Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Revue française d'allergologie 60 (2020) 554–558

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue Générale

Immunothérapie allergénique chez l'enfant et l'adolescent

Allergic immunotherapy in children and adolescents

F. Amat[a,*], A. Labbé[b]

[a] *Service de pneumologie et d'allergologie pédiatrique-CRCM, hôpital Robert-Debré, Inserm UMRS1136 EPAR, Paris, France*
[b] *UFR de médecine et des professions paramédicales, université Clermont-Auvergne, France*

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Reçu le 23 juillet 2020
Accepté le 29 juillet 2020
Disponible sur Internet le 6 septembre 2020

Mots clés :
Enfant
Adolescent
Immunothérapie
Asthme
Rhinite
Allergie alimentaire

RÉSUMÉ

L'immunothérapie spécifique allergénique nécessite l'administration répétée d'allergènes dans le but de provoquer une tolérance clinique et immunologique. C'est la seule thérapeutique à visée étiologique qui permet de modifier l'évolution de la maladie en assurant une rémission après l'interruption de la procédure. La prévention de nouvelles sensibilisations par l'immunothérapie reste discutée. Nous envisagerons dans cette revue les principaux mécanismes immunologiques et les indications de l'immunothérapie chez l'enfant et l'adolescent.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Keywords:
Children
Adolescent
Immunotherapy
Asthma
Rhinitis
Food allergy

ABSTRACT

Specific allergic immunotherapy requires repeated administration of allergens in order to induce clinical and immunological tolerance. This is the only therapy with an aetiological aim that modifies the course of the disease by ensuring remission after the interruption of the procedure. The prevention of new sensitizations by immunotherapy is still under discussion. In this review we will consider the main immunological mechanisms and indications for immunotherapy in children and adolescents.

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

L'immunothérapie allergénique anciennement appelée désensibilisation est une thérapeutique très ancienne puisqu'elle va avoir 100 ans [1]. Il a néanmoins fallu attendre de nombreuses années pour qu'elle obtienne ses lettres de noblesse et réponde aux standards scientifiques [2]. Les plus anciens d'entre nous se souviennent des premiers pas de l'immunothérapie dans les années 1970 marqués par l'empirisme et la difficulté d'obtenir des produits purifiés. C'est certainement ce qui a fait douter nombre de pneumologues de l'utilité de cette méthode thérapeutique jusqu'à la standardisation des allergènes et la réalisation d'études contrôlées [3–5]. Désormais l'immunothérapie fait partie de l'arsenal thérapeutique tout en ayant toujours des difficultés à s'imposer dans la prise en charge de l'asthme au niveau international comme le prouve la dernière édition du GINA [6]. Chez l'enfant le souhait de disposer d'une méthode curative et peut-être préventive s'est imposé à de nombreuses équipes au point de la proposer dès le plus jeune âge et d'élargir ses indications à l'allergie alimentaire. Dans cette courte revue nous exposerons seulement quelques aspects de cette technique largement connue de la plupart d'entre nous en insistant sur quelques éléments novateurs et moins abordés dans les publications générales sur ce sujet.

2. Mécanismes immunologiques de l'immunothérapie allergénique

L'immunothérapie spécifique permet d'acquérir une tolérance vis-à-vis de l'allergène [7–16]. Elle occasionne des modifications sensibles de la réponse immunitaire en agissant sur les mécanismes

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : flore.amat@aphp.fr (F. Amat).

https://doi.org/10.1016/j.reval.2020.07.003
1877-0320/© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

