



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue générale

Observance pour l'immunothérapie allergénique sublinguale et stratégies pour l'améliorer

Allergen sublingual immunotherapy adherence—keys to improvement

E. Sève^{a,*}, H.B. Trinh^b, M. Pouliquen^c, J. Cottet^d, E. Fromentin^e, S. Lefevre^f, J.F. Fontaine^g, P. Demoly^h

^a Centre hospitalier Sud Seine-et-Marne, Fontainebleau, France

^b CHR La Source, service pneumologie, Orléans, France

^c Cabinet médical, 12, boulevard de la Boutière, Saint-Grégoire, France

^d Cabinet médical, 1, place Drouaise, Chartres, France

^e Cabinet médical, 32, place Sébastopol, Lille, France

^f Institut d'allergologie, CHR Metz Thionville, France

^g Cabinet d'allergologie, 113, rue de Vesle, Reims, France

^h Unité d'exploration des allergies, département de pneumologie et addictologie, CHU de Montpellier, Montpellier, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 15 juillet 2020

Accepté le 30 septembre 2020

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Immunothérapie allergénique

Observance

E-Santé

M-Santé

Qualité de vie

RÉSUMÉ

L'immunothérapie allergénique est le seul traitement étiologique des allergies. La forme sublinguale est un traitement à prendre quotidiennement au minimum pendant 3 ans. L'observance des patients est un problème majeur car seulement 15 % des patients terminent les 3 ans. Afin d'améliorer cette problématique, il faut en identifier les causes (financières, effets secondaires, absence d'amélioration clinique, mauvaise compréhension du traitement ou lassitude) pour proposer au patient une solution adaptée (suivi personnalisé, encouragements, informations régulières). Les moyens technologiques modernes comme la télémédecine, les applications mobiles, les réseaux sociaux sont également des outils au service de l'allergologue pour accompagner le patient dans sa prise en charge.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Allergen immunotherapy is the only etiological treatment for allergies. The sublingual form is a long treatment, to be taken daily for at least 3 years. Patient adherence is a major problem as only 15% of patients maintain it for 3 years. To improve this, it is necessary to find the causes (financial, side effects, lack of clinical improvement, poor understanding of the treatment or forgetfulness) to give to the patient a suitable solution (personalized follow-up, support, available information). Modern technological means such as telemedicine, mobile applications, social networks are also tools for the allergist to help the patient to continue his allergen immunotherapy.

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Quelle que soit la spécialité, quel que soit le traitement, l'observance médicamenteuse n'est pas bonne et diminue lors des

traitements au long cours. On estime ainsi qu'un traitement antibiotique pour une infection ORL est pris correctement dans 43 à 78 % des cas [1,2]. Dans les maladies chroniques comme l'asthme, l'hypertension artérielle (HTA) ou le diabète, l'observance est évaluée à moins de 50 % [3]. Dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et l'asthme, moins d'un patient sur trois est observant [4]. Ces résultats sont retrouvés dans les mêmes proportions dans la plupart des pays du monde et perdurent dans le temps.

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : e.seve@ch-sud77.fr (E. Sève).

Dans les maladies chroniques où les symptômes peuvent être silencieux comme l'HTA, il est facile d'oublier de prendre son traitement, le patient ne ressentant pas de différence avec ou sans. Dans l'asthme, une fois que la pathologie est stabilisée, les oublis reviennent également [4]. Les recommandations du GINA ont d'ailleurs évolué pour s'adapter à ce problème d'observance des patients : dans le GINA 2019, l'emploi d'une association broncho-dilatateur d'action rapide et longue associé à un corticoïde inhalé à la demande est possible pour optimiser l'action anti-inflammatoire de ce dernier [5].

Cette mauvaise observance est responsable d'une baisse du contrôle des pathologies, d'une hausse du nombre d'exacerbations et de ce fait de passages aux urgences, d'hospitalisations et de la mortalité [6].

Le coût global pour la société est ainsi augmenté, direct avec les soins, les visites non programmées ou indirect avec l'absentéisme, avec un surcoût de 100 à 300 milliards de dollars par an [7].

