

# Immunothérapie sublinguale pour le traitement de la rhinoconjonctivite et l'asthme allergique: guide pratique

Dr JACQUELINE GHOSN<sup>a</sup>, Pr FRANÇOIS SPERTINI<sup>a</sup> et Dr DENIS COMTE<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2018; 14: 735-9

La prévalence des maladies allergiques est en augmentation ces 50 dernières années et implique des répercussions sur le plan socio-économique. Au contraire des traitements pharmacologiques habituels, l'immunothérapie spécifique de l'allergène offre la perspective de moduler le cours de la maladie avec un effet durable suite à l'arrêt du traitement. Elle est principalement administrée sous deux formes: 1) injection sous-cutanée et 2) sublinguale. Cette dernière technique présente l'avantage d'une prise à domicile par le patient et s'associe à un taux de réactions systémiques faibles et limitées en sévérité. En Suisse, l'usage de l'immunothérapie sublinguale est encore peu fréquent. Cet article a pour objectif de faire le point sur les indications, les techniques d'administration et les contre-indications à l'immunothérapie sublinguale.

## Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a practical approach

*The prevalence of allergic diseases has been increasing over the past 50 years, leading to social and economic consequences. Immunotherapy is the only disease-modifying therapy available for allergic diseases, with durable long-term benefits. Immunotherapy is primarily available in two forms: 1) subcutaneous injections or 2) sublingual tablets/drops. The latter offers the advantage of being managed by the patient himself, requires no injections and has a far lower risk of severe systemic adverse events. In Switzerland, the use of sublingual immunotherapy is still scarce. This article reviews the indications, the administration technics and the contraindications to sublingual immunotherapy.*

## INTRODUCTION

Le diagnostic et le traitement des maladies allergiques représentent un problème de santé publique important. En effet, la prévalence de la rhinoconjonctivite et de l'asthme allergique est en augmentation au niveau mondial et on estime actuellement que 25% de la population américaine souffre d'une allergie respiratoire.<sup>1</sup> Ceci implique des répercussions économiques et sociales non négligeables.

Après exposition à un allergène, l'individu atopique va développer des immunoglobulines d'isotype E (IgE) spécifiques pour l'allergène incriminé. Ces anticorps vont se lier au

récepteur principal des IgE sur la surface des mastocytes et des basophiles par l'intermédiaire de leur segment Fcε. Lors d'exposition ultérieure, l'allergène va permettre la formation de liens croisés entre les molécules IgE situées à la surface des cellules et ainsi provoquer la dégranulation des mastocytes et la libération de médiateurs proinflammatoires, tels que l'histamine, les prostaglandines et les leucotriènes, responsables des symptômes d'allergie.

L'immunothérapie spécifique (*allergy immunotherapy* – AIT en anglais), aussi appelée désensibilisation ou vaccination allergénique, est le seul traitement capable de modifier le cours de la maladie avec un bénéfice potentiellement durable sur les symptômes suite à l'arrêt du traitement bien conduit. L'AIT existe sous deux formes principales: par injection sous-cutanée (*subcutaneous immunotherapy* – SCIT) ou par comprimés/gouttes sublinguaux (*sublingual immunotherapy* – SLIT).

La SCIT est la forme d'AIT la plus répandue et étudiée. Son efficacité a été démontrée dans le traitement de la rhinite allergique, avec ou sans conjonctivite, dans l'asthme allergique et dans l'allergie aux venins d'hyménoptères. La SCIT requiert des injections sous-cutanées répétées d'allergène, à intervalles réguliers au cabinet d'un médecin, sur une période s'étendant de trois à cinq ans. Elle comporte un risque non négligeable de réactions allergiques systémiques potentiellement sévères.<sup>2</sup>

Ces dernières années, la mise en place de réglementations strictes exigées par les autorités de surveillance médicale a mené à la diminution, voire à une pénurie dans certains cas de la disponibilité des produits de désensibilisation par voie sous-cutanée. Dans ce contexte, en attendant une meilleure maîtrise de la production des extraits allergéniques injectables, des alternatives thérapeutiques, telles que la SLIT, qui ont aussi bénéficié d'études «pivot» bien menées et récentes, ont trouvé leur place sur le marché.