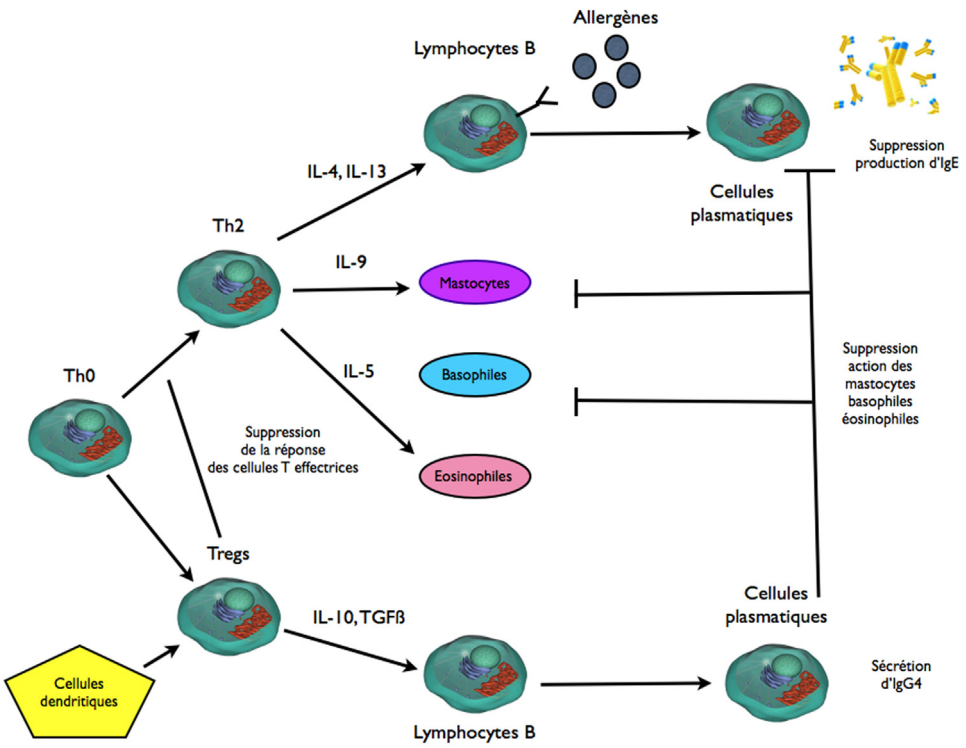

Fig. 1. Mécanismes immunologiques.

Modification d'après Arasi et al. Italian J Pediatr 2018 : 44 :80.

humoraux et cellulaires impliquées dans la réaction allergique (Fig. 1). Certains d'entre eux interviennent dès le début de la mise en route de l'immunothérapie. Cela concerne la diminution très précoce de la susceptibilité des cellules mastocytaires et des basophiles à la dégranulation malgré l'augmentation du taux d'IgE spécifiques. Ce processus initial de tolérance allergénique pourrait être lié aux récepteurs histaminiques de type 2 qui possèdent une très forte action de régulation immunitaire sur les lymphocytes T, les cellules dendritiques et les basophiles. L'immunothérapie allergénique induit également la production de lymphocytes T régulateurs (T reg). Les T reg jouent un rôle central dans l'induction de tolérance grâce à la libération d'IL 10 et de TGFß. Ils participent au rééquilibrage de la balance Th1/Th2 et empêchent la commutation de classe vers les IgE en favorisant celle conduisant à la production d'IgG4. Ils diminuent la circulation des cellules effectrices de l'allergie (mastocytes, polynucléaires basophiles, polynucléaires éosinophiles. L'indolamine 2,3 dioxygénase (IDO) est une enzyme catalytique intervenant dans la dégradation d'un acide aminé essentiel, le tryptophane. Présent dans les cellules dendritiques, son induction ou inhibition joue un rôle majeur dans les fonctions des lymphocytes T. L'interféron gamma produit par les Th1 agit sur les lymphocytes B, en particulier sur la commutation de classe des immunoglobulines réduisant ainsi la libération des IgE. La repolarisation Th1 a également pour conséquence l'augmentation des IgA et IgG4. L'immunothérapie régule les cellules lymphoïdes innées de type 2. Ces cellules jouent un rôle majeur dans la réponse allergique par la sécrétion d'IL-5 et d'IL-13. Il a été démontré que l'augmentation saisonnière des cellules lymphoïdes innées de type 2 est inhibée par l'immunothérapie sous cutanée [16]. Il persiste néanmoins encore des inconnues sur la tolérance à long terme induite par l'immunothérapie [17]. Il sera pourtant essentiel de comprendre, non seulement les mécanismes d'induction de tolérance, mais aussi ceux essentiels à la persistance de celle-ci afin de proposer des biomarqueurs de la réponse clinique.

