

# PRÉVENTION DES MANIFESTATIONS ALLERGIQUES PAR UNE IMMUNOTHÉRAPIE AUX PNEUMALLERGÈNES

BOUGARD N (1), PIETTE V (1, 2), SCHLEICH F (1), LOUIS R (1)

**RÉSUMÉ :** L'immunothérapie allergénique représente, encore aujourd'hui, le seul traitement curatif des allergies respiratoires. Elle consiste en l'administration répétée d'extraits allergéniques auxquels le patient est allergique. Elle peut se faire par voie sous-cutanée ou sublinguale. L'objectif est de moduler la réponse immunitaire afin de réduire les symptômes de l'allergie et de modifier le cours de la maladie allergique avec des effets perdurant sur le long terme. De nombreuses études et méta-analyses ont prouvé son efficacité en termes d'amélioration symptomatique, d'amélioration de la qualité de vie mais également de la réduction de l'évolution de la marche allergique. L'immunothérapie allergénique est indiquée dans le traitement de la rhinite allergique modérée à sévère et de l'asthme allergique dès le palier 3 du GINA («Global Initiative for Asthma»). Une utilisation plus précoce est de plus en plus mise en avant pour bénéficier des effets préventifs de la modulation immunitaire.

**MOTS-CLÉS :** *Immunothérapie allergénique - Asthme allergique - Rhinite allergique*

## PREVENTIVE EFFECTS OF ALLERGEN IMMUNOTHERAPY TO PNEUMALLERGENS

**SUMMARY :** Allergen immunotherapy is still the only curative treatment for respiratory allergies. It is based on repeated administration of allergenic extracts to sensitized patients. It can be administered either by subcutaneous or by sublingual route. The purpose of the treatment is to modulate the immune response to a specific allergen and to alter the course of the disease over a long-term period. Numerous studies and meta-analyses have demonstrated its efficacy in terms of symptoms and quality of life improvement as well as reduction of the allergic march. Indication of allergen immunotherapy includes moderate to severe allergic rhinitis and mild to moderate allergic asthma from GINA step 3. Early intervention in sensitized patients is nowadays promoted.

**KEYWORDS :** *Allergen immunotherapy - Allergic asthma - Allergic rhinitis*

## INTRODUCTION

L'asthme est une pathologie inflammatoire chronique hétérogène des voies respiratoires qui touche environ 5 à 10 % de la population générale (1). L'asthme allergique (AA) est le phénotype d'asthme le plus fréquent, représentant près de 80 % des asthmes de l'enfant et 40 à 50 % des asthmes de l'adulte (2, 3). L'AA est généralement défini par la présence d'une sensibilisation à un ou plusieurs pneumallergènes en corrélation avec les symptômes liés à l'asthme (dyspnée, toux, oppression thoracique, sifflements bronchiques) (3). L'AA est fréquemment associé à d'autres comorbidités allergiques telles que la rhinite allergique (RA) ou la dermatite atopique (DA) (3). Sa prise en charge repose sur l'utilisation de corticoïdes inhalés et de bêta-agonistes à longue durée d'action. Dès le palier 3 du GINA («Global Initiative for Asthma»), il faut envisager une immunothérapie allergénique (ITA) (4).

Bien que l'histoire de l'ITA remonte à plus d'un siècle (5) et que les preuves de l'efficacité et la sécurité de cette thérapie soient de plus

en plus nombreuses, la prescription de l'ITA est encore limitée dans notre pays. Une des raisons de cette faible application de l'ITA reste le manque de connaissances dans l'utilisation de ce traitement.

Dans cet article, nous discuterons des aspects pratiques de l'ITA tels que les indications et contre-indications, les données de sécurité et d'efficacité, le choix de l'allergène, les schémas thérapeutiques, les voies d'administration et le suivi du patient.

## PRINCIPE ET MÉCANISMES D'ACTION

L'ITA consiste en l'administration répétée d'allergènes auxquels le patient est allergique. L'allergie est définie sur base de la preuve d'une corrélation entre les symptômes et les tests allergologiques positifs pertinents. Son but est d'induire une tolérance immunitaire à l'allergène afin de réduire l'intensité des symptômes liés à l'exposition à l'allergène (6-9). Deux voies d'administration sont utilisées en routine : la voie sublinguale (ITSL) et la voie sous-cutanée (ITSC).