L'immunothérapie sous-cutanée (ITSC) suit un protocole qui peut être ressenti comme compliqué par le patient. La douleur d'une injection et la possibilité d'effets secondaires locaux voire généraux, la nécessité d'aller chez un médecin et d'attendre au moins 30 minutes après l'injection sont autant de contraintes qui peuvent diminuer l'observance [8]. L'immunothérapie par voie sublinguale (ITSL), prise à domicile de façon quotidienne par le patient et donc dépourvue des contraintes de l'injection, aurait dû permettre d'améliorer l'observance. Les premiers résultats, dans le cadre d'études dans les années 2000, étaient encourageants avec une observance entre 79 et 97 % [8]. Cependant les études en vraie vie réalisées par la suite ont montré une observance aussi mauvaise que l'ITSC, voire pire, avec environ 40 % des patients traités à 1 an, 30 % à 2 ans et jusqu'à moins de 15 % des patients terminant les 3 ans de traitement [9,10].

L'ITSL n'échappe donc pas aux problèmes généraux d'observance, alors que 89 % des patients déclarent en être « satisfaits » à « très satisfaits » [11].

2. Pourquoi les patients sont-ils inobservants ?

On distingue des facteurs prédictifs modifiables de non observance au traitement et des facteurs non modifiables [12].

Parmi les facteurs non modifiables on trouve l'ethnie, le statut socio-économique, le coût du traitement, la durée du traitement et l'accessibilité au réseau de soins.

Un traitement coûteux sera moins bien pris par une partie de la population non prise en charge par une assurance santé comme c'est par exemple le cas aux États-Unis.

Dans l'asthme, les patients les plus adhérents sont les caucasiens [13], d'âge avancé [14], et plutôt les femmes que les hommes [15].

Il existe par ailleurs des facteurs modifiables, comme les connaissances et les croyances du patient, l'entourage familial, les compétences de communication du médecin, le protocole de prise du traitement.

Il y aura plus d'oublis et donc une moins bonne observance si on demande au patient de prendre son immunothérapie allergénique (ITA) le matin à jeun, comme c'était le cas initialement, que si on l'autorise à prendre l'ITA lorsqu'il le souhaite dans la journée, comme on le conseille souvent aujourd'hui.

On peut également classer les causes en intentionnelles ou non intentionnelles chez le patient [15].

Comme causes intentionnelles, le patient peut avoir peur de potentiels effets secondaires ; il peut avoir eu des expériences antérieures (lui-même ou son entourage) ou une idée de la santé qui va influencer sur la prise du traitement. De l'autre côté, l'inobservance peut être non intentionnelle si le patient n'a pas compris le protocole du traitement, sa durée.

À l'inverse, plus le patient ressent son allergie comme grave, mieux il prendra son traitement [13,16].

D'un autre point de vue, on peut dire que l'observance résulte d'une relation triangulaire [17] et même quadrangulaire entre :

- le patient : avec sa perception de la maladie, son expérience ;
- le médecin : ses compétences en communication, sa disponibilité ;
- la société : coût des médicaments, accès aux soins ;
- le médicament : son efficacité, ses effets secondaires, sa voie d'administration, son rythme de prise.

Plusieurs études se sont penchées sur les causes de l'arrêt des ITSL.

Les arrêts précoces sont liés le plus souvent aux effets secondaires : l'ITSL peut déclencher un prurit buccal ou de la sphère ORL, des œdèmes sublinguaux, voire parfois des lèvres. Ils arrivent dans 79 % des cas [19]. Ces effets sont temporaires et bénins mais peuvent être ressentis comme très gênants par certains patients et provoquent 7 % d'arrêt [19–21] avec le système d'extraits liquides, et jusqu'à 38 % avec les comprimés dans une étude [22].

Les causes d'arrêt de l'ITSL par la suite sont multiples : une étude italienne pédiatrique [23] cite en premier le coût (36,4 %) puis l'inefficacité (24,9 %). Une étude en milieu militaire [24] note « l'inconfort » en premier (34,5 %) sans distinguer l'ITSL de l'ITSC. Elle n'observe pas de différence entre hommes et femmes mais les patients les plus compliants sont les plus jeunes et les plus âgés.