3. Principales indications en pédiatrie

3.1. Aspects curatifs

3.1.1. Allergie respiratoire

C'est dans le domaine de l'allergie respiratoire que l'immunothérapie s'est développée. De très nombreuses études ont été consacrées à l'analyse de l'efficacité de l'immunothérapie surtout pour la rhinite saisonnière [18,19] mais aussi dans l'asthme [20–22]. Les contributions les plus solides concernent les allergies aux pollens et aux acariens [23,24], alors que les travaux ayant trait aux moisissures et aux animaux domestiques sont beaucoup plus anecdotiques [25,26] même si des travaux récents laissent supposer leur utilité pour le chat par voie injectable [27]. Les effets les plus démonstratifs de l'immunothérapie porte sur la rhinite pollinique [28–32] avec une réduction nette des coûts médicaux liés à la consommation médicamenteuse [33–36]. L'efficacité est présente que le patient soit mono ou polysensibilisé. Il est établi que le bénéfice du traitement apparaît au bout d'un an et que 3 années complètes apportent un bénéfice supplémentaire qui perdure plusieurs saisons. Nous avons effectué une étude sur le devenir d'enfants désensibilisés par voie sous cutanée aux pollens de graminées que nous avons réévalué au moins trois ans après l'arrêt de l'immunothérapie [37]. Ces enfants avaient un asthme dans 85 % des cas et étaient polysensibilisés pour la moitié. Les scores symptomatiques restaient en dessous des scores cliniques moyens avant désensibilisation ($p < 0{,}0001$). La toux sèche et/ou les crises d'asthme ne récidivaient par lors de la saison pollinique alors que les enfants gardaient des signes cliniques mineurs (rhinorhée, éternuement, irritation conjonctivale lors du pic pollinique).

Les effets sur l'asthme sont plus difficiles à analyser, beaucoup d'études étant difficilement comparables du fait des critères d'inclusion et de l'absence souvent d'évaluation du contrôle [38,39]. Toutefois plusieurs travaux, des méta-analyses et des essais randomisés permettent d'évaluer la place de l'immunothérapie dans