Les mécanismes d'action de l'ITA demeurent encore incomplètement connus. L'ITA permet de réduire l'inflammation allergique et de réduire la sensibilisation, tant cellulaire que tissulaire, spécifique de l'allergène. Les mécanismes

(1) Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.

(2) Service des Soins intensifs, CHR Huy, Belgique.

immunologiques entre l'ITSC et l'ITSL sont fort comparables.

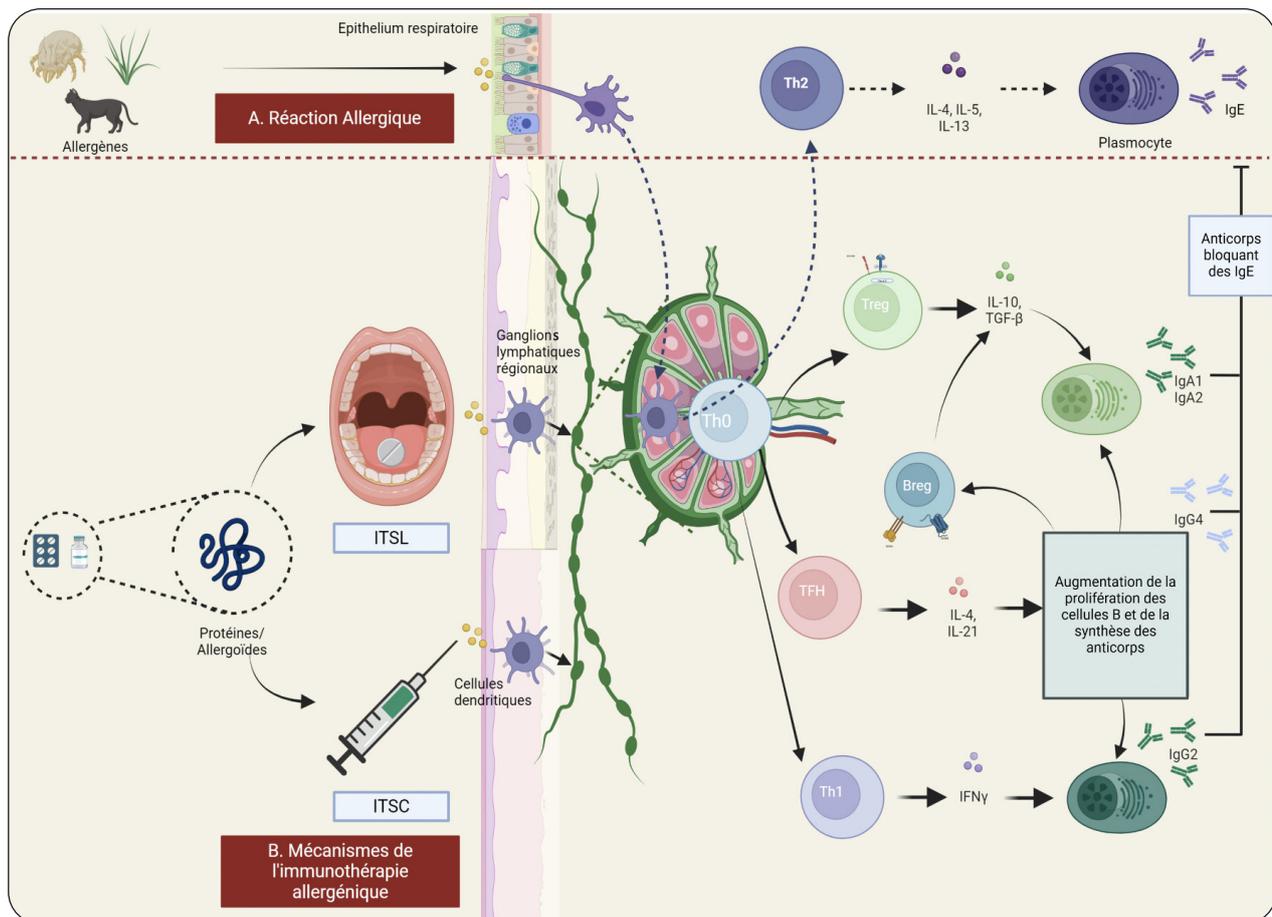
Dans la réaction allergique respiratoire : l'allergène est endocytosé par les cellules dendritiques (CD) de l'épithélium des voies respiratoires. Les CD migrent dans les ganglions lymphatiques où elles présentent l'antigène aux lymphocytes T naïfs (Th0). Ces Th0 se différencient en Th2 qui produisent des interleukines (IL-4, IL-5 et IL-13) conduisant à la production d'IgE spécifiques de l'allergène par les plasmocytes.