Une étude récente [25] avec les comprimés recense les oublis (31 %) ; l'amélioration clinique majeure conduisant le patient à ne plus ressentir le besoin de prendre un traitement (13 %) ou l'absence d'amélioration clinique conduisant le patient à abandonner un traitement ressenti comme inefficace (7 %).

Du point de vue des allergologues, les patients arrêtent majoritairement par manque de signes d'amélioration [25,26].

3. Stratégies existantes pour améliorer l'observance

3.1. La relation médecin - patient

Avant de débiter une ITA, il faut donc se pencher sur les freins potentiels à l'observance.

En premier lieu, poser la bonne indication à l'ITA est essentiel. Cela doit correspondre au bon traitement pour le bon patient, au bon moment.

La motivation du patient est primordiale. Un patient qui ressent peu de symptômes sera moins observant [18]. La compréhension du traitement [27] avec ses objectifs, son rythme, ses effets secondaires est essentielle [28]. Une consultation dédiée à la mise en place de l'ITA, sublinguale ou par comprimé, est nécessaire pour pouvoir transmettre toutes les informations utiles. Plus l'allergologue répondra initialement aux questions du patient, meilleure sera l'observance [29].

Il existe de nombreuses techniques de communication largement utilisées, notamment :

- laisser parler le patient librement en début de consultation, poser des questions ouvertes et partir de son vécu pour explorer ses connaissances et croyances. De nombreuses idées reçues circulent à propos de l'ITA et ainsi l'allergologue peut clarifier son intérêt [30]. Il faut rappeler que les effets de l'ITA arrivent au bout de plusieurs semaines voire mois pour éviter les arrêts précoces par sensation de manque d'efficacité [31]. Une étude par questionnaires [30] a trouvé que 18 % des patients attendaient une amélioration dans les jours ou semaines suivant l'initiation de l'ITA ;

- adopter une attitude empathique, avec une écoute active, et valoriser les initiatives du patient pour renforcer sa confiance et resserrer le lien médecin-patient. Il ne faut pas chercher à convaincre le patient à tout prix. L'observance est avant tout active ; elle doit venir du patient ;
- permettre au patient d'exprimer son ambivalence, prendre en compte la dimension de la gravité et donner une information adaptée à chacun ;
- rester dans une dimension individualisée avec des objectifs à court et moyen termes et des échéances de rendez-vous fixées à l'avance.

En parallèle, il faut évaluer la pertinence du moment de l'initiation de l'ITA. Il est parfois préférable de reporter, en cas de problèmes sociaux, économiques ou autres. L'observance à l'ITA est la plus faible dans la tranche 15-17 ans [32], période de l'adolescence parfois turbulente. Un report de quelques années de l'ITA tout en restant à la disponibilité du patient est parfois stratégique.

3.2. Le système de soins/le coût

En France, l'ITSL en extraits liquides est prise en charge intégralement par l'assurance maladie et la plupart des assurances complémentaires à ce jour, mais le taux de remboursement qui a été diminué en 2018 [33] est actuellement remis en question par la Haute Autorité de santé [34]. Des études sont en cours pour confirmer son efficacité et son intérêt.

Dans les études internationales, le prix de l'ITA peut être parfois la première cause de non observance [23,35] (avec jusqu'à 40 % des causes d'arrêt) ce qui n'est pas le cas en France.

Par contre, l'ITSC n'est plus remboursée depuis 2018 et de ce fait n'est plus accessible, privant les patients d'une modalité de traitement.

En outre, les comprimés sublinguaux ne sont pris en charge qu'à hauteur de 15 % par la sécurité sociale et certaines mutuelles ne remboursent pas le reste à charge. Les patients affiliés à ces mutuelles n'ont donc plus le choix que des gouttes sublinguales s'ils veulent être remboursés intégralement.

Il faut donc que les allergologues français participent aux études en cours pour au moins maintenir ce niveau actuel de remboursement des gouttes sublinguales.

3.3. Les effets secondaires

Nous avons vu que les effets secondaires de l'ITSL sont précoces, bénins, passagers mais fréquents, survenant chez 79 % des patients [19,36].