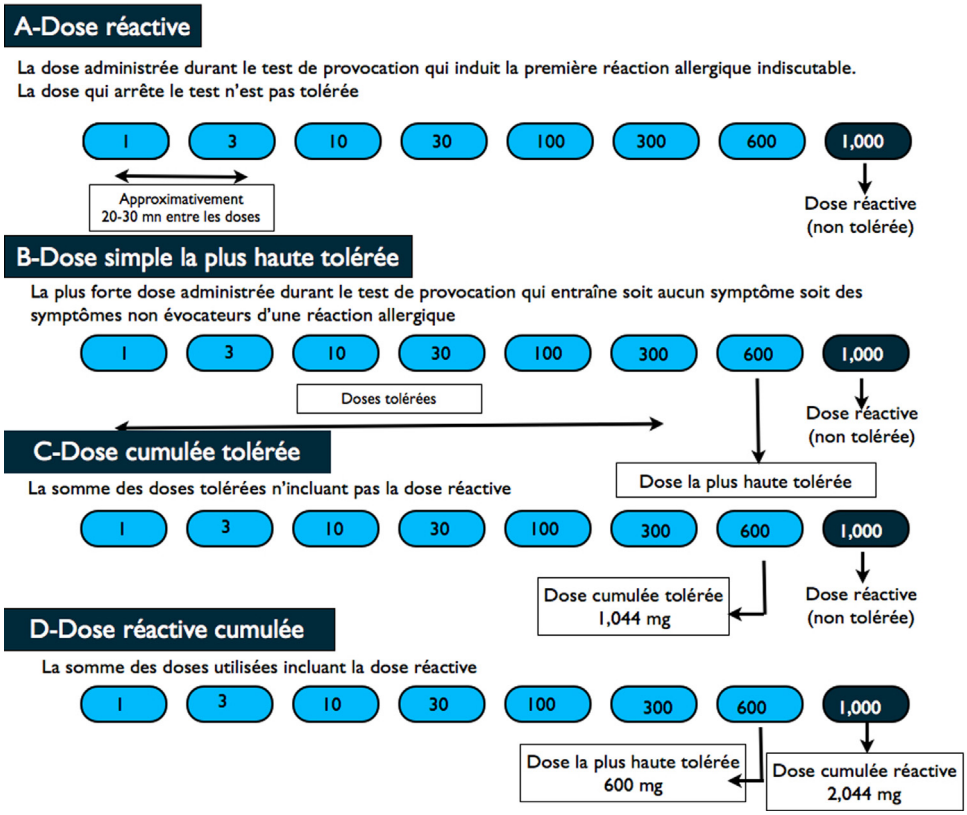

Fig. 2. Terminologie pour les tests de provocation par voie orale d'après Casale et al. [54].

l'asthme allergique. C'est le cas d'une revue Cochrane de 2010 basée sur l'analyse de 35 études qui démontre un effet significatif de la désensibilisation par voie sous cutanée aux pollens et aux acariens [40]. Pour l'immunothérapie par voie sublinguale le nombre d'études est moins important mais une revue systématique de 2013 publié dans le JAMA démontre un bénéfice dans le traitement des symptômes d'asthme, en particulier sur la diminution de scores symptomatiques [28]. Ceci est contredit par une nouvelle étude Cochrane e, 2015 [41] qui souligne le caractère imparfait de l'évaluation des asthmes et des scores symptomatiques. Plus récemment Rice JL et al. [42] ont effectué une revue synthétique de travaux pédiatriques (enfants et adolescents). Ils ont répertorié 40 travaux (17 en sous cutané, 11 par voie sublinguale, les autres étant mixtes). Ils retiennent un effet modéré de l'immunothérapie par voie sous cutanée sur l'utilisation à long terme des médicaments anti-asthmatiques avec un niveau de preuve faible sur l'effet sur la qualité de vie et la modification de la fonction respiratoire. Les résultats sont moins significatifs avec la voie sublinguale. Ils concluent que les effets ne sont pas démonstratifs sur les symptômes d'asthme et le recours au système de santé. C'est certainement une partie de ces travaux qui a conduit les rédacteurs de la nouvelle version du GINA 2020 à se montrer prudents sur le positionnement de l'immunothérapie dans la prise en charge de l'asthme [6].

3.1.2. *Allergie aux hyménoptères*

Pour l'allergie aux venins d'hyménoptères (guêpe ou abeille) la littérature est abondante et le recul suffisamment long pour arriver à un consensus [43–46]. Chez l'adulte les indications sont unanimes en cas de réaction de type 3 ou 4 de la classification de Müller. Les techniques de rush et d'ultrarush vont partie de la prise en charge allergologique courante tout comme les doses d'entretien à 100 µg pour une durée très prolongée souvent de 5 ans. Chez l'enfant on retiendra que les patients atopiques, ou polysensibilisés, ou ceux vivant au contact des abeilles (parents apiculteurs) sont plus à risque de manifestations graves et donc plus candidats à l'immunothérapie. Par contre l'histoire naturelle de l'allergie aux venins est différente des adultes avec un risque plus modéré d'atteinte grave lors de piqûres successives (46). Il est donc admis que l'immunothérapie doit être réservé aux cas graves (réaction systémique de grade 3 ou 4), alors qu'une réaction urticarienne même généralisée mais isolée ne fait pas partie des indications habituelles.