Lors de l'ITA (ITSL ou ITSC), l'antigène est fourni sous forme de peptide, de recombinant ou de complexe protéique. L'antigène est alors pris en charge par les CD tolérogènes qui le préparent en peptides et migrent dans les ganglions lymphatiques pour interagir avec les Th0. Cette interaction induit une différenciation du

Th0 en lymphocyte T régulateur (Treg), lymphocyte T folliculaire helper (TFH) et lymphocyte Th1 (TH1). Chaque lymphocyte va produire ses interleukines propres : IL-10 et TGF- $\beta$  pour les Treg, IL-21 et IL-4 pour les TFH et IFN- $\gamma$  pour les Th1. Ces cytokines vont favoriser la production, par les plasmocytes, d'IgA1/IgA2 et d'IgG4 qui bloquent les IgE spécifiques des allergènes (9) (Figure 1).

L'ITA entraîne l'inhibition des lymphocytes Th2 et favorise l'activation de lymphocytes B régulateurs producteurs d'IL-10, IL-35 et de TGF- $\beta$ . Elle modifie également le système immunitaire inné, le rapprochant de celui du sujet non allergique. Elle augmente le nombre de monocytes avec une activité anti-inflammatoire et de cellules lymphoïdes innées de type 1 (ILC1). Elle permet la diminution du nombre de cellules lymphoïdes innées (ILC) de type 2 (ILC2) et 3 (ILC3) (8).

**Figure 1. Mécanismes de l'immunothérapie allergénique. Adapté de (9)**



ITSL : immunothérapie allergénique sous-linguale; ITSC : immunothérapie allergénique sous-cutanée; IL : interleukine; Ig : immunoglobuline. (Créé avec BioRender.com)

Tous ces mécanismes mènent, lors d'un contact avec l'allergène, à une moindre production de médiateurs inflammatoires, une réduction du nombre de cellules immunitaires recrutées sur le site inflammatoire, une désactivation plus rapide des basophiles sanguins, une normalisation du déséquilibre Th1 et Th2 (avec réduction de production des cytokines Th2 telles que l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13 et une augmentation des cytokines Th1 telles que l'IFN- $\gamma$ , l'IL-10 et l'IL-35) et une majoration tissulaire des lymphocytes T et B régulateurs (libérant des cytokines inhibitrices comme IL-10, IL-35 et TGF- $\beta$ ) (6-9) de même qu'un sous-groupe, récemment découvert, d'ILC productrices d'IL-10 (8, 10).

## EFFICACITÉ CLINIQUE

Sur le versant clinique, il est bien prouvé que l'ITA permet d'améliorer les scores de symptômes, de réduire la consommation de médicaments symptomatiques et d'améliorer la qualité de vie dans l'AA et la RA (11, 12). L'ITA a également démontré un effet préventif sur l'apparition d'exacerbations dans l'AA (13).

De plus, l'ITA, lorsqu'elle est poursuivie au moins trois ans, a le potentiel de modifier l'histoire naturelle de la maladie en réduisant les symptômes de la RA et de l'AA, des années après la fin du traitement. Cet effet perdure pour une durée de minimum deux ans et en moyenne 12 ans. Chez les patients atteints de RA, l'ITA permet de prévenir le développement de l'asthme à court terme (jusqu'à 2 ans après la fin de celle-ci), particulièrement lorsque l'ITA est démarrée à l'âge pédiatrique (14-16).

## INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

L'ITA est indiquée pour les RA modérées à sévères et l'AA (en général, avec présence d'une RA associée), avec une symptomatologie clairement liée à un allergène pertinent, après échec des mesures d'évictions si ces dernières sont possibles et lorsque les traitements symptomatiques (antihistaminiques et corticoïdes nasaux pour la RA, corticoïdes inhalés et bêta-2-mimétiques pour l'AA) sont insuffisamment efficaces ou mal tolérés (11, 12, 17, 18). Il faut toutefois noter que l'éviction n'est jamais que partielle pour les acariens, voire quasi nulle pour les pollens.

L'ITA peut également être proposée en cas de symptomatologie sévère chez un patient refusant les traitements symptomatiques et vou-

lant modifier l'histoire naturelle de la maladie (12, 17). Certains auteurs proposent d'utiliser l'ITA, y compris chez les RA non sévères, dans le but de prévenir l'apparition d'un asthme ou de prévenir l'apparition de nouvelles sensibilisations (12, 17).

L'ITA est recommandée dans l'AA léger à modéré, contrôlé. En revanche, il est contre-indiqué d'initier une ITA en cas d'asthme non contrôlé. Le contrôle symptomatique doit être obtenu avant d'entamer une ITA (12, 17, 19). En effet, les patients présentant un asthme sévère ou non contrôlé, démarrant une ITA, sont à risque de souffrir de réactions sévères et ce, en particulier avec l'ITSC (12, 17-19).

En pratique, le traitement de l'asthme devra être majoré chez les patients asthmatiques non contrôlés pour obtenir au minimum un contrôle partiel de la maladie avant d'initier une ITA (12, 17, 19). Le contrôle partiel de l'asthme est défini par un ACT («Asthma Control Test») compris entre 16 et 19/25 (20, 21).

Certaines études ont montré qu'une ITSL permet un bon profil de sécurité et de tolérance pour des asthmes partiellement contrôlés. Pour l'asthme sévère, les données sur la sécurité des ITA restent insuffisantes et pour l'EAACI («European Academy of Allergy & Clinical Immunology»), cela reste une contre-indication absolue (12, 17). Une prémédication par omalizumab (Xolair®) a été proposée par certains auteurs pour obtenir le contrôle et augmenter les indications de l'ITA chez les sujets ayant un asthme non contrôlé ou sévère (19, 22). Les indications de l'ITA sont reprises dans le **Tableau I**.

**Tableau I. Indications de l'immunothérapie allergénique (ITA). Adapté de (17)**

INDICATIONS
Maladies respiratoires (rhino-conjonctivite et/ou asthme) avec une sensibilisation compatible (prick-tests positifs ou IgE spécifiques sériques positives) et présence d'une symptomatologie modérée à sévère en dépit d'un traitement symptomatique adéquat et/ou des mesures d'éviction
L'ITA peut également être utilisée dans les maladies respiratoires allergiques avec une symptomatologie moins sévère, mais chez les patients désirant bénéficier des avantages sur le long terme de l'ITA et de la prévention du développement d'un asthme chez ceux ne présentant qu'une rhinite allergique

Les principales contre-indications de l'ITA sont répertoriées au **Tableau II**. Il s'agit de toutes les comorbidités risquant, théoriquement, de s'aggraver avec l'ITA (maladie auto-immune non contrôlée, néoplasie maligne,...) ou qui augmentent le risque ou la sévérité des réactions systémiques de l'ITA (asthme sévère, maladie cardiovasculaire sévère,...). Les médicaments risquant de diminuer l'efficacité des traitements d'urgence de l'anaphylaxie (bêtabloquant) ou les facteurs réduisant l'efficacité de l'ITA (non-observance thérapeutique) sont également des contre-indications (17). Il y a néanmoins un manque de preuves solides pour la majorité des contre-indications actuelles qui restent fondées sur des séries de cas et des hypothèses (19).

## CHOIX DE L'ALLERGÈNE

Avant d'initier une ITA, il est nécessaire d'établir une preuve entre la symptomatologie du patient et la sensibilisation allergique médiée par les IgE. La preuve de sensibilisation doit être démontrée par prick-tests, IgE spécifiques de source allergénique et/ou IgE spécifiques d'allergènes recombinants (12, 17). Il peut s'agir d'une rhinite perannuelle se majorant en automne pour les acariens, d'une rhinite saisonnière avec apparition corrélée au calendrier pollinique de la région pour les pollens, ou encore d'une rhinite saisonnière de printemps et particulièrement de fin d'été pour l'*Alternaria*.

