ITA. Lorsque celles-ci sont parfaitement contrôlées, qu'il n'y a pas de risque de déséquilibre à l'initiation d'une ITA et que celle-ci est parfaitement indiquée, la contre-indication n'est que relative. L'efficacité attendue d'une l'ITA est le véritable paramètre pour décider puisqu'il est douteux que ces maladies interfèrent avec le mécanisme d'action de l'ITA.

7.4. (Question 48) Comment assurer le suivi des autres comorbidités allergiques chez un patient traité par ITA ?

La prescription d'une ITA à un patient allergique qui en a les indications et qui est porteur d'une comorbidité allergique nécessite d'assurer le suivi de l'ensemble des maladies allergiques dont il souffre [10,15]. À chaque consultation de réévaluation d'une ITA chez l'allergologue prescripteur, un interrogatoire minutieux doit être effectué, portant, entre autres, sur les signes cliniques de conjonctivite, d'asthme, de rhinite, de dermatite atopique, et de syndrome oral allergique. L'utilisation de scores validés, tels que SCORAD, ARCT, ACT ou ACQ (avec leurs variantes chez l'enfant), ainsi que la réalisation d'échelles visuelles analogiques doivent être favorisées. Une mesure du souffle doit être effectuée une fois par an chez les rhinitiques et/ou asthmatiques dans le cadre du dépistage et du suivi.

7.5. (Question 49) Quelle est la place du médecin généraliste (MG) ?

Les données françaises [168] et européennes [169,170] mettent en avant un retard de consultation chez un allergologue pour prise en charge spécialisée/ITA de 8 ans. L'un des freins principaux est la méconnaissance de la sévérité de l'allergie respiratoire par le MG, la non-connaissance ou la défiance envers l'ITA, la méconnaissance

du protocole, l'attente de guidelines nationales et internationales, la méconnaissance de l'évolution de la rhinite vers l'asthme, et la non-perception de l'altération de la qualité de vie qu'entraîne une rhinite et/ou un asthme allergique. La formation initiale de tous les médecins ainsi que la formation continue des MG afin de leur présenter les dernières données de sécurité et d'efficacité de l'ITA et les dernières recommandations s'avèrent donc indispensables de façon à réduire ce délai d'errance et de perte de chance des patients. Lors de la prescription initiale de l'ITA, le MG a un rôle central : de par ses relations privilégiées avec le patient il peut identifier les candidats à une ITA, en expliquer l'intérêt, il peut révéler en amont les contre-indications. Lors du suivi de l'ITA, il peut être amené à constater une non-efficacité, des effets indésirables initiaux, le déséquilibre d'une maladie chronique contrôlée avant ITA. De même, en considérant l'efficacité d'une ITA chez un patient, le renouvellement (le traitement étant recommandé entre 3 et 5 ans) n'étant pas restreint à la spécialité d'allergologue, il pourrait être renouvelé par le MG une fois le contrôle des symptômes obtenus et avec l'accord par l'allergologue. Enfin, le MG peut également avoir un rôle dans la prise du premier comprimé sublingual pour l'ITSL débutée 2-4 mois avant la saison pollinique. Après vérification d'une bonne fonction respiratoire, de l'absence de grossesse en cours ou d'infection en cours, le premier comprimé doit être pris en présence d'un médecin et doit s'en suivre une surveillance de 30 minutes ; cela peut donc être fait chez le MG, en général plus proche géographiquement du patient que l'allergologue, et dont le planning de consultations présente beaucoup moins de contraintes (donc amélioration de l'observance).

7.6. (Question 50) Quelle conduite à tenir en cas d'affections intercurrentes et d'épidémies infectieuses ?

Tous les essais cliniques d'ITA sont faits en l'absence de comorbidités non allergiques. L'EAACI dans ses recommandations sur les contre-indications de l'ITA [15] précise que toute maladie chronique associée doit être contrôlée avant d'initier un traitement par ITA et qu'il ne s'agit que de contre-indications relatives pour la plupart d'entre elles. Ainsi, par extension il est nécessaire de réévaluer une ITA en cours de traitement en cas d'apparition d'une affection intercurrente.