Avec les gouttes sublinguales, les protocoles de montée de doses permettent de limiter ces effets et d'adapter la posologie en fonction de la tolérance clinique. Il n'y a pas de protocole officiel recommandé, l'allergologue propose un schéma que le patient peut adapter en fonction de la tolérance.

La prise d'antihistaminiques permet également de diminuer ces effets secondaires [37].

En cas de symptômes pharyngés ou digestifs, il est autorisé que le patient recrache les gouttes au lieu de les avaler [38].

Pour les comprimés, la première prise doit obligatoirement être réalisée en consultation avec une surveillance de 30 minutes afin d'évaluer la tolérance, d'informer le patient sur ces effets secondaires, leur caractère temporaire et bénin, et de changer de mode d'ITA si besoin.

Il est primordial que les patients soient informés au préalable de la nature de ces effets, de leur durée et des moyens pour y remédier,

de la possibilité de contacter le médecin si les effets secondaires persistent [37].

3.4. Les oublis

Il s'agit en Europe de la principale cause d'arrêt une fois la phase d'initiation passée [39]. Les recommandations de l'EAACI [37,40] sont de revoir en consultation régulièrement le patient, idéalement tous les 3 mois, pour maintenir le lien avec l'allergologue et la motivation du patient : dans l'étude de Vita [40] le taux d'arrêt de traitement à 2 ans est de 41 % dans le groupe avec une visite annuelle contre 10 % dans le groupe suivi quatre fois par an.

Un coaching du patient, lors des consultations de suivi, avec de l'éducation thérapeutique, des rappels sur les modalités de bonne prise de l'ITA, les intérêts à long terme, les moyens de lutter contre les effets secondaires permet de gagner 15 % d'observance en plus [41].

Enfin, des e-mails ou des SMS de rappels permettent d'améliorer également l'observance sur le court terme [42], les six premiers mois. Les envois de messages non personnalisés n'ont pas prouvé leur efficacité. La littérature manque de données fiables sur le long terme.

4. Nouvelles stratégies technologiques

Les nouvelles recommandations de l'EAACI de 2017 proposent d'améliorer les pistes actuelles en intégrant les nouvelles technologies à l'arsenal des outils de l'allergologie [37].

Les moyens potentiels d'améliorer l'adhésion sont l'utilisation de mécanismes de rappel (par exemple, alarme sur téléphone mobile, outils Internet, rappels électroniques du service de messages courts (SMS)), les réseaux sociaux, les applications mobiles (applications) et systèmes de surveillance, cette approche devrait être adaptée au patient (grade C).

4.1. La téléconsultation

Depuis 2018, la téléconsultation est remboursée en France mais elle n'a vraiment pris son essor qu'en 2020 avec la crise du coronavirus et le confinement. La téléconsultation devant respecter le parcours de soins coordonné et nécessitant une consultation physique dans les 12 mois derniers mois (sauf dérogations, par exemple en crise sanitaire), elle est utile dans le cadre d'un suivi. Sans avoir vocation à remplacer les consultations au cabinet, elle peut les compléter et notamment pour l'ITA.

Lors des consultations au cabinet, beaucoup d'informations sont délivrées mais une proportion importante, 30 à 80 % selon les études [43,44], est incomprise ou oubliée par le patient. Comme il existe souvent un délai entre la commande des flacons d'ITSL et le début réel de l'ITSL par extraits liquides, un rendez-vous vidéo peut permettre de réexpliquer le mode d'utilisation des flacons et de répéter les consignes générales (garder au frais, conduite à tenir en cas d'oubli...).

Nous avons vu que les arrêts initiaux de l'ITSL par comprimés ou extraits liquides sont principalement liés aux effets secondaires. Grâce à la téléconsultation, un patient peut contacter son allergologue qui lui donnera rapidement une conduite à tenir, voire lui prescrire un antihistaminique.

Par la suite, un suivi régulier permet d'améliorer l'observance mais les patients comme les allergologues ne sont pas toujours disponibles pour des consultations trimestrielles. Un point rapide par téléconsultation permet de maintenir ce lien, d'encourager les efforts du patient, de renforcer sa motivation, d'éclaircir ses doutes et d'adapter au besoin les thérapeutiques.