La SLIT représente une méthode alternative d'AIT. Lors de la SLIT, l'allergène est administré sous forme de comprimé orodispersible ou d'extrait liquide placé sous la langue. Elle peut être prise par le patient lui-même à domicile, ne nécessite pas d'injection et comporte un risque beaucoup plus faible d'anaphylaxie sévère.<sup>2</sup> En Europe, environ 45% des AIT sont administrées sous forme sublinguale.<sup>3</sup> En Suisse, ce taux est probablement nettement inférieur. Le niveau qualitatif des études de mises sur le marché a récemment bouleversé ce domaine thérapeutique et a permis de montrer de manière claire et contrôlée l'efficacité de la SLIT pour les allergènes

<sup>a</sup> Service d'immunologie et allergologie, CHUV, 1011 Lausanne  
jacqueline.ghosn@chuv.ch | francois.spertini@chuv.ch | denis.comte@chuv.ch

principaux dont les graminées, le pollen de bouleau et les acariens. Il n'en reste pas moins que les produits utilisés sont toujours des extraits totaux d'allergènes, et varient donc qualitativement (et quantitativement) d'un producteur à l'autre.

Dans la majorité des cas, la SLIT est bien tolérée sans effet secondaire majeur. Un impact favorable sur les symptômes est déjà objectivable entre quelques semaines et un an après l'initiation du traitement.<sup>4</sup> Par ailleurs, un effet bénéfique de la SLIT sur les symptômes d'allergie est rapporté jusqu'à huit ans après l'arrêt du traitement selon une étude prospective avec suivi des patients sur 15 ans.<sup>5</sup>

**HISTOIRE**

Les débuts de l'AIT remontent à 1911 suite à la publication de Leonard Noon dans *The Lancet*, qui décrit que l'administration répétée par voie sous-cutanée de phléole purifiée à des patients souffrants de rhinite allergique permet de diminuer les symptômes.<sup>6</sup> Si la SCIT connaît un développement important déjà vers la fin des années 80, il faudra attendre 1998 pour que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) reconnaisse la SLIT comme une méthode alternative d'immunothérapie,<sup>7</sup> puis la première prise de position sur le sujet (*position paper*) par la World Allergy Organization (WAO) en 2009,<sup>8</sup> permettant son approbation dans la majorité des pays d'Europe. Ce n'est qu'en 2014, que la Food and Drug Administration (FDA) autorise son utilisation aux Etats-Unis.<sup>9</sup>

**PHYSIOPATHOLOGIE**

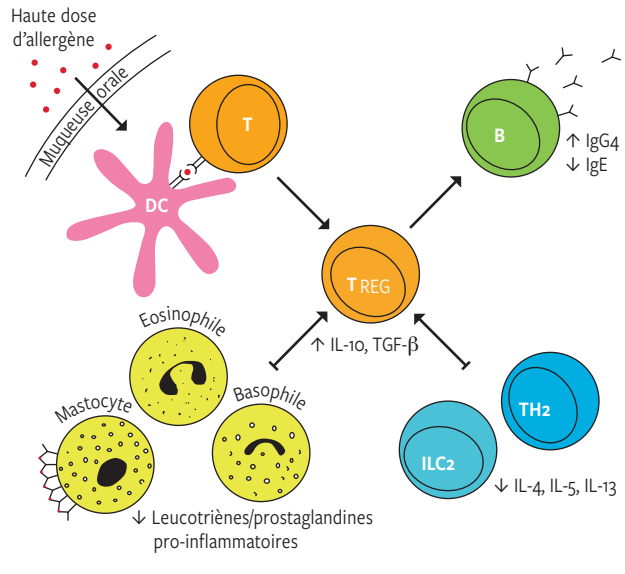
Même si les mécanismes physiopathologiques de la SLIT ont été moins bien étudiés que ceux de la SCIT, les études suggèrent que les deux formes d'immunothérapie induisent des changements immunologiques similaires.<sup>10</sup>

Lors de la SLIT, l'allergène est apprêté par les cellules dendritiques de la muqueuse orale puis présenté aux cellules T dans les organes lymphoïdes secondaires (amygdales et les ganglions lymphatiques adjacents).