À l'occasion de l'épidémie de SARS-CoV-2 en 2020, un groupe d'experts nord-américains a élaboré un schéma de priorisation temporaire des patients allergiques. Les recommandations et les commentaires ont été élaborés de manière itérative, en utilisant une méthodologie Delphi modifiée adaptée pour parvenir à un consensus [171]. Concernant les traitements par ITA, ils préconisent :

- pour les patients atteints de RA, une ITA ne doit pas être initiée, sauf circonstances inhabituelles, comme un patient dont l'exposition inévitable à un déclencheur a entraîné une anaphylaxie ou une hospitalisation liée à l'asthme, où aucune autre alternative n'est envisageable pour le court à moyen termes ;
- pour les patients recevant actuellement une ITSC pour leur RA, envisager une modification du calendrier (par exemple, élargir l'intervalle entre les injections à toutes les 2 semaines pour la montée des doses et toutes les 6 semaines pour l'entretien), ou suspendre le traitement jusqu'à ce que les mesures pandémiques aient été levées, à l'exception des patients exposés inévitablement à un déclencheur ayant entraîné une anaphylaxie ou une hospitalisation pour des conséquences liées à l'asthme lorsque aucune autre alternative n'est envisageable à court ou à moyen terme.

Le groupe APSI

Bloch-Morot Evelyne ; Bonniaud Philippe ; Bossé Isabelle ; Caimmi Davide ; Corriger Jeremy ; de Blay Frédéric ; Demoly Pascal ; Didier Alain ; Dzviga Charles ; Fontaine Jean-François ; Just Jocelyne ; Lefevre Sébastien ; Noualhaguet Christine ; Roussel Céline ; Saf Sarah.

Le comité des rédacteurs et des relecteurs

Barbaud Annick ; Beaumont Pascale ; Berlioz-Baudoin Michèle ; Ben Hayoun Michèle ; Bequignon Emilie ; Berlioz-Baudoin Michèle ; Billard-Larue Carine ; Bloch-Morot Evelyne ; Bonneau Jean-Charles ; Bonniaud Philippe ; Bossé Isabelle ; Bourrain Jean Luc ; Chabane Habib ; Cheynel Agnès ; Chiriac Anca ; Clark Evangéline ; Colas Luc ; Corriger Jeremy ; Cottet Julien ; Couderc Laure ; Danielou Martine ; De Blay Frédéric ; De Bonnecaze Guillaume ; Deschilde Antoine ; Didier Alain ; Divaret-Chauveau Amandine ; Dzviga Charles ; Farouz Jean-Charles ; Fontaine Jean-François ; Fromentin Eric ; Guilleminault Laurent ; Hoarau Cyrille ; Just Jocelyne ; Lavaud François ; Lefevre Sébastien ; Leroy Sylvie ; Lezmi Guillaume ; Lustgarten-Grillot Véronique ; Matherlier-Fusade Pascale ; Mercier Valérie ; Miguères Michel ; Mortuaire Geoffrey ; Navarro Ruth ; Perotin Collard Jeanne-Marie ; Prince Delphine ; Puillandre Erick ; Roussel Céline ; Sabouraud Dominique ; Saf Sarah ; Sauvage Christine ; Sebatigita Georges ; Serrano Elie ; Sève Edouard ; Thillay Alain ; Thomas Eric ; Touati Nidhal ; Trebuchon Florence ; Vaillant Amélie ; Zambelli Valentina.

Déclaration de liens d'intérêts

D.C. : depuis 5 ans, en lectures et/ou boards : ALK, Stallergenes Greer, AstraZeneca, GSK, Almmune.

P.D. : depuis 5 ans, en lectures et/ou boards : ALK, Stallergenes Greer, AstraZeneca, ThermoFisherScientific, Ménarini, Bausch & Lomb, Sanofi, Regeneron.

Références

- [1] Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma ARIA guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76.
- [2] Lin SY, Melvin TA, Boss EF, Ishman SL. The association between allergic rhinitis and sleep disordered breathing in children: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:504-9.
- [3] Luzzi V, Ierardo G, Viscogliosi A, Fabbri M, Consoli G, Voza I, et al. Allergic rhinitis as a possible risk factor for malocclusion: a case-control study in children. *Int J Paediatr Dent* 2013;23:274-8.
- [4] Deniaud J, Dubreil Y, Talmant J, Nivet MH, Mounsi B. À propos des allergies respiratoires en orthopédie dento-faciale. *Rev Orthop Dentofac* 2002;36:223-47.
- [5] Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:1597-631.
- [6] Feng B, Xiang H, Jin H, Gao J, Huang S, Shi Y, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mite-induced allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:220-8.
- [7] Feng B, Wu J, Chen B, Xiang H, Chen R, Li B, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:27-35.
- [8] Calderón MA, Casale TB, Togias A, Bousquet J, Durham SR, Demoly P. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:30-8.
- [9] Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderón MA, Angier E, Pfaar O, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:728-45.
- [10] Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018;73:765-98.
- [11] Cingi C, Müluk NB, Hanci D, Ulusoy S, Sahin F. Updating the role played by immunotherapy for allergic rhinitis: meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:132-42.
- [12] Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:556-68.