3.1.3. *Allergie alimentaire*

L'allergie alimentaire est probablement l'affection qui altère le plus la qualité de vie des enfants et de leur famille tant la crainte de réactions systémiques graves, les difficultés journalières de l'éviction rendent le quotidien problématique [47–52]. Trois aliments (lait, œuf, arachide) sont le plus fréquemment en cause. L'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) a publié récemment des recommandations concernant l'immunothérapie dans l'allergie alimentaire IgE médiée [53]. Elle fait état des travaux publiés par voie orale, sublinguale et épicutanée pour les trois aliments précités. Elle met en garde sur le fait que le bénéfice après arrêt de la procédure n'est pas confirmé et que les effets secondaires sont souvent rapportés et parfois graves. Dans ces conditions elle restreint l'utilisation de ces techniques d'induction de tolérance aux centres de recherche et aux unités cliniques ayant une expérience exhaustive de l'immunothérapie dans l'allergie alimentaire. Ces conclusions ne font pas l'unanimité chez les allergologues, notamment sur l'impossibilité d'initier ce type de traitement en ambulatoire. Bien qu'il semble compliqué de prolonger cette analyse de la littérature après les travaux de l'EAACI, certaines publications très récentes méritent d'être discutées car elles apportent un éclairage intéressant dans ce domaine

si particulier. D'abord il est essentiel de parler un langage commun et d'harmoniser la terminologie si on veut pouvoir comparer les études. C'est ce que propose Casale et al. [54] qui reviennent sur les termes utilisés lors des tests de provocation par voie orale qui sont essentiels pour initier et contrôler les immunothérapies. Ils proposent de différencier la dose réactive, la plus haute tolérée, la dose cumulative tolérée et la dose réactive cumulée (Fig. 2). Enfin, deux études sur l'allergie à l'arachide apportent des résultats intéressants, celle de Kim et al. [55] qui démontre clairement le bénéfice au long cours d'une désensibilisation par voie sublinguale, et celle de Fleicher et al. [56] qui montre l'intérêt de la voie épicutanée avec le même allergène.

3.2. Aspects préventifs

3.2.1. Prévention de l'asthme

Les enfants porteurs d'une rhinite allergique sont indiscutablement à risque d'asthme. Ce risque est clairement établi sans qu'il soit possible d'en établir l'incidence [57–62]. L'étude GAP [32] a étudié l'efficacité d'un lyophylisat sublingual d'extrait de pollen de phléoles des prés (Grazax® Laboratoire ALK-Abello 75000sQ-T par lyophylisat) administré durant 3 ans contre placebo suivi d'une surveillance de deux ans après l'arrêt. Aucun de ces enfants n'était asthmatique au départ de l'étude. Les résultats sont significatifs en terme de réduction des symptômes de la rhino-conjontivite et des médicaments utilisés à cet effet (différence de 22 et 27 % vs placebo). Le traitement réduit également de façon significative le risque d'avoir des symptômes d'asthme et l'utilisation des médicaments de secours. Par contre, il n'y a pas d'effet sur le délai de survenue de l'asthme, mais établi selon des critères probablement assez loin des réalités de terrain. En effet, l'asthme était défini de façon assez complexe, par trois conditions : au moins un épisode de sifflement, difficulté respiratoire et une réversibilité du VEMS de plus de 12 % après bronchodilatateur, ou sifflements avec ou sans phase expiratoire prolongée lors d'un examen clinique avec prise de bronchodilatateur d'effet démontré, ou sifflements avec ou sans phase expiratoire prolongée lors d'un examen clinique et réversibilité du VEMS de plus de 12 % après bronchodilatateur.