L'induction de tolérance allergénique implique la présentation de l'allergène aux cellules T régulatrice (Treg), une sous-population de lymphocytes T CD4 qui joue un rôle majeur dans la tolérance antigénique et qui exprime fortement la sous-unité alpha du récepteur à l'IL-2 (CD25) et le facteur de transcription Forkhead box protein 3 (FoxP3). En réponse à l'allergène, les Treg produisent des cytokines anti-inflammatoires, comme l'IL-10 et le TGF-β. Celles-ci vont agir à différents niveaux: 1) diminuer la production d'IgE tout en favorisant la production d'IgG4 spécifiques à l'allergène par les lymphocytes B; 2) réduire la libération de leucotriène et prostaglandines proinflammatoires par les mastocytes et les éosinophiles; 3) induire une tolérance au niveau des voies de signalisation des lymphocytes T en inhibant la costimulation par CD28 et 4) faire basculer la réponse lymphocytaire T CD4 helper Th2 vers une réponse Th1.<sup>11</sup> La **figure 1** illustre le mécanisme d'action de la SLIT et les différentes interactions cellulaires.

**FIG 1 Mécanismes physiopathologiques de la SLIT**

SLIT: *sublingual immunotherapy*; DC: cellule dendritique; Treg: lymphocyte T régulateur; ILC2: cellule lymphoïde innée du groupe 2; TH2: lymphocytes T CD4 auxiliaire Th2; IL: interleukine; TGF: transforming growth factor; Ig: immunoglobuline.



De ce point de vue, il est intéressant de constater que, lors d'une SLIT, il existe une augmentation des IgG4 sériques spécifiques à l'allergène ainsi qu'une augmentation transitoire et précoce des IgE spécifiques, puis une atténuation du pic saisonnier des IgE.<sup>12</sup> D'autre part, des études in vitro ont démontré un rôle direct des IgG4 dans l'inhibition de la phase précoce de l'allergie. En effet, ceux-ci sont capables de bloquer la libération de médiateurs proinflammatoires sécrétés par les mastocytes et basophiles stimulés.<sup>12,13</sup>

**EFFICACITÉ DE LA SLIT**

Les différentes revues et méta-analyses, qui concernent principalement les hypersensibilités aux pollens d'arbres, aux pollens de graminées et aux acariens de la poussière, ont conclu à des effets variables de la SLIT sur les symptômes d'asthme et de rhinoconjonctivite. Si la majorité des études rapportent un effet bénéfique,<sup>14,15</sup> une méta-analyse publiée dans le JAMA en 2015 ne retrouve qu'un bénéfice marginal de la SLIT pour le traitement de la rhinoconjonctivite allergique aux pollens de graminées. Dans cette méta-analyse, la SLIT serait responsable d'une diminution de seulement 10% du score de symptôme, et le traitement pharmacologique associé serait responsable de la grande majorité de l'effet.<sup>16</sup>

L'apport de la SLIT sur les symptômes d'asthme semble plus convaincant que sur les atteintes de type rhinoconjonctivite allergique, selon plusieurs méta-analyses et revues systématiques récentes. Celles-ci concernent principalement les populations d'âge pédiatrique, chez qui la SLIT s'avère favorable sur une diminution de l'usage des médicaments utilisés pour le traitement de l'asthme.<sup>17-19</sup> De ce point de vue, une revue systématique récente a évalué l'efficacité de la SLIT chez les

patients souffrant d'asthme allergique aux acariens de la poussière. L'étude a montré que l'ajout de la SLIT chez des patients souffrant d'un asthme insuffisamment contrôlé permet de retarder la première exacerbation asthmatique durant le servage de stéroïdes inhalés.<sup>20</sup>

**GUIDE PRATIQUE**

La sensibilisation à l'allergène contenu dans la SLIT doit être confirmée par un test cutané positif ou par un test in vitro par dosage d'IgE spécifiques dirigées contre l'allergène. Le **tableau 1** résume les indications et contre-indications à la SLIT.

L'administration de la SLIT en cas d'asthme sévère nécessite une sélection prudente des patients en raison du risque potentiel de bronchospasme et d'hypoxie. Les patients souffrant d'asthme non contrôlé et d'un VEMS < 70% de la valeur prédite ne sont pas éligibles à ce traitement.<sup>20</sup> Les autres contre-indications comprennent l'œsophagite à éosinophiles au vu d'un risque décrit d'aggravation de la maladie,<sup>21</sup> un antécédent de réaction systémique ou locale sévère suite à la prise de SLIT et une sensibilisation à un agent inactif contenu dans la SLIT.

Les publications concernant l'administration de la SLIT chez les femmes enceintes proposent de poursuivre une SLIT en cours si celle-ci est bien tolérée. Toutefois, il n'est actuellement pas recommandé d'initier une SLIT chez une femme enceinte.