- [13] Devillier P, Dreyfus JF, Demoly P, Calderón MA. A meta-analysis of sublingual allergen immunotherapy and pharmacotherapy in pollen-induced seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *BMC Med* 2014;12:71.
- [14] Hedlin G, Heilborn H, Lilja G, Norrönd K, Pegelow KO, Schou C, et al. Long-term follow-up of patients treated with a three-year course of cat or dog immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:879–85.
- [15] Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015;70:897–909.
- [16] Canonica GW, Baena Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockett RF, Mallin HJ, et al. Recommendations for standardized clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of the World Allergy Organization WAO task force. *Allergy* 2007;62:317–24.
- [17] Allergen products Producta allergenica. *European Pharmacopeia*; 1997. p. 1063–8.
- [18] Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:319–25.
- [19] Mirone C, Albert F, Tosi A, Mochetti F, Mosca S, Giorgino M, et al. Efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy with a biologically standardized extract of *Ambrosia artemisiifolia* pollen: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1408–14.
- [20] Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. *Allergol J Int* 2014;23:282–319.
- [21] Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:1715–25.
- [22] Wahn U, Bachert C, Heinrich J, Richter H, Zielen S. Real-world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2019;74:594–604.
- [23] Zielen S, Devillier P, Heinrich J, Richter H, Wahn U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis. *Allergy* 2018;73:165–77.
- [24] Devillier P, Molimard M, Ansolabehere X, Bardoulat I, Coulombel N, Maurel F, et al. Immunotherapy with grass pollen tablets reduces medication dispensing for allergic rhinitis and asthma: a retrospective database study in France. *Allergy* 2019;74:1317–26.
- [25] Leonardi A, Silva D, Perez Formigo D, Bozkurt B, Sharma V, Allegri P, et al. Management of ocular allergy. *Allergy* 2019;74:1611–30.
- [26] Calderon MA, Penagos M, Sheikh A, Canonica GW, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic conjunctivitis: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1263–72.
- [27] Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:164–70.
- [28] Tam HH, Calderon MA, Manikam L, Nankervis H, Nunez IG, Williams HC, et al. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema: a Cochrane systematic review. *Allergy* 2016;71:1345–56.
- [29] Lu Y, Xu L, Xia M, Li Y, Cao L. The efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy in mite-sensitized subjects with asthma: a meta-analysis. *Respir Care* 2015;60:269–78.
- [30] Carrier C, Demoly P, Caimmi D. Omalizumab and allergen immunotherapy: a clinical report and review of the literature. *Rev Mal Respir* 2019;36:191–6.
- [31] Xu K, Deng Z, Li D, Yuan H, Liu C, Chen Z, et al. Efficacy of add-on sublingual immunotherapy for adults with asthma: a meta-analysis and systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:186–94.
- [32] Bernstein DI, Calderon MA, Canonica WG, Casale TB, Demoly P, Douglass J, et al. An international panel of experts applying scientific data to the clinical practice of allergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020 [E-pub ahead of print].
- [33] Larenas-Linnemann DE, Hauswirth DW, Calabria CW, Sher LD, Rank MA. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology membership experience with allergen immunotherapy safety in patients with specific medical conditions. *Allergy Asthma Proc* 2016;37:112–22.
- [34] Worm M, Rak S, de Blay F, Mallin HJ, Melac M, Cadic C, et al. Sustained efficacy and safety of a 300IR daily dose of a sublingual solution of birch pollen allergen extract in adults with allergic rhinoconjunctivitis: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Transl Allergy* 2014;4:7.
- [35] Kong N, Kim S, Lee SC, Park KH, Lee JH, Park JW. Subcutaneous immunotherapy in patients with fagales pollen-induced oral allergy syndrome. *Yonsei Med J* 2019;60:389–94.
- [36] Tsumagari S, Mori S, Ishizu H, Tanaka Y, Okamoto Y, Kurihara K. Evaluation of the effectiveness of subcutaneous immunotherapy using birch pollen extract for pollen-food allergy syndrome. *Arerugi* 2018;67:211–8.
- [37] Mauro M, Russello M, Incorvaia C, Gazzola G, Frati F, Moingeon P, et al. Birch-apple syndrome treated with birch pollen immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:416–22.
- [38] Larenas-Linnemann D, Luna-Pech JA. What you should not miss from the systematic reviews and meta-analyses on allergen-specific immunotherapy in 2017. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018;18:168–76.