Le fait que le patient soit mono- ou polysensibilisé ne change pas l'efficacité de l'ITA pour autant que l'allergène le plus pertinent soit utilisé (23). Chez ces patients polysensibilisés, il est important de déterminer s'ils sont mono-allergiques (un seul allergène conduit aux symptômes) ou poly-allergiques (plusieurs allergènes sont à l'origine des symptômes). L'anamnèse détaillée et le bilan allergologique sont indispensables avant toute initiation d'ITA.

En cas de poly-allergie vraie, plusieurs options sont envisageables (24) :

- Lorsqu'un des allergènes est clairement plus impliqué que les autres, une ITA unique à l'encontre de cet allergène sera initiée. Une 2<sup>ème</sup> ITA pourra être proposée secondairement en cas de symptomatologie résiduelle imputable à un autre allergène.
- Lorsqu'il existe deux allergènes causals et à l'implication comparable, il est possible de réaliser deux ITA en parallèle. Celles-ci peuvent se faire par la même voie ou en combinant une ITSC et une ITSL. Pour l'ITSL, la prise d'un allergène le matin et de l'autre le soir peut être réalisée. Pour l'ITSC, l'injection d'un allergène dans chaque bras à 30 min d'intervalle, ou l'utilisation d'un mélange, peut être envisagée. Néanmoins, les doses d'allergènes sont réduites de manière proportionnelle au nombre de composants. Enfin, seules des sources d'allergènes homologues peuvent être mélangées (avec aucun allergène perannuel du fait de leurs activités protéolytiques fréquentes).

Il est à noter que le niveau de preuve est variable selon la source allergénique. Le prescripteur devra en tenir compte lors de l'initiation d'une ITA. Le niveau de preuve sur l'efficacité de l'ITA est élevé pour les acariens et les pollens de bouleau, graminées, ambrosie, pariétaire, olivier et cupressacées. Le niveau de preuve reste cependant insuffisant pour les autres allergènes (12, 17). Néanmoins, leur utilisation peut être envisagée au cas par cas afin d'éviter une perte de chance pour les patients allergiques à ces pollens moins courants, pour ne pas les priver d'une option thérapeutique potentiellement utile (12). Pour les moisissures, seule l'ITA à l'*Alternaria* est disponible et a prouvé son efficacité (17). Pour les phanères d'animaux, l'allergie au chat a été la mieux étudiée. L'ITA au chat est indiquée chez les patients allergiques ne pouvant réaliser d'éviction pour raisons professionnelles (par exemple vétérinaires) ou lorsque l'éviction

**Tableau II. Contre-indications de l'immunothérapie allergénique (ITA). Adapté de (17)**

CONTRE-INDICATIONS	
Absolues	Relatives
Asthme sévère ou non contrôlé Maladie auto-immune systémique active Néoplasie maligne active Grossesse (la poursuite d'une ITA en cours est possible lors de la grossesse, mais l'initiation pendant la grossesse est contre-indiquée)	Asthme partiellement contrôlé Maladie auto-immune systémique en rémission ou limitée à un organe Bêtabloquants Maladie cardiovasculaire sévère Affection psychiatrique sévère non compensée Faible adhérence thérapeutique Immunodéficience primaire ou secondaire Antécédent de réaction systémique sévère à une ITA

est insuffisante (par exemple, allergie par procuration). Il n'y a pas de preuve d'efficacité de l'ITA pour le chien et cette technique n'est donc pas recommandée (12).

La présence d'un syndrome oral allergique (SOA), une allergie alimentaire résultant d'une allergie croisée entre un pollen (par exemple, le bouleau) et un aliment (par exemple, la pomme), ne modifie pas l'efficacité de l'ITA. De plus, un traitement par ITA a démontré une diminution de la sévérité du SOA en plus de celle des symptômes respiratoires (16, 17).

## VOIES D'ADMINISTRATION ET PROTOCOLES

Actuellement, il existe deux voies d'administration utilisées en routine clinique pour l'ITA : l'ITSC et l'ITSL.