4.2. Les réseaux sociaux

On compte en 2020 3,8 milliards d'utilisateurs actifs des réseaux sociaux. Ce chiffre est en hausse constante, avec en tête Facebook consulté par 2/3 des français [45]. Nous avons vu avec la pandémie COVID que beaucoup d'informations contradictoires, provenant parfois de médecins, avec des résultats non validés d'études ou avec des éléments sortis de leur contexte, peuvent être relayées de façon quasi immédiate et sur tous les continents. Ces informations sont toujours à prendre avec du recul et à confronter avec d'autres sources d'informations.

Les allergologues doivent donc s'appropriier ces réseaux et contrôler l'information qui y circule [46], pour lutter contre les idées reçues, les pseudosciences, soutenir la cause allergologique et promouvoir l'ITA.

Popescu propose que les allergologues soient les alliés, les avocats et même des activistes de la cause allergologique sur les réseaux sociaux [47]. Les médecins peuvent cliquer sur les boutons « j'aime » des articles sérieux (« like »), les relayer puis même en écrire eux-mêmes pour leurs patients. 17 % des européens cherchent des informations santé sur les réseaux sociaux [48] mais 72 % du contenu présent provient des patients. Aux médecins de s'approprier ce moyen de communication.

4.3. Les applications ou applis

Dans d'autres pathologies chroniques, des applis ont permis de compléter l'éducation thérapeutique et d'améliorer l'observance.

Ainsi, « KidsETransplant » [49] pour les enfants transplantés répond aux questions des enfants sur leur maladie, leurs traitements, permet aux familles d'échanger entre elles. Des quizz permettent de vérifier leurs connaissances. Un système de post-it virtuel ou de mise en place de rappels par SMS peut être mis en place. Le but final est d'autonomiser les patients et de diminuer le nombre de complications médicales, notamment les rejets de greffe.

« EpicAllies » [50], pour les jeunes VIH+ sous trithérapie, utilise les réseaux sociaux et des mini jeux pour informer les patients, les encourager et les féliciter avec des récompenses virtuelles en cas de bonne observance. Cette application surveille également leur consommation de tabac, alcool ou cannabis et leur moral. Une étude randomisée est en cours, les auteurs espérant que l'appli permettra de diminuer le nombre de consultations (gain économique sociétal) et diminuera la charge virale par une meilleure observance et donc une baisse de la transmission du VIH.

« DIVE » [51], pour les enfants diabétiques français est également un *serious game* qui propose aux patients, via des jeux, des quizz ou des vidéos éducatives, d'améliorer leurs connaissances sur le diabète, l'insuline, la glycémie. Les patients peuvent créer un avatar et interagir avec d'autres patients par messagerie instantanée ou via un forum. Grâce à l'appli, 76 % des patients ont mieux compris leur maladie, 86 % sont « satisfaits » à « très satisfaits » des vidéos et 80 % ont apprécié le jeu.

Dans l'asthme, beaucoup d'applis ont été développées. On peut citer « M-ADEPT », pour les adolescents, qui leur rappelle les heures de prise des traitements de fond inhalés, leur propose de tester le souffle avec un jeu et les félicite en cas de bons résultats. Plus le patient joue, plus il peut personnaliser un avatar et améliorer ses scores.

L'application a permis d'améliorer de 50 % l'observance et de gagner 3 points de score ACT [52].

Il n'existe actuellement qu'une application pour les patients allergiques sous désensibilisation : « Ma vie d'Allergik » élaborée par le laboratoire ALK. L'appli propose des rappels de prise, des alertes polliniques, avec un défi quotidien.

Tableau 1

Extrait des nouvelles recommandations françaises sur l'ITA.