- [39] Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS, Sørensen HF, et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention GAP trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141 [529–38.e13].
- [40] Kristiansen M, Dhimi S, Netuveli G, Halcken S, Muraro A, Roberts G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:18–29.
- [41] Devillier P, Demoly P, Molimard M. Allergen immunotherapy: what is the added value of real-world evidence from retrospective claims database studies? *Expert Rev Respir Med* 2020;14:445–52.
- [42] Demoly P, Passalacqua G, Pfaar O, Sastre J, Wahn U. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based approach. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:2.
- [43] Calderon MA, Cox L, Casale TB, Moingeon P, Demoly P. Multiple-allergen and single allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:929–34.
- [44] Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockett RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy* 2009;64:1–59.
- [45] Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J* 2014;7:6.
- [46] Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005;60:4–12.
- [47] Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, Ramanathan M, Segal JB, et al. Allergenspecific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatrics* 2013;131:1155–67.
- [48] Agostinis F, Tellarini L, Canonica GW, Falagiani P, Passalacqua G. Safety of sublingual immunotherapy with a monomeric allergoid in very young children. *Allergy* 2005;60:133–4.
- [49] Rienzo VD, Minelli M, Musarra A, Sambugaro R, Pecora S, CanonicaWG, et al. Postmarketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years. *Clin Exp Allergy* 2005;35:560–4.
- [50] Rodriguez Perez N, Ambriz Moreno MJ. Safety of immunotherapy and skin tests with allergens in children younger than five years. *Rev Allerg Mex* 2006;53:47–51.
- [51] Paniagua MJ, Bosque M, Asensio O, Larramona H, Marco MT. Immunotherapy with acarus extract in children under the age of 5 years. *Allergol Immunopathol* 2002;30:20–4.
- [52] Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1288–96.
- [53] Frølund L, Durham SR, Calderon M, Emminger W, Andersen JS, Rask P, et al. Sustained effect of SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet on rhinoconjunctivitis quality of life. *Allergy* 2010;65:753–7.
- [54] Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:851–7.
- [55] Maciag MC, Phipatanakul W. Preventing the development of asthma: stopping the allergic march. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19:161–8.
- [56] Global Initiative for Asthma; 2020 [Last access: April 15th 2020] <http://www.ginasthma.org>.
- [57] Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy* 2012;67:1327–37.
- [58] Pitsios C, Tsoumani M, Bilò MB, Sturm GJ, Rodríguez Del Río P, Gawlik R, et al. Contraindications to immunotherapy: a global approach. *Clin Transl Allergy* 2019;9:45.
- [59] Caimmi D, Demoly P. L'immunothérapie allergénique par APSI : place et perspectives pour le traitement et la prévention des allergies respiratoires ; le cas des pollinoses. *Rev Fr Allergol* 2019;59:617–23.
- [60] Elliott J, Kelly SE, Johnston A, Skidmore B, Gomes T, Wells GA. Allergen immunotherapy for the treatment of allergic rhinitis and/or asthma: an umbrella review. *CMAJ Open* 2017;5:E373–85.
- [61] Ji DX, Tan JR, Yu HW. Efficacy, safety and compliance of immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2019;54:894–901.
- [62] Leader BA, Rotella M, Stillman L, Del Gaudio JM, Patel ZM, Wise SK. Immunotherapy compliance: comparison of subcutaneous versus sublingual immunotherapy. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:460–4.
- [63] Chester JG, Bremberg MG, Reisacher WR. Patient preferences for route of allergy immunotherapy: a comparison of four delivery methods. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:454–9.
- [64] Reinhold T, Brüggemann J. Cost-effectiveness of grass pollen SCIT compared with SLIT and symptomatic treatment. *Allergo J Int* 2017;26:7–15.
- [65] Rønberg S, Johnsen CR, Theilgaard S, Winther A, Hahn-Pedersen J, Andreasen JN, et al. Cost-minimization analysis of sublingual immunotherapy versus subcutaneous immunotherapy for house dust mite respiratory allergic disease in Denmark. *J Med Econ* 2016;19:735–41.
- [66] Dhimi S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:1825–48.
- [67] Kaur A, Skoner D, Ibrahim J, Li Q, Lockett RF, Blaiss M, et al. Effect of grass sublingual tablet immunotherapy is similar in children and adults: a Bayesian approach to design pediatric sublingual immunotherapy trials. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1744–9.
- [68] Ott H, Sieber J, Brehler R, Folster-Holst R, Kapp A, Klimek L, et al. Efficacy of grass pollen sublingual immunotherapy for three consecutive seasons and after cessation of treatment: the ECRIT study. *Allergy* 2009;64:1394–401.