Le traitement peut être initié de deux manières différentes: soit par une dose d'entretien d'emblée, soit par une ascension des doses sur quelques jours (voire quelques heures). Dans tous les cas, la première dose doit être administrée sous surveillance médicale avec une observation de 30 minutes après prise de l'immunothérapie. Les doses suivantes sont ensuite prises une fois par jour par le patient à domicile. Les comprimés ou gouttes sont déposés sous la langue, où ils restent maintenus au moins une minute ou jusqu'à dissolution complète du comprimé. Le patient ne doit pas boire ni manger pendant les cinq minutes qui suivent.

<b>TABLEAU 1</b>		
<b>Indications et contre-indications à la SLIT (sublingual immunotherapy)</b>		
<b>Indications</b>	<b>Contre-indications</b>	<b>Contre-indications relatives</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Echec des méthodes d'éviction et des traitements pharmacologiques</li> <li>Confirmation d'une sensibilisation à l'allergène par test cutané ou dosage d'IgE spécifiques</li> <li>Association entre l'exposition à l'allergène et la présence de symptômes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asthme sévère, instable ou non contrôlé</li> <li>Antécédent de réaction sévère locale ou systémique sur SLIT</li> <li>Antécédent d'œsophagite à éosinophiles</li> <li>Sensibilisation à un agent inactif contenu dans la SLIT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Présence d'une maladie immunologique concomitante</li> <li>Traitement par bêtabloquant en cours</li> <li>Facteurs sociaux (risque de mauvaise adhésion thérapeutique, coût, etc.)</li> <li>Femme enceinte: pas d'initiation de traitement</li> </ul>

(Adapté de réf.23).

La SLIT peut être prescrite selon deux schémas: 1) selon un schéma pré-cosaisonnier: la SLIT est débutée 12 à 16 semaines avant la saison de pollinisation de l'allergène concerné et poursuivie jusqu'à la fin de la saison et 2) selon un schéma perannuel. La durée optimale du traitement n'est pas clairement établie, mais la majorité des auteurs préconisent une durée de trois à cinq ans afin de maintenir une tolérance durable et l'absence de récurrence des symptômes suite à l'arrêt du traitement.

En Suisse, la SLIT, dans la mesure où elle a fait l'objet d'études contrôlées récentes, est remboursée par l'assurance maladie de base pour la majorité des produits disponibles. Elle peut être prescrite par les médecins généralistes tout comme les spécialistes. Une bonne connaissance de la pratique et des indications de la SLIT est une nécessité absolue. Il est essentiel d'effectuer un bilan allergologique minutieux avant de débiter ce traitement – avec notamment la réalisation de prick-tests cutanés et/ou la recherche d'IgE spécifiques – afin de cibler le ou les allergènes qui seront incorporés dans la SLIT. On ne doit pas s'attendre à des résultats favorables de la désensibilisation, que ce soit avec la SLIT ou la SCIT, si les allergènes concernés ne sont pas identifiés. Le **tableau 2** décrit les différentes SLIT disponibles sur le marché en Suisse, leurs indications et leurs prix.

Il est important d'informer le patient que la SLIT doit être interrompue en cas d'inflammation ou de lésion de la cavité orale (mycose buccale, aphtose, lichen plan ou chirurgie dentaire). Aux Etats-Unis, la prescription concomitante d'un auto-injecteur d'adrénaline (Auvi-Q, EpiPen) est recommandée, ce qui n'est pas le cas en Europe.

**EFFETS INDÉSIRABLES**

Un des grands avantages de la SLIT par rapport à la SCIT réside dans la sûreté de ce traitement, qui permet une administration à domicile par le patient lui-même. La fréquence des effets secondaires systémiques est estimée à 0,056% vs 0,06 à 0,9% pour la SCIT.<sup>4</sup> De rares cas d'allergie sévère (anaphylaxie systémique) ont été rapportés mais restent exceptionnels, avec environ un cas sur un trillion de doses de SLIT,<sup>2</sup> sans aucun cas de décès décrit.

Toutefois, la fréquence globale des effets indésirables est significativement plus importante avec la SLIT qu'avec la SCIT, avec des réactions locales touchant jusqu'à 75%,<sup>22</sup> voire 97%<sup>23</sup> des patients selon les études. Ces dernières se traduisent typiquement par un prurit oral, un œdème de la cavité buccale et une irritation de la gorge. Ces réactions surviennent généralement durant la période d'ascension des doses ou durant les premiers jours, voire semaines de traitement et sont généralement transitoires.