Engager le patient dès le début de la prise en charge permet d'améliorer l'observance de l'ITA (IV/B)
Avant mise sous ITA, les points suivants doivent être discutés avec le patient et sa famille (II/B)
Les modalités pratiques de l'ITA
Les contre-indications potentielles
Les bénéfices attendus, adaptés à chaque patient (contrôle des symptômes, diminution de l'utilisation des médicaments symptomatiques, prévention de l'aggravation de la maladie allergique, prévention de l'apparition d'une polyallergie) et leurs délais d'apparition
Le type d'ITA: sous-cutanée ou sublinguale en prenant en compte le souhait du patient d'un traitement quotidien et sa capacité à être observant
Les modalités de prise et de suivi
Les potentiels effets secondaires locaux : éduquer les patients à leur gestion permet d'éviter un arrêt précoce d'ITSL
En cas de polyallergie, le ou les allergènes qui gênent le plus le patient dans le quotidien (importance des symptômes, difficulté de mise en place des mesures d'éviction de l'allergène...)
Pour promouvoir une meilleure observance aux traitements d'ITA, il est nécessaire d'expliquer au patient la maladie, ses effets sur le long terme, et la nécessité d'utiliser des traitements symptomatiques qui ne sont pas curatifs. Il est aussi nécessaire d'expliquer les bénéfices à court et long terme de l'ITA, qui est le seul traitement potentiellement curatif, les modalités de la prise du traitement, les possibles effets secondaires, et donner des conseils en cas d'oubli de prise du traitement, en cas de voyage, ou en cas d'autres événements pouvant interférer avec la prise du produit (IV/B)
Des consultations régulières de suivi sont nécessaires, pour vérifier l'observance du patient au traitement et pour mettre en place des mesures d'éducation thérapeutique et d'entretien motivationnel (IV/C)

Tableau 2

Causes d'arrêt de l'ITA par les patients et les médecins.

Causes d'arrêt	Stratégies pour y faire face
Coût	Participation à des études pour maintenir le taux de remboursement de l'ITA (en France)
Croyances (effets secondaires, inefficacité)	Techniques de communication du médecin avec le patient, informations par le biais des réseaux sociaux
Mauvaise compréhension du traitement	Informations données par le médecin en consultation ou téléconsultation, par les applications
Effets secondaires	Information sur ces effets secondaires et des moyens pour y remédier au préalable, prise en charge des effets secondaires, en consultation ou téléconsultation
Oublis	Rappels de prise : alarme de téléphone portable, SMS, mails, applications
Baisse de motivation (ex. si absence d'amélioration clinique)	Suivi régulier en consultation ou téléconsultation, surveillance, éducation thérapeutique, encouragement dans les applications

Les nouvelles recommandations françaises sur l'ITA à paraître confirment ce besoin d'évaluation initiale d'information au patient sur l'ITA, la nécessité de réévaluation régulière et d'utiliser les moyens modernes pour améliorer l'observance dans l'ITA [53] (Tableau 1).

La synthèse des causes d'arrêt et des propositions de stratégies pour y remédier est résumé dans le Tableau 2.

5. Conclusion

Le manque d'observance dans l'ITSL reste un problème crucial, rendant encore plus difficile la mise en évidence de son efficacité. Les causes d'arrêt étant multiples, il faut donc que les allergologues sachent chercher les différents facteurs de fragilité de leurs patients pour les aider à mieux prendre leur traitement. Pour cela, il leur faut du temps mais ils peuvent également s'aider maintenant des

nouvelles technologies pour mieux informer, renforcer leur message, soutenir les patients et les motiver. Que cela soit par la téléconsultation, les réseaux sociaux et/ou des applis, chaque médecin trouvera le meilleur moyen pour personnaliser le suivi de chaque patient.