- [69] Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62:943–8.
- [70] Horak F, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, Lemell P, Devillier P, Montagut A, et al. Early onset of action of a 5-grass-pollen 300-IR sublingual immunotherapy tablet evaluated in an allergen challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:471–7.
- [71] Didier A, Worm M, Horak F, Sussman G, de Beaumont O, Le Gall M, et al. Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:559–66.
- [72] Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:167–73.
- [73] Blaiss M, Maloney J, Nolte H, Gawchik S, Yao R, Skoner DP. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:64–71.
- [74] Calderon MA, Birk AO, Andersen JS, Durham SR. Prolonged preseasonal treatment phase with Grazax sublingual immunotherapy increases clinical efficacy. *Allergy* 2007;62:958–61.
- [75] FDA Advisory Committee Briefing Document; ORALAIR® Sublingual Tablets November 04 2013; 2013.
- [76] Suárez-Fueyo A, Ramos T, Galán A, Jimeno L, Wurtzen PA, Marin A, et al. Grass tablet sublingual immunotherapy downregulates the TH2 cytokine response followed by regulatory T-cell generation. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:130–8.
- [77] Creticos PS, Bernstein DI, Casale TB, Lockey RF, Maloney J, Nolte H. Coseasonal initiation of allergen immunotherapy: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:1194–204.
- [78] Reich K, Gessner C, Kroker A, Schwab JA, Pohl W, Villesen H, et al. Immunologic effects and tolerability profile of in-season initiation of a standardized-quality grass allergy immunotherapy tablet: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in adults with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. *Clin Ther* 2011;33:828–40.
- [79] Lorenz AR, Lüttkopf D, May S, Scheurer S, Vieths S. The principle of homologous groups in regulatory affairs of allergen products—A proposal. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;148:1–17.
- [80] Nelson HS. Specific immunotherapy with allergen mixes: what is the evidence? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:549–53.
- [81] European Medicines Agency. Guideline on allergen products: production and quality issues. London: European Medicines Agency; 2008 [EMA/CHMP/BWP/304831/2007] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003333.pdf.
- [82] Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:S1–55.
- [83] Didier A, Chartier A, Démonet G. Immunothérapie spécifique sublinguale : ODISSEE un an après. Résultats préliminaires d'ODISSEE Observatoire de l'indication, du choix de prise en charge par Immunothérapie spécifique sublinguale ainsi que de l'adhésion et de l'observance au traitement chez les patients souffrant d'allergie respiratoire—rhinite et/ou conjonctivite et/ou asthme allergique. *Rev Fr Allergol* 2011;51:476–84.
- [84] Nelson H, Blaiss M, Nolte H, Würtz SØ, Andersen JS, Durham SR. Efficacy and safety of the SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in mono- and polysensitized subjects. *Allergy* 2013;68:252–5.
- [85] Maloney J, Berman G, Gagnon R, Bernstein DI, Nelson HS, Kleine-Tebbe J, et al. Sequential treatment initiation with Timothy grass and Ragweed sublingual immunotherapy tablets followed by simultaneous treatment is well tolerated. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:301–9.
- [86] Didier A, Bons B. Safety and tolerability of 5-grass pollen tablet sublingual immunotherapy pooled analysis and clinical review. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:777–88.
- [87] Calderon MA. Meta-analyses of specific immunotherapy trials. *Drugs Today Barc* 2008;44:S31–4.
- [88] Nieto A, Mazon A, Pamies R, Bruno L, Navarro M, Montanes A. Sublingual immunotherapy for allergic respiratory disease: an evaluation of meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:157–61.
- [89] Nanda A, O'Connor M, Anand M, Dreskin SC, Zhang L, Hines B, et al. Dose dependence and time course of the immunologic response to administration of standardized cat allergen extract. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1339–44.
- [90] Calderon MA, Larenas D, Kleine-Tebbe J, Jacobsen L, Passalacqua G, Eng PA, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force report on 'dose-response relationship in allergen-specific immunotherapy'. *Allergy* 2011;66:1345–59.
- [91] Bousquet J, Lockey R, Mallin HJ, WHO Panel Members. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases: a WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558–66.
- [92] Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:802–9.
- [93] Mallin HJ, Montagut A, Melac M, Patriarca G, Panzner P, Seberova E, et al. Efficacy and safety of 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with different clinical profiles of allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 2009;39:387–93.