Les effets secondaires de la SLIT sont probablement sous-estimés, étant donné que le médicament est pris à domicile par le patient, en l'absence de surveillance médicale. Dès lors, les récits d'effets secondaires dépendent des souvenirs et de l'interprétation du patient. Le taux d'interruption du traitement pour cause d'effets indésirables est estimé à 6% selon l'étude du JAMA de 2015.<sup>16</sup>

**TABLEAU 2** Description des différentes SLIT (*sublingual immunotherapy*) disponibles en Suisse

	Age d'administration	Composition	Posologie	Schéma	Prix total sur 3 ans en CHF
<b>Oralair 100 IR et 300 IR</b> Comprimés (Stallergenes AG)	Enfants ≥ 5 ans et adultes	Extrait de 5 pollens de graminées	Initiation: • J1: 1 cp 100 IR • J2: 2 cp 100 IR • J3: 1 cp 300 IR  Entretien: 1 cp 300 IR 1 x/j	Pré-cosaisonnier	2245.-
<b>Staloral 300</b> Solution gouttes (Stallergenes AG)	Enfants ≥ 5 ans et adultes	Extrait d'un ou plusieurs allergènes selon la préparation: • Bouleau • Bouleau/aulne/noisetier 33% • Bouleau/frêne 50% • Frêne • 5-graminées • <i>D. pteronyssinus</i> • Acariens ( <i>D. pteronyssinus/D. farinae</i> ) 50% • Ambroisie • Armoise • Olivier • 5-graminées/seigle 50% • Pariétaire officinale	Initiation: • J1 à J4: flacon 10 IR/ml en schéma d'ascension • J5 à J8: flacon 300 IR/ml en schéma d'ascension  • Ultra Rush sur 2 heures possible sous surveillance médicale  Entretien: • Schéma pré-cosaisonnier: 4 pressions/j (800 µl = 300 IR) • schéma perannuel: 2 pressions/j (400 µl = 150 IR)	Pré-cosaisonnier ou perannuel	Schéma pré-cosaisonnier: 1173,50.-  Schéma perannuel: 2348.-
<b>Grazax 75000 SQ-T</b> Comprimés (ALK-Abelló AG)	Enfants ≥ 5 ans et adultes	Pollen extrait de fléole des prés	1 cpr (75000 SQ-T) 1 x/j	Perannuel (ou pré-cosaisonnier)	Schéma perannuel: 4520.-  Schéma pré-cosaisonnier: 2258,50.-
<b>Acarizax 12 SQ-HDM</b> Comprimés (ALK-Abelló AG)	Adultes de 18-65 ans Possible c/o enfants dès 12 ans si demande à la caisse maladie	Extrait d'acariens de la poussière de maison ( <i>D. pteronyssinus</i> et <i>D. farinae</i> )	1 cpr (12 SQ-HDM) 1 x/j	Perannuel	4005.-

## LIMITES DE LA SLIT

Comme la SLIT est prise à domicile, l'éducation du patient est primordiale pour que le traitement soit efficace. En effet, les effets secondaires locaux fréquents et parfois intenses, ainsi que la longue durée du traitement sur plusieurs années, sont souvent à l'origine d'une mauvaise adhésion thérapeutique. Une analyse portant sur le renouvellement des ordonnances pour la SLIT montre une diminution des prescriptions à 44, 28 et 13% à 1, 2 et 3 ans de traitement, respectivement.<sup>24</sup> Afin de palier à ce problème, il est essentiel d'organiser un suivi régulier des patients, que nous préconisons d'effectuer au moins tous les trois à six mois.

## SCIT VS SLIT

Les données d'études comparant de manière indirecte l'efficacité de la SCIT par rapport à la SLIT sont controversées, avec deux études en faveur de la SCIT<sup>25,26</sup> et une troisième ne retrouvant pas de différence significative.<sup>27</sup> Plus récemment, une méta-analyse portant sur l'efficacité de l'AIT dans l'asthme allergique suggère que la SCIT serait plus efficace que la SLIT.<sup>28</sup>

Il n'existe à l'heure actuelle que quatre études réalisées en double aveugle, comparant directement l'efficacité des deux techniques. Ces dernières ne retrouvent pas de différence significative en termes d'efficacité sur les symptômes de rhinite ni sur l'usage de la médication antiallergique.<sup>29</sup> Toutefois, ces études présentent de nombreuses limitations, en particulier un nombre limité de patients et la réalisation d'une large étude randomisée reste indispensable.

