

# AU SUJET DE L'AUTEUR

Rebecca Pratt, MBBS, FRCPC

La D<sup>re</sup> Pratt est allergologue et immunologiste communautaire à St. Catharines, en Ontario. Elle a suivi ses études de médecine à l'Université de Sydney, en Australie. Elle est ensuite rentrée au Canada pour terminer sa résidence en médecine interne, et a fait une formation complémentaire en allergologie et immunologie à l'Université McMaster. Elle est professeure clinique adjointe à McMaster, et aime enseigner aux étudiants et aux résidents. Elle est également cofondatrice d'iCASE Allergy Associates, et membre de la SCAIC, de l'ACAAI et de l'AAAAI. Elle exerce depuis 2015.



# IMMUNOTHÉRAPIE ALLERGÉNIQUE POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA RHINOCONJONCTIVITE ALLERGIQUE

L'immunothérapie allergénique (ITA) existe depuis plus de 100 ans et constitue une méthode unique de traitement de diverses affections allergiques, notamment la rhinite/rhinoconjonctivite allergique, l'asthme allergique et l'allergie au venin. Développée pour la première fois par Noon et ses collaborateurs en 1911, cette thérapie est une option intéressante pour les patients souffrant de ces maladies chroniques en raison de son potentiel de modification de la maladie<sup>1</sup>. Contrairement aux mesures d'évitement et aux autres pharmacothérapies, les patients sous immunothérapie peuvent, dans certains cas, obtenir des bénéfices à long terme après 3 à 5 ans de traitement en raison de l'induction d'une tolérance aux allergènes<sup>2,3</sup>. Cet article portera principalement sur les patients atteints de rhinite/rhinoconjonctivite allergique.

L'ITA existe actuellement sous 2 formes destinées à traiter la rhinite allergique : l'immunothérapie sublinguale (ITSL) et l'immunothérapie sous-cutanée (ITSC). Les deux thérapies présentent des avantages et des inconvénients précis, et les cliniciens et les patients doivent choisir l'approche la plus appropriée lors d'une prise de décision partagée. L'ITA est indiquée chez tout patient, généralement âgé de 5 ans ou plus, qui présente une rhinoconjonctivite à médiation IgE dont la prise en charge n'est pas suffisante à l'aide de mesures d'évitement et d'une pharmacothérapie, ou qui est intolérant à ces thérapies en raison d'effets indésirables<sup>4,7</sup>. En général, l'immunothérapie est contre-indiquée chez les patients souffrant d'asthme grave ou instable (VEMS < 70 % chez l'adulte, VEMS < 80 % chez l'enfant), les patients sous bêtabloquants (les IECA sont une contre-indication relative), les patientes enceintes (ITA de novo; si elles sont sous traitement d'entretien, elles peuvent continuer) et les patients présentant des lésions ouvertes de la muqueuse buccale ou une œsophagite à éosinophiles (ITSL uniquement)<sup>5, 8-12</sup>.

## IMMUNOLOGIE DE BASE ET BIOMARQUEURS

Les changements immunologiques liés à l'immunothérapie ont été bien documentés. En cas de traitement chronique, il y a une diminution de l'activation mastocytaire IgE dépendante, une réduction de l'éosinophilie tissulaire et un déplacement vers les voies immunitaires des lymphocytes T régulateurs et des cellules Th1<sup>13-21</sup>. Ces changements entraînent une réduction du nombre de lymphocytes T spécifiques d'un antigène et une augmentation des anticorps sériques spécifiques IgG4, IgG et IgA qui empêchent l'activation des lymphocytes Th2, la formation de complexes avec les IgE et la dégranulation mastocytaire<sup>7, 22-24</sup>. Les cellules B régulatrices productrices de l'IL-10 et les anticorps neutralisants associés contribuent probablement au bénéfice à long terme observé dans ce traitement<sup>25-29</sup>. Enfin, le système immunitaire inné joue également un rôle, les cellules dendritiques Th2 et les cellules lymphoïdes innées régulées par la lymphopoïétine stromale thymique et l'IL-33 étant activées chez ces patients<sup>30</sup>.