- [94] Didier A, Mallin HJ, Worm M, Horak F, Jäger S, Montagut A, et al. Optimal dose, efficacy, and safety on once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1338–45.
- [95] Agache I, Lau S, Akdis CA, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: house dust mite-driven allergic asthma. *Allergy* 2019;74:855–73.
- [96] Shaikh WA, Shaikh SW. A prospective study on the safety of sublingual immunotherapy in pregnancy. *Allergy* 2012;67:741–3.
- [97] Oykhman P, Kim HL, Ellis AK. Allergen immunotherapy in pregnancy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015;11:31.
- [98] Calderon MA, Simons FE, Mallin HJ, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy* 2012;67:302–11.
- [99] Savi E, Peveri S, Senna G, Passalacqua G. Causes of SLIT discontinuation and strategies to improve the adherence: a pragmatic approach. *Allergy* 2013;68:1193–5.
- [100] Penagos M, Durham SR. Duration of allergen immunotherapy for inhalant allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19:594–605.
- [101] Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, et al. SQstandardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:717–25.
- [102] Didier A, Mallin HJ, Worm M, Horak F, Sussman GL. Prolonged efficacy of the 300IR 5-grass pollen tablet up to 2 years after treatment cessation, as measured by a recommended daily combined score. *Clin Transl Allergy* 2015;5:12.
- [103] Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468–75.
- [104] Naclerio RM, Proud D, Moylan B, Balcer S, Freidhoff L, Kagey-Sobotka A, et al. A double-blind study of the discontinuation of ragweed immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:293–300.
- [105] Bergmann KC, Demoly P, Worm M, Fokkens WJ, Carrillo T, Tabar AI, et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1608–14.
- [106] Lin Z, Liu Q, Li T, Chen D, Chen D, Xu R. The effects of house dust mite sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinitis according to duration. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:82–7.
- [107] Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:969–75.
- [108] Stelmach I, Sobocinska A, Majak P, Smejda K, Jerzynska J, Stelmach W. Comparison of the long-term efficacy of 3- and 5-year house dust mite allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:274–8.
- [109] Arroabarren E, Tabar AI, Echechipia S, Cambra K, Garcia BE, Alvarez-Puebla MJ. Optimal duration of allergen immunotherapy in children with dust mite respiratory allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:34–41.
- [110] Scadding GW, Calderon MA, Shamji MH, Eifan AO, Penagos M, Dumitru F, et al. Effect of 2 years of treatment with sublingual grass pollen immunotherapy on nasal response to allergen challenge at 3 years among patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: the GRASS randomized clinical trial. *JAMA* 2017;14:615–25.
- [111] Wilson D, Torres-Lima M, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD002893.
- [112] Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, La Piana S, Macchia L, Di Lorenzo G. Efficacy of allergen immunotherapy in reducing the likelihood of developing new allergen sensitizations: a systematic review. *Allergy* 2017;72:691–704.
- [113] Durham SR, Creticos PS, Nelson HS, Li Z, Kaur A, Meltzer EO, et al. Treatment effect of sublingual immunotherapy tablets and pharmacotherapies for seasonal and perennial allergic rhinitis: pooled analyses. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1081–8.
- [114] Matricardi PM, Kuna P, Panetta V, Wahn U, Narkus A. Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: a comparison based on meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:791–9.
- [115] Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, Sertdemir Y. 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.
- [116] Cools M, Van Bever HP, Weyler JJ, Stevens WJ. Long-term effects of specific immunotherapy, administered during childhood, in asthmatic patients allergic to either housedust mite or to both house-dust mite and grass pollen. *Allergy* 2000;55:69–73.
- [117] Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy SLIT. *Allergy* 2011;66:740–52.
- [118] Klimek L, Pfaar O, Bousquet J, Senti G, Kündig T. Allergen immunotherapy in allergic rhinitis: current use and future trends. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13:897–906.
- [119] Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD001936.
- [120] Calderon MA, Vidal C, Rodríguez Del Río P, Just J, Pfaar O, Tabar AI, et al. European survey on adverse systemic reactions in allergen immunotherapy EASSI: a real-life clinical assessment. *Allergy* 2017;72:462–72.