L'ITSC nécessite une administration répétée, avec ascension de dose progressive, sous surveillance médicale de 30 minutes après l'injection de l'extrait allergénique. Cette surveillance est rendue nécessaire par le risque, bien que rare, de réaction anaphylactique secondaire à l'ITSC. En effet, 80 % des réactions systémiques surviennent dans les 30 minutes après l'injection (12, 17).

L'ITSL consiste en l'administration d'un allergène spécifique qui peut se faire via une solution (gouttes ou pressions) ou via des comprimés lyophilisés standardisés. Pour les comprimés, il n'y a pas d'ascension de dose. La première dose doit se faire sous surveillance médicale. Les suivantes seront prises quotidiennement par le patient à son domicile. Pour l'ITSL avec une solution, une ascension de dose est nécessaire, mais peut-être initiée au domicile du patient sans surveillance médicale particulière. La prise sera également quotidienne (12, 17, 18).

Pour les allergènes saisonniers, il est possible d'utiliser un schéma pré- (2 à 4 mois avant le début de la saison) et co-saisonnier (pendant la saison) (17). Sur le court terme, il n'y a pas de différence d'efficacité du schéma pré-/co-saisonnier par rapport au schéma continu en termes de réduction des scores symptomatiques et de réduction de la prise de médicaments symptomatiques. Notons que, en l'absence d'étude comparative, les données concernant l'infléchissement de la marche allergique sont plus robustes pour le schéma continu que pour le schéma pré-/co-saisonnier (12, 17). Pour les allergènes perannuels (par exemple, les acariens), une prise perannuelle est nécessaire.

La durée d'administration sera similaire, quelle que soit la voie d'administration. Une durée de minimum trois ans est nécessaire pour avoir un effet durable après l'arrêt de l'ITA (12, 17).

Les ITSL et ITSC ont toutes deux démontré leur efficacité. Il n'y a pas de preuve de supériorité d'une voie d'administration par rapport à l'autre. Le choix de la voie d'administration se fera en fonction des préférences du patient et du médecin, de la disponibilité du produit, du coût et de l'observance (12, 17).

## ÉVALUATION DE LA TOLÉRANCE ET DU BÉNÉFICE DE L'ITA EN PRATIQUE

Le type d'effet secondaire est tributaire du mode d'administration de l'ITA.

Pour l'ITSC, les réactions locales précoces (œdème, érythème, prurit) dans les 30 minutes après l'injection sont les plus fréquentes et touchent jusqu'à 82 % des patients (18). Les réactions anaphylactiques sont rares et, généralement, peu sévères (les réactions de grade 1 et 2 selon Ring et Messmer représentent 97 % des réactions systémiques) (25, 26). Elles surviennent après 0,1 à 0,2 % des injections et chez environ 2 % des patients (12, 17). Elles justifient de garder de l'adrénaline auto-injectable à disposition lors de l'administration d'ITSC. Elles sont moins fréquentes avec l'utilisation d'allergoïdes (17). Les allergoïdes sont des allergènes modifiés chimiquement afin de leur donner de meilleures caractéristiques d'immunogénicité. Ils sont mieux tolérés cliniquement, ce qui permet l'augmentation des doses injectées dans le but d'obtenir une meilleure efficacité (9).

Pour l'ITSL, les effets indésirables les plus fréquents sont également les réactions locales (œdème de la langue et du plancher buccal ou des lèvres, prurit oropharyngé, rhino-conjonctivite allergique) (12, 17). Ces effets indésirables locaux touchent 60 à 85 % des patients et débutent dans les minutes après la prise de l'ITSL et durant les premières semaines de traitement avant de disparaître spontanément (11, 12, 17, 18). La prémédication par antihistaminiques permet de réduire leur fréquence et leur intensité (17). Les réactions systémiques sont plus rares avec l'ITSL et, généralement, légères à modérées. Des cas d'anaphylaxie ont exceptionnellement été décrits (11, 12, 17, 26).