## CONCLUSION

Le choix de la technique d'administration de l'immunothérapie doit se faire sur la base de la disponibilité des produits, des risques attendus et des préférences du patient. L'immunothérapie par SLIT est une option thérapeutique adéquate chez les patients qui présentent une allergie confirmée par Prick tests cutanés ou IgE spécifiques, qui ne présentent pas de contre-indication et qui sont prêts à se soumettre à une désensibilisation s'étendant sur plusieurs années.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

**IMPLICATIONS PRATIQUES**

- L'immunothérapie spécifique est le seul traitement capable de modifier le cours de la maladie avec un effet potentiellement durable à son arrêt
- Elle existe sous forme d'administration sous-cutanée (SCIT – *subcutaneous immunotherapy*) ou sublinguale (SLIT – *sublingual immunotherapy*)
- Face à un manque de disponibilité de la SCIT sur le marché actuel, la SLIT représente une alternative thérapeutique
- La plupart des études retrouvent un effet bénéfique de la SLIT pour le traitement de la rhinoconjonctivite et l'asthme allergique
- Les grands avantages de la SLIT comprennent l'aspect pratique (prise à domicile autogérée par le patient) et le profil de sécurité (rares cas de réactions systémiques sévères)
- L'adhérence thérapeutique est toutefois un obstacle non négligeable qui n'est que peu rencontré dans la SCIT

1 Emanuel IA, Parker MJ, Traub O. Undertreatment of allergy: exploring the utility of sublingual immunotherapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140:615-21.

2 \*\* Roxbury CR, Lin SY. Efficacy and safety of subcutaneous and sublingual immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma. *Otolaryngol Clin North Am* 2017;50:1111-9.

3 Cox L, Jacobsen L. Comparison of allergen immunotherapy practice patterns in the United States and Europe. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:451-59; quiz 459-61, 495.

4 \*\* Seidman MD, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152(1 Suppl.):S1-43.

5 Marogna M, et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy

according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:969-75.

6 Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;1:1572-3.

7 Bousquet J, et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:401-5.

8 Passalacqua G, Compalati E, Canonica GW. Sublingual immunotherapy: clinical indications in the WAO-SLIT position paper. *World Allergy Organ J* 2010;3:216-9.

9 Cox LS, et al. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1021-35.

10 Allam JP, Novak N. Immunological

mechanisms of sublingual immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:564-9.

11 Cox L, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(1 Suppl.):S1-55.

12 Piconi S, et al. Immunological effects of sublingual immunotherapy: clinical efficacy is associated with modulation of programmed cell death ligand 1, IL-10, and IgG4. *J Immunol* 2010;185:7723-30.

13 Peng ZK, et al. Quantitative IgE- and IgG-subclass responses during and after long-term ragweed immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:519-29.

14 \* Lin SY, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA* 2013;309:1278-88.

15 Radulovic S, et al. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD002893.

16 \* Di Bona D, et al. Efficacy of grass pollen allergen sublingual immunotherapy tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015;175:1301-9.

17 Penagos M, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008;133:599-609.

18 Tao L, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy for allergic asthma: retrospective meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. *Clin Respir J* 2014;8:192-205.

19 Normansell R, Kew KM, Bridgman AL. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD011293.

20 \* Virchow JC, 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.

21 Miehle S, et al. Induction of eosinophilic esophagitis by sublingual pollen immunotherapy. *Case Rep Gastroenterol* 2013;7:363-8.

22 Canonica GW, et al. Sublingual immunotherapy: World allergy organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J* 2014;7:6.

23 Edwards TS, Wise SK. Clinical applications of sublingual immunotherapy. *Otolaryngol Clin North Am* 2017;50:1121-34.

24 Senna G, et al. How adherent to sublingual immunotherapy prescriptions are patients? The manufacturers' viewpoint. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:668-9.

25 Dretzke J, et al. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1361-6.

26 Di Bona D, et al. Efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis-based comparison. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1097-107,e2.

27 Nelson H, et al. Network meta-analysis shows commercialized subcutaneous and sublingual grass products have comparable efficacy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:256-66, e3.

28 \* Dhimi S, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:1825-48.

29 Durham SR, Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:339-49,e10.

\* à lire

\*\* à lire absolument