- [121] Epstein TG, Liss GM, Berendts KM, Bernstein DI. AAAAI/ACAAI subcutaneous immunotherapy surveillance study 2013–2017: fatalities, infections, delayed reactions, and use of epinephrine autoinjectors. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1996–2003.
- [122] Di Bona D, Magistà S, Masciopinto L, Lovecchio A, Loiodice R, Bilancia M, et al. Safety and treatment compliance of subcutaneous immunotherapy: a 30-year retrospective study. *Respir Med* 2020;161:105843.
- [123] Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, Wood RA, Hummel DS, Edwards KM, et al. International consensus ICON: allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J* 2016;9:32.
- [124] Cox L, Jacobsen L. Comparison of allergen immunotherapy practice patterns in the United States and Europe. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:451–9.
- [125] HAS 13 décembre 2017 - cteval278.apsi.projet.recommandation.ct.cd. 20171213.
- [126] Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1021–35.
- [127] Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Canonica W, Merk H, et al. GA2LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010;65:1525–30.
- [128] Agostinis F, Foglia C, Landi M, Cottini M, Lombardi C, Canonica GW, et al. The safety of sublingual immunotherapy with one or multiple pollen allergens in children. *Allergy* 2008;63:1637–9.
- [129] Lombardi C, Gargioni S, Cottini M, Canonica GW, Passalacqua G. The safety of sublingual immunotherapy with one or more allergens in adults. *Allergy* 2008;63:375–6.
- [130] Amar SM, Harbeck RJ, Sills M, Silveira LJ, O'Brien H, Nelson HS. Response to sublingual immunotherapy with grass pollen extract: monotherapy versus combination in a multiallergen extract. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:150–6.
- [131] Pham-Thi N, Bousiquier P, Chartier A. Polysensibilisation aux pneumallergènes: étude des profils cliniques et des modalités de prescription d'immunothérapies. Quelle immunothérapie pour les patients polysensibilisés? Résultats d'une enquête nationale des pratiques auprès des allergologues. *Rev Fr Allergol* 2012;52:3–10.
- [132] Shah-Hosseini K, Mioc K, Hadler M, Karagiannis E, Mösges R. Optimum treatment strategies for polyallergic patients—analysis of a large observational trial. *Curr Med Res Opin* 2015;6:1–11.
- [133] Rodríguez Del Río P, Vidal C, Just J, Tabar AI, Sanchez-Machin I, Eberle P, et al. The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy EASSI: a paediatric assessment. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:60–70.
- [134] Chinoy B, Yee E, Bahna SL. Skin testing versus radioallergen sorbent testing for indoor allergens. *Clin Mol Allergy* 2010;24:226–9.
- [135] Jung YG, Cho HJ, Park GY, Min JY, Kim HY, Dhong HJ, et al. Comparison of the skin-prick test and Phadia ImmunoCAP as tools to diagnose house-dust mite allergy. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:226–9.
- [136] Scadding G, Heillings P, Alodid I, Bachert C, Fokkens W, van Wijk RG, et al. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper. *Clin Transl Allergy* 2011;1:2.
- [137] Haahtela T, Burbach GJ, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, et al. Clinical relevance is associated with allergen-specific wheal size in skin prick testing. *Clin Exp Allergy* 2014;44:407–16.
- [138] Liccardi G, D'Amato G, Canonica GW, Salzillo A, Piccolo A, Passalacqua G. Systemic reactions from skin testing: literature review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:75–8.
- [139] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma ARIA 2008 update in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen. *Allergy* 2008;63:S8–160.
- [140] Recommandations de la SPLF sur asthme et allergie. Conférence d'experts — Texte court. *Rev Mal Respir* 2007;24:221–32.
- [141] Sastre J, Landivar ME, Ruiz-García M, Andregnette-Rosigno MV, Mahillo I. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy* 2012;67:709–11.
- [142] Schmid-Grendelmeier P. Recombinant allergens. For routine use or still only science? *Hautarzt* 2010;61:946–53.
- [143] Letrán A, Espinazo A, Moreno F. Measurement of IgE to pollen allergen components is helpful in selecting patients for immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:295–7.
- [144] Stringari G, Tripodi S, Caffarelli C, Dondi A, Asero R, Di Rienzo Businco A, et al. The effect of component-resolved diagnosis on specific immunotherapy prescription in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:75–81.
- [145] de Blay F, Doyen V, Lutz C, Godet J, Barnig C, Qi S, et al. A new, faster, and safe nasal provocation test method for diagnosing mite allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115:385–90.