Il est primordial que les médecins allergologues s'approprient ces technologies car ils sont les seuls à connaître leurs patients et toutes les subtilités de la mise en place et du suivi d'une ITA. De nouvelles solutions doivent donc être imaginées et soutenues par la communauté allergologique.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Faure H, Leguelinel-Blache G, Salomon L. Assessment of patient adherence to anti-infective treatment after returning home. *Med Mal Infect* 2014;44:417–22.
- [2] Llor C, Sierra N, Hernandez S. The higher the number of daily doses of antibiotic treatment in lower respiratory tract infection the worse the compliance. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:396–9.
- [3] Cutler DM, Everett W. Thinking outside the pillbox—medication adherence as a priority for health care reform. *N Engl J Med* 2010;362(17):1553–5.
- [4] Rolnick SJ, Pawlovski PA, Hedblom BD, Asche SE, Bruzek RJ. Patient characteristics associated with medication adherence. *Clin Med Res* 2013;11(2):54–65.
- [5] Global Initiative on the Management of Asthma; 2019 <http://www.ginasthma.org>.
- [6] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487–97.
- [7] Bosworth H, Grant B, Mendy P, Brindis R, Burkholder R, et al. Medication adherence: a call for action. *Am Heart J* 2011;162:412–24.
- [8] Incorvaia C, Mauro M, Ridolo E, Puccinelli P, Liuzzo M, et al. Patient's compliance with allergen immunotherapy. *Patient Prefer Adherence* 2008;2:247–51.
- [9] Senna G, Lombardi C, Canonica GW, Passalacqua G. How adherent to sublingual immunotherapy prescriptions are patients? The manufacturers' viewpoint. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(3):668–9.
- [10] Kiel MA, Roder E, Gerth von Wijk R, Al MJ, Hop W, et al. Real life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(2):353–60.
- [11] Seve E, Lefevre S, Bosse I. Evaluation de l'immunothérapie allergénique par les patients : résultats d'une enquête nationale en France. *Rev Fr All* 2020;60(2):61–3.
- [12] Hernandez D, Schmalzing K. Understanding and resolving adherence problems. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004;27(2):65–73.
- [13] Apter AJ, Reisine ST, Affleck G, Barrows E, Zuwallack RL. Adherence with twice-daily dosing of inhaled steroids. Socioeconomic and health-belief differences. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1810–7.
- [14] Schmalzing KB, Afari N, Blume A. Predictors of treatment adherence among asthma patients in the emergency department. *Asthma* 1998;35:631–6.
- [15] Gray SL, Williams DM, Pulliam CC, Sirgo MA, Bishop AL, et al. Characteristics predicting incorrect metered-dose inhaler technique in older subjects. *Arch Intern Med* 1996;156:984–8.
- [16] Bender B. Motivating patient adherence to allergic rhinitis treatments. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:10.
- [17] DiMatteo MR, Haskard KB, Williams SL. Health beliefs, disease severity, and patient adherence: a meta-analysis. *Med Care* 2007;45(6):521–8.
- [18] Bukstein D, Luskin AT, Farrar JR. The reality of adherence to rhinitis treatment: identifying and overcoming the barriers. *Allergy Asthm Proc* 2011;32:265–71.
- [19] Didier A, Worm M, Horak F, Sussman G, De Beaumont O, 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.
- [20] Park H, Hong SM, Lee HM. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in Asian children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76(12):1761–6.
- [21] Dantzer JA, Wood RA. The use of omalizumab in allergen immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2018;48(3):232–40.
- [22] Kiotseridis H, Arvidsson P, Backer V, Braehndholt V, Tunsater A. Adherence and quality of life in adults and children during 3-years of SLIT treatment with Grazax—a real life study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2018;28(1):4.
- [23] Pajno GB, Vita D, Caminiti L, Arrigo T, Lombardo F, et al. Children's compliance with allergen immunotherapy according to administration routes. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(6):1380–1.
- [24] More DR, Hagan LL. Factors affecting compliance with allergen immunotherapy at a military medical center. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88(4):391–4.
- [25] Scurati S, Frati F, Passalacqua G, Puccinelli P, Incorvaia C. Adherence issues related to sublingual immunotherapy as perceived by allergists. *Patient Prefer Adherence* 2010;4:141–5.