3.2.2. Prévention des sensibilisations

L'effet préventif de l'immunothérapie allergénique a été rapporté dans de nombreuses revues et conférence de consensus. Toutefois, cela représente en réalité peu d'études contrôlées chez l'enfant et l'adulte. Di Bona et al. [63] ont donc décidé d'aller plus loin dans l'analyse des données sur ce sujet en réexaminant les travaux publiés et en étudiant la réalité des conclusions au vu du risque de biais, de la consistance et de l'importance de l'effet. Dix-huit études (1049 enfants et 10 057 adultes) répondaient aux critères de sélection. Le risque de biais est élevé dans toutes les études sauf une. Une évidence faible est en faveur de la prévention de la survenue de nouvelles sensibilisations par l'immunothérapie allergénique, avec 10 des 18 études qui rapportent une réduction de la survenue de nouvelles sensibilisations chez les patients traités par immunothérapie versus placebo. Les études de moindres effectifs effectuées sur les périodes les plus courtes retrouvaient les bénéfices les plus importants.

4. Conclusion

En conclusion, si l'immunothérapie est devenue incontournable chez l'enfant et si les preuves scientifiques de son efficacité ne sont plus discutables de nombreux points restent à découvrir ou à approfondir. Il y a certainement des progrès à faire pour individualiser des marqueurs biologiques d'efficacité cliniques. Le développement de nouveaux produits risque de souffrir de la concurrence des recherches actuelles sur le vaccin du Covid-19. D'ici là d'autres progrès peuvent intervenir notamment sur la place de l'immunothérapie préventive dans l'asthme du petit enfant et bien sur dans le domaine de l'allergologie alimentaire.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

[1] Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet 1911;1:1572–3.
[2] Lowell FC, Franklin W. A double-blind study of the effectiveness and specificity of injecton therapy in ragweed hay fever. N Engl J Med 1965;273:675–9.
[3] Chapman MD, Briza P. Molecular approaches to allergen standardization. Curr Allergy Asthma Rep 2012;12:478–84.
[4] Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks W, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergen immunotherapy II: mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. J Allergy Clin Immunol 2016;137:358–68.
[5] 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 [e3].
[6] Global initiative for asthma. Global stategy for asthma managemeny and prévention; 2020 [www.ginasthma.org].
[7] Jutel M, Akdis CA. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. Allergy 2011;66:725–32.
[8] Johnson BA, Baban B, Mellir AL. Targeting the immunoregulatory indoeamine 2,3 dioxygenase pathway in immunotherapy. Immunotherapy 2009;1:645–61.
[9] Arasi S, Corsello G, Villani A, Pajno GB. The future outlook on allergen immunotherapy in children: 2018 and beyond. Italian J Ped 2018;44:80.
[10] Uermosi C, Zabel F, Manolova V, Bauer M, Beerli RR, Senti G, et al. IgG-mediated down-regulation of IgE bound to mast cells: a potential novel mechanism of allergen-specific desensitization. Allergy 2014;69:338–47.
[11] Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. J Allergy Clin Immunol 2014;133:621–31.
[12] Novak N, Mete N, Bussmann C, Maintz L, Bieber T, Akdis M, et al. Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2. J Allergy Clin Immunol 2012;130:1153–8.
[13] Shamji MH, Ljorring C, Francis JN, Calderon MA, Larche M, Kimber I, et al. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy. Allergy 2012;67:217–22.
[14] Lou W, Wang C, Wang Y, Han D, Zhang L. Responses of CD4(1) CD25(1) Foxp3(1) and IL-10-secreting type I T regulatory cells to cluster-specific immunotherapy for allergic rhinitis in children. Pediatr Allergy Immunol 2012;23:140–9.
[15] Tsai YG, Lai JC, Yang KD, Hung CH, Yeh YJ, Lin CY. Enhanced CD46-induced regulatory T cells suppress allergic inflammation after Dermatophagoides pteronyssinus-specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2014;134:1206–9 [e1].
[16] Lao-Araya M, Steveling E, Scadding GW, Durham SR, Shamji MH. Seasonal increases in peripheral innate lymphoid type 2 cells are inhibited by subcutaneous grass pollen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2014;134:1193–5 [e4].
[17] Cappella A, Durham SR. Allergen immunotherapy for allergic respiratory diseases. Human Vaccines Immunother 2012;8(10):1499–512.
[18] Dretzke J, Meadows A, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C. Sucutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. J Allergy Clin Immunol 2013;131:1361–6.
[19] Durham RS, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Nobel W, et al. Long-Term clinical efficay of grass pollen immunotherapy. N Engl J Med 199; 341: 468-75.
[20] Frew AJ. Allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2010;125:306–13.
[21] 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(Suppl 1):1–55.
[22] Marchal O, Allali D. Place de l'immunothérapie dans l'asthme allergique. Rev Med Suisse 2018;14:731–4.
[23] Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, Keles S, Ozdemir C, Bahceciler NN, et al. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. Clin Exp Allergy 2010;40:922–32.
[24] Karakoc-Aydiner E, Eifan AO, Baris S, Gunay E, Akturk E, Akkoc T, et al. Long-term effect of sublingual and subcutaneous immunotherapy in dust mite-allergic children with asthma/rhinitis: a 3-year prospective randomized controlled trial. J Investig Allergol Clin Immunol 2015;25:334–42.
[25] Bozek A, Pyrkosz K. Immunotherapy of mold allergy: a review. Human Vaccines Immunother 2017;13:2397–401.
[26] Di Bona D, Frisenda F, Albanesi M, Di Lorenzo G, Caiaffa MF, Macchia L. Efficacy and safety of allergen immunotherapy in patients with allergy to molds. Clin Exp Allergy 2018;48:1391–401.