- [146] Doyen V, Braun JJ, Lutz C, Khayath N, de Blay F. The usefulness of nasal provocation tests for respiratory physicians. *Rev Mal Respir* 2018;35:788–95.
- [147] Dordal MT, Lluch-Bernal M, Sánchez MC, Rondon C, Navarro A, Montoro J, et al. Allergenspecific nasal provocation testing: review by the rhinoconjunctivitis committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:1–12.
- [148] Guiluz-Gracia I, Pérez-Sánchez N, Bogas G, Campo P, Rondon C. How to diagnose and treat local allergic rhinitis: a challenge for clinicians. *J Clin Med* 2019;8:E1062.
- [149] Erekoşima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, Kim JM, Chelladurai Y, Segal JB, et al. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *Laryngoscope* 2014;124:616–27.
- [150] Cardona V, Demoly P, Dreborg S, Kalpaklioglu AF, Klimek L, Muraro A, et al. Current practice of allergy diagnosis and the potential impact of regulation in Europe. *Allergy* 2018;73:323–7.
- [151] Nelson HS. Multiallergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:763–9.
- [152] Sieber J, De Geest S, Shah-Hosseini K, Mösges R. Medication persistence with long-term, specific grass pollen immunotherapy measured by prescription renewal rates. *Curr Med Res Opin* 2011;27:855–61.
- [153] Gallois P, Vallée JP, Le Noc Y. L'observance des prescriptions médicales : quels sont les facteurs en cause? Comment l'améliorer? *Médecine* 2006;2:402–6.
- [154] Senna G, Caminati M, Lockey RF. Allergen immunotherapy adherence in the real world: how bad is it and how can it be improved? *Curr Treat Options Allergy* 2015;2:39–53.
- [155] HAS. Mise au point 2015 : Démarche centrée sur le patient. Information, conseil, éducation thérapeutique, suivi fiches 1, 2, 3; 2015 [<http://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/demarche-centree-patient-web.pdf>].
- [156] Calderon MA, Cox L, Casale TB, Mösges R, Pfaar O, Malling HJ, et al. The effect of a new communication template on anticipated willingness to initiate or resume allergen immunotherapy: an internet-based patient survey. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015;11:17.
- [157] Demoly P, Passalacqua G, Pfaar O, Sastre J, Wahn U. Patient engagement and patient support programs in allergy immunotherapy: a call to action for improving long-term adherence. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:34.
- [158] Makatsori M, Scadding GW, Lombardo C, Bisoffi G, Ridolo E, Durham SR, et al. Dropouts in sublingual allergen immunotherapy trials — A systematic review. *Allergy* 2014;69:571–80.
- [159] Abramowicz M, Kruszezski J, Chciałowski A. Evaluation of the placebo effect in the trials of allergen immunotherapy effectiveness: meta-analysis of randomized and placebocontrolled trials. *Postepy Dermatol Allergol* 2018;35:620–5.
- [160] Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2014;69:854–67.
- [161] Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, Jensen-Jarolim E, Knol EF, Kleine-Tebbe J, et al. Biomarkers for Monitoring Clinical Efficacy of Allergen Immunotherapy for Allergic Rhinoconjunctivitis and Allergic Asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2017;72:1156–73.
- [162] Pfaar O, Calderon MA, Andrews CP, Angjeli E, Bergmann KC, Bönlokke JH, et al. Allergen Exposure Chambers AEC: harmonizing current concepts and projecting the needs for the future — An EAACI Position Paper. *Allergy* 2017;72:1035–42.
- [163] Claderon MA, Casale TB, Demoly P. Validation of patient-reported outcomes for clinical trials in allergic rhinitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1450–61.
- [164] Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Validation of the standardized version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:364–9.
- [165] Juniper EF, Riis B, Juniper BA. Development and validation of an electronic version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *Allergy* 2007;62:1091–3.
- [166] Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999;115:1265–70.
- [167] Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J* 1999;14:32–8.
- [168] Demoly P, Bossé I, Fontaine JF, Just J. Fédération française d'allergologie. Allergologie : une spécialité à l'heure des parcours de soins. *Rev Fr Allergol* 2018;58:373–82.
- [169] Scadding GK. Optimal management of allergic rhinitis. *Arch Dis Child* 2015;100:576–82.
- [170] Lombardi C, Bettoncelli G, Canonica GW, Passalacqua G. The perception of allergen-specific immunotherapy among Italian general practitioners. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2014;46:83–6.
- [171] Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, Stukus D, Hartog N, Hsieh EWY, et al. COVID-19: pandemic contingency planning for the allergy and immunology clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1477–88.