- [26] Passalacqua G, Frati F, Puccinelli P, Scurati S, Incorvaia C, et al. Adherence to sublingual immunotherapy: the allergists' viewpoint. *Allergy* 2009;64:1795–6.
- [27] Clark NM, Becker MH. Theoretical models and strategies for improving adherence and disease management. In: *The handbook of health behavior change*; 1998. p. 5–32.
- [28] Ihler E. Patient-physician Communication. *JAMA* 2003;289:92.
- [29] Street Jr RL. Gender differences in health care provider-patient communication: are they due to style, stereotypes, or accommodation? *Patient Educ Couns* 2002;48:201–6.
- [30] Sade K, Berkun Y, Dolev Z, Shalit M, Kivity S. Knowledge and expectations of patients receiving aeroallergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91(5):444–8.
- [31] Calderon MA, Cox L, Casale TB, Mosges R, Pfaar O, 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(1):17.
- [32] Allam JP, Andreasen JL, Mette J, Serup-Hansen N, Wustenberg EG. Comparison of allergy immunotherapy medication persistence with a sublingual immunotherapy tablet versus subcutaneous immunotherapy in Germany. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(5):1898–901.
- [33] Journal Officiel : Décret n° 2018-445 du 4 juin 2018; 2018.
- [34] Collège de la Haute Autorité de santé. Recommandations du 21 février 2018 concernant les APSI; 2018.
- [35] Vaswani R, Liu YC, Parikh L, Vaswani S. Inadequate health insurance coverage: a major factor in premature discontinuation of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J* 2011;90(4):170–3.
- [36] Maloney J, Bernstein DI, Nelson H, Creticos P, Hebert J, et al. Efficacy and safety of grass sublingual immunotherapy tablet, MK-7243: a large randomized controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:146–55.
- [37] Allergen immunotherapy: EAACI Guidelines.(p 93).
- [38] Passalacqua G, Villa G, Altrineti V, Falagiani P, Canonica GW, et al. Sublingual swallow or spit? *Allergy* 2001;56(6):578.
- [39] Makatsori M, Pitsios C, Rogala B, Gawlik R, Klimek L, et al. Prospective adherence to specific immunotherapy in Europe (PASTE)—A three year survey. *Allergy* 2017;72:202–3.
- [40] Vita D, Caminiti L, Ruggeri P, Pajno GB. Sublingual immunotherapy: adherence based on timing and monitoring control visits. *Allergy* 2010;65:668–9.
- [41] 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.
- [42] Vervloet M, Linn AJ, Van Weert JCM, de Bakker DH, Bouvy ML, et al. The effectiveness of interventions using electronic reminders to improve adherence to chronic medication: a systematic review of the literature. *J Am Med Inform Assoc* 2012;19:696–704.
- [43] Sheikh H. Patient understanding of discharge instructions in the emergency department: do different patients need different approaches? *Int J Emerg Med* 2018;11(1):5.
- [44] Engel KG, Buckley BA, Forth VE, McCarthy DM, Ellison EP, et al. Patient understanding of emergency department discharge instructions: where are knowledge deficits greatest? *Acad Emerg Med* 2012;19:1035–44.
- [45] https://www.hootsuite-online-revenue.s3.amazonaws.com/Digital.in.2018_Local.country.report/DIGITAL.IN.2018.006.FRANCE.v1.02.pdf.
- [46] Bingemann T, Herbert LJ, Young MC, Sicherer SH, Petty CR, et al. Deficits and opportunities in allergists' approaches to food allergy-related bullying. *JACI Pract* 2020;8:343–5.
- [47] Popescu FD. EAACI newsletter 2020;57:28–9.
- [48] European Commission. Flash eurbarmeter 404:European citizens' digital health literacy; 2014.
- [49] McLIn V. KidsETransplant—un Serious Game pour les enfants greffés ou malades du foie. *Red Med Suisse* 2015;11:461–4.
- [50] Legrand S. Epic allies, a gamified mobile phone app to improve engagement in care, antiretroviral uptake, and adherence among young men who have sex with men and young transgender women who have sex with men: protocol for a randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc* 2018;7(4):e94.
- [51] Beltrand J. Utilisation d'un serious game dans l'éducation thérapeutique des patients d'âges pédiatriques atteints de diabète de type 1 : évaluation de l'intérêt et de l'adhérence chez des patients âgés de 10 à 16 ans. *Ann Endoc* 2017;78(4):203–4.
- [52] Mosnaim G, Li H, Martin M, Richardson D, Belice PJ, et al. A Tailored mobile health intervention to improve adherence and asthma control in minority adolescents. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(2):288–90.
- [53] Recommandations pour la pratique clinique sur l'immunothérapie allergénique. Manuscrit en préparation, avec l'autorisation des auteurs.