[27] Uriarte S, Sastre J. Safety of an Ultrarush (4 hours) Subcutaneous immunotherapy schedule with cat and dog extracts using an infusion pump. J Investig Allergol Clin Immunol 2018;28:430–2.
[28] Lin SY, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. JAMA 2013;309:1278–88.
[29] 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.
[30] Wahn U, Tabar A, Kuna P, et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2009;123:160–6.
[31] Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. J Allergy Clin Immunol 2012;129:717–25.
[32] 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.
[33] Berto P, Passalacqua G, Crimi N, Frati F, Ortolani C, Senna G, et al. Economic evaluation of sublingual immunotherapy vs symptomatic treatment in adults with pollen-induced respiratory allergy: the sublingual immunotherapy pollen allergy Italy (SPAI) study. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97:615–21.
[34] Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C, et al. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. Health Technol Assess 2013;17:1–322.
[35] Omnes LF, Bousquet J, Scheinmann P, Neukirch F, Jasso-Mosqueda G, Chicoye A, et al. Pharmacoeconomic assessment of specific immunotherapy versus current symptomatic treatment for allergic rhinitis and asthma in France. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2007;39:148–56.
[36] Westerhout KY, Verheggen BG, Schreder CH, Augustin M. Cost effectiveness analysis of immunotherapy in patients with grass pollen allergic rhinoconjunctivitis in Germany. J Med Econ 2012;15:906–17.
[37] Sablayrolles V, Pereira B, Petit I, Fauquert JL, Labbé A. Désensibilisation au pollen de graminées chez l'enfant : quels symptômes trois ans après l'arrêt du traitement. Rev Fr Allergol 2012;52:311–6.
[38] 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.
[39] Đurić-Filipović I, Caminati M, Kostić G, Filipović Đ, Živković Z. Allergen specific sublingual immunotherapy in children with asthma and allergic rhinitis. World J Pediatr 2016;12:283–90.
[40] Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergy immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2010;8:CD001186.
[41] Normansell R, Kew RM, Bridgman A. Sublingual immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015:CD011293.
[42] Rice JL, Diette GB, Suarez-Cuervo C, Brigham EP, Lin SY, Ramannthan M, et al. Allergen-specific immunotherapy in the treatment of pediatric asthma: a systematic review. Pediatrics 2018;141:e20173833.
[43] Bilo MB, Pravettoni V, Bigardi D, Bonadonna P, Mauro M, Novembre E, et al. Hymenoptera venom allergy management of children and adults in clinical pratice. J Investig Allergol Immunol 2019;29:180–205.
[44] Ludman SW, Boyle RJ. Stinging insect allergy: current perspectives on venom immunotherapy. J Asthma Allergy 2015;23:75–86.
[45] Confino-Cohen R, Rosman Y, Goldberg A. Rush venom immunotherapy in children. J Allergy Clin Immunol Pract 2016;5:799–803.