Les biomarqueurs peuvent être utilisés pour prédire la réponse à l'ITA. De nombreux biomarqueurs ont été étudiés, les plus courants étant les IgE sériques spécifiques et le rapport IgE sériques spécifiques/IgE totales, les anticorps IgG4 et les lymphocytes T (Th2 et T régulateurs)<sup>16-19, 30-38</sup>. Les effets de l'ITA sur ces biomarqueurs sont résumés dans le tableau<sup>17</sup>. Les anticorps sont les plus faciles à mesurer, car la plupart des laboratoires disposent de méthodes de dosage immunoenzymatique (ELISA).

Biomarqueur	Effet de l'ITA
IgE sériques spécifiques	Augmentation transitoire suivie d'une atténuation de l'augmentation saisonnière <sup>30-34</sup>
Rapport IgE sériques spécifiques/IgE totales	Bénéfice prévu de l'ITA pour un seuil de 16,2 % <sup>35,36</sup>
IgG1 et IgG4 sériques spécifiques	Déclaration d'une augmentation de 10 à 100 fois plus importante. Corrélation entre les IgG4 et le résultat <sup>37,38</sup>
Lymphocytes T régulateurs	Augmentation consécutive à l'ITA <sup>16,17,19</sup>

Tableau 1. Modification des biomarqueurs associés à l'ITA<sup>7</sup>.

## IMMUNOTHÉRAPIE SOUS-CUTANÉE ET AVANTAGES À COURT TERME

L'ITSC est une option thérapeutique qui a fait ses preuves chez les patients souffrant de rhinite allergique. Les allergologues ont la possibilité de proposer une immunothérapie présaisonnière (à base d'alun) aux patients sensibilisés aux pollens, par opposition à une immunothérapie pérenne qui est disponible pour de nombreux allergènes (moisissures, acariens, pollens, animaux). L'ITSC est généralement administrée sous forme d'injections une fois par semaine (ou deux fois par semaine) pendant la phase d'« accumulation », puis toutes les deux à quatre semaines pendant la phase d'entretien du traitement. L'efficacité à court terme de l'ITSC a été bien documentée dans une méta-analyse<sup>39</sup> basée sur 51 études, dans laquelle il a été constaté que l'ITSC réduisait modérément les symptômes allergiques à court terme, entraînant une amélioration tant chez les personnes souffrant d'allergies saisonnières que chez celles souffrant d'allergies pérennes. Cet effet a été démontré à la fois chez les enfants et les adultes. Un bénéfice similaire a été constaté pour les scores des médicaments, sur la base d'une analyse de 46 études. Qu'il s'agisse d'un traitement pollinique pré/cosaisonnier ou d'un traitement continu contre les pollens, l'ITSC a amélioré les scores des symptômes et des médicaments<sup>39</sup>. Les traitements polliniques pré/cosaisonniers se réfèrent à l'initiation d'une ITSL dirigée contre les pollens de graminées, de bouleau et d'ambrosie pendant une période comprenant quelques mois avant la saison pollinique, avec poursuite du traitement jusqu'à la fin de la saison pollinique. Les différences moyennes standardisées (DMS) sont résumées dans le **tableau 2**, où les valeurs plus éloignées de 0 indiquent une réduction et une ampleur de l'effet plus importantes. Les valeurs significatives ne franchissant pas un intervalle de confiance de 0 sont indiquées en rouge.

	Données globales (allergènes saisonniers et pérennes)	Allergènes saisonniers	Allergènes pérennes	Traitements polliniques pré/cosaisonniers	Traitement continu contre les pollens
DMS des scores des symptômes	<b>-0,65</b> (IC à 95 % : -0,86 à -0,43) — 51 études	<b>-0,49</b> (IC à 95 % : -0,72 à -0,27)	<b>- 1,59</b> (IC à 95 % : -2,44 à -0,74) <b>— selon une étude uniquement</b>	<b>-0,51</b> (IC à 95 % : -0,63 à -0,38)	<b>-0,69</b> (IC à 95 % : -1,09 à -0,29)
DMS des scores des médicaments	<b>-0,52</b> (IC à 95 % : -0,75 à -0,29)	<b>-0,77</b> (IC à 95 % : -1,28 à -0,25)	-0,27 (IC à 95 % : -1,01 à 0,48) <b>— selon une étude uniquement</b>	<b>-0,40</b> (IC à 95 % : -0,56 à -0,25)	<b>-1,23</b> (IC à 95 % : -2,34 à -0,12)

Tableau 2. DMS des scores des symptômes et des médicaments pour les allergènes saisonniers par rapport aux allergènes pérennes et pour les traitements continus par rapport aux traitements polliniques pré/cosaisonniers par ITSC<sup>39</sup>.