Classiquement, une durée de 2 à 4 mois est nécessaire pour évaluer le début de l'efficacité d'une ITA. Ce n'est qu'après 1 à 2 ans que l'effet clinique est maximal (27). La fréquence du suivi optimal d'une ITA reste indéterminée et

dépend, notamment, du type d'allergène et du mode d'administration de l'ITA (12). Il est recommandé de réévaluer le patient à 3, 6 et 12 mois au cours de la première année puis, au moins deux fois par an (12).

Au vu de ces éléments, afin d'améliorer l'observance, il est important d'expliquer au patient les avantages et inconvénients de l'ITA à court et long termes et d'insister sur le laps de temps nécessaire pour obtenir les résultats.

## CONCLUSION

L'immunothérapie allergénique reste le seul traitement capable de modifier l'évolution de la maladie allergique, avec des effets maintenus à l'arrêt du traitement et la possibilité d'entraver l'évolution de la marche allergique. Les nombreuses preuves de son efficacité et son profil de tolérance favorable lui confèrent une position importante dans l'arsenal thérapeutique des maladies allergiques respiratoires pour prévenir de nouvelles crises. Le bilan allergologique initial avec le choix du ou des allergène(s) pertinent(s) est capital, de même que la bonne information du patient pour assurer une bonne observance et, donc, une efficacité optimale du traitement.

## BIBLIOGRAPHIE

- Louis R, Schleich F, Corhay JL, Louis E. L'asthme: une maladie complexe mettant en jeu facteurs environnementaux et terrain génétique. *Rev Med Liege* 2012;**67**:286-91.
- Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;**56**:813-24.
- Schatz M, Rosenwasser L. The allergic asthma phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;**2**:645-8; quiz 649.
- Global Initiative for Asthma; 2020 [Last access: February 10th 2024]. Available from: <http://www.ginasthma.org>
- Noon L, Cantab BC. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;**1**:1572-4.
- Moingeon P, Batard T, Fadel R, et al. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;**61**:151-65.
- Mascarell L, Lombardi V, Louise A, et al. Oral dendritic cells mediate antigen-specific tolerance by stimulating TH1 and regulatory CD4+ T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**122**:603-9.e5.
- Agache I, Zemelka-Wiącek M, Shamji MH, Jutel M. Immunotherapy: state-of-the-art review of therapies and theratypes. *J Allergy Clin Immunol* 2022;**150**:1279-88.
- Pavón-Romero GF, Parra-Vargas MI, Ramírez-Jiménez F, et al. Allergen immunotherapy: current and future trends. *Cells* 2022;**11**:212.
- Boonpiyathad T, Tantilipikorn P, Ruxrungtham K, et al. IL-10-producing innate lymphoid cells increased in patients with house dust mite allergic rhinitis following immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2021;**147**:1507-10.e8.
- Calderón MA, Casale TB, Togias A, Bousquet J, et al. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:30-8.
- Caimmi D, Demoly P. Recommandations pour la prescription de l'immunothérapie allergénique et le suivi du patient - Questions développées et revue de la littérature. *Revue Française d'Allergologie* 2021;**61**:35-56.
- Virchow JC, Backer V, Kuna P, 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.
- Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;**28**:728-45.
- Kristiansen M, Dhimi S, Netuveli G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;**28**:18-29.
- 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.
- Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018;**73**:765-98.
- Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;**136**:556-68.
- Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015;**70**:897-909.
- Lee LK, Ramakrishnan K, Safioti G, et al. Asthma control is associated with economic outcomes, work productivity and health-related quality of life in patients with asthma. *BMJ Open Respir Res* 2020;**7**:e000534.
- Schatz M, Sorkness CA, Li JT, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**117**:549-56.
- Carrier C, Demoly P, Caimmi D. Omalizumab et immunothérapie allergénique : cas clinique et revue de la littérature. *Rev Mal Respir* 2019;**36**:191-6.
- Calderón MA, Cox L, Casale TB, et al. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:929-34.
- Demoly P, Passalacqua G, Pfaar O, et al. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based approach. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;**12**:2.
- Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;**1**:466-9.
- Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy* 2011;**66**:740-52.
- Penagos M, Eifan AO, Durham SR, Scadding GW. Duration of allergen immunotherapy for long-term efficacy in allergic rhinoconjunctivitis. *Curr Treat Options Allergy* 2018;**5**:275-90.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Bougard N, Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.  
Email : nicolas.bougard@chuliege.be