[46] Lange J, Cichoca-Janosz E, Marczak H, Krauze A, Tarczon I, Swiebocka E, et al. Natural history of hymenoptera venom allergy in children not treated with immunotherapy. Ann Allergy Asthma Immunol 2016;116:225–9.
[47] Cook QS, Kim EH. Update on peanut allergy: prevention and immunotherapy. Allergy Asthma Proc 2019;40:14–20.
[48] Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2017;72:1133–47.
[49] Chipps BE, Ciaccio CE, Rosén K, Haselkorn T, Zigmont E, Casale TB. Realworld attitudes among allergists/immunologists regarding oral immunotherapy and preferred terminology. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:721–3.
[50] Virkud YV, Burks AW, Steele PH, Edwards LJ, Berglund JP, Jones SM, et al. Novel Baseline predictors of adverse évents during oral immunotherapy in children with peanuts allergy. J Allergy Clin Immunol 2017;139:882–8.
[51] Vickery BP, Vereda A, Casale TB, Beyer K, du Toit G, Hourihane JO, et al. AR101 oral immunotherapy for peanut allergy. N Engl J Med 2018;379:1991–2001.
[52] Jones SM, Sicherer SH, Burks AW, Leung DY, Lindblad RW, Dawson P, et al. Epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy in children and young adults. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1242–52 [e9].
[53] Pajno GB, Fernández-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. Allergy 2018;73:799–815.
[54] Casale TB, Haselkern T, Ciaccio C, Sriarnoon P. Harmonization of terminology for tolerated and reactive dose in food allergy immunotherapy. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:389–92.
[55] Kim EH, Yang L, Ye P, Guo R, Quefeng Li Q, Kulis, et al. Long-term sublingual immunotherapy for peanuts allergy in children: clinical and immunologic evidence of desensitization. J Allergy Clin Immunol 2019;144:1320–6.
[56] Fleischer DM, Shreffler WG, Campbell DE, Green TD, Anvari S, Assa'ad A, et al. Long-term, open-label extension study of the efficacy and safety of epicutaneous immunotherapy for peanut allergy in children: PEOPLE 3-year results. J Allergy Clin Immunol 2020, http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.028.
[57] Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. Allergy Proc 1994;15:21–5.
[58] Demoly P, Bousquet PJ. Links between allergic rhinitis and asthma still reinforced. Allergy 2008;63:251–4.
[59] Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, Matheson MC, Jenkins MA, Wharton CL, et al. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study. J Allergy Clin Immunol 2007;120:863–9.
[60] Saranz RJ, Lozano A, Caceres ME, Arnolt RG, Maspero JF, Bozzola CM, et al. Allergen immunotherapy for prevention and treatment of respiratory allergy in childhood. Arch Argent Pediatr 2010;108:258–65.
[61] Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Walter Canonica G, Merk H, et al. GA2 LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. Allergy 2010;65:1525–30.
[62] 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.
[63] 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 developping new allergen sensitizations: a systematic review. Allergy 2017;72:691–702.