## IMMUNOTHÉRAPIE SUBLINGUALE ET AVANTAGES À COURT TERME

L'ITSL est la forme la plus récente de thérapie, ayant été approuvée au Canada en 2012 sous la forme de comprimés de pollen de graminées. Actuellement, les comprimés d'ITSL sont disponibles pour traiter les patients sensibilisés au pollen de bouleau, de graminées et d'ambroisie, ainsi qu'aux acariens (**tableau 3**). Des gouttes d'ITSL sont également utilisées par certains allergologues, mais les preuves sont moins robustes et il n'existe pas de données sur l'efficacité prolongée ou à long terme<sup>40</sup>. Les comprimés de pollen sont généralement administrés avant et pendant la saison, et l'ITSL d'acariens est effectuée de manière permanente (quotidiennement dans les deux cas). Les avantages de l'ITSL par rapport à l'ITSC comprennent la commodité d'administration (administration à domicile après la première administration en cabinet), une probabilité moindre de réactions systémiques par rapport à l'ITSC et une administration sublinguale, qui peut être un avantage pour les patients qui ont la phobie des aiguilles. Le principal inconvénient de l'ITSL est le nombre limité d'allergènes pour lesquels elle est actuellement autorisée.

Options d'ITSL disponibles au Canada	Grastek	Oralair	Ragwitek	Acarizax	Itulatek
Allergène cible	Pollen de graminées	Pollen de graminées	Pollen d'ambroisie	Acariens	Pollen de bouleau
Administration	8 semaines avant la saison des pollens de graminées et entretien pendant toute la saison	12 semaines avant la saison des pollens de graminées et entretien pendant toute la saison	16 semaines avant la saison des pollens d'arbres et entretien pendant toute la saison	Pérenne	12 semaines avant la saison des pollens de bouleau et entretien pendant toute la saison
Indication de l'âge	5-65	5-65	5-65	18-65	18-65
Dosage	12-SQ Bet		2 800 unités d'allergène bioéquivalentes (BAU) Fléole des prés	12 SQ-HDM (6 SQ-HDM de <i>D. farinae</i> et 6 SQ-HDM de <i>D. pteronyssinus</i> )	

Tableau 3. Différentes options de comprimés d'ITSL actuellement disponibles au Canada. Indique le moment de l'administration, l'indication de l'âge et le dosage du comprimé<sup>8-12</sup>.

À partir de la même méta-analyse qui a analysé l'ITSC, 52 études ont montré que l'ITSL améliorerait les scores des symptômes à court terme, avec un bénéfice observé chez les personnes présentant des sensibilisations saisonnières et pérennes<sup>39</sup>. Sur la base des 52 études sur l'ITSL, les DMS des scores des médicaments ont montré des réductions statistiquement significatives pour les traitements saisonniers et pérennes. Comme pour les données relatives à l'ITSC, les traitements polliniques pré/cosaisonniers et l'ITSL continue contre les pollens se sont avérés efficaces dans la réduction des symptômes. Cependant, seul le traitement pré/cosaisonnier a montré un avantage commun aux deux approches en ce qui concerne la réduction des scores des médicaments. Ces résultats sont résumés dans le **tableau 4**.

	Données globales (allergènes saisonniers et pérennes)	Allergènes saisonniers	Allergènes pérennes	Traitements polliniques pré/cosaisonniers	Traitement continu contre les pollens
DMS des scores des symptômes	-0,48 (IC à 95 % : -0,61 à -0,36)	-0,35 (IC à 95 % : -0,45 à -0,26)	-0,81 (IC à 95 % : -1,41 à -0,20)	-0,40 (IC à 95 % : -0,48 à -0,32)	-0,55 (IC à 95 % : -0,48 à -0,32)
DMS des scores des médicaments	-0,31 (IC à 95 % : -0,44 à -0,18)	-0,24 (IC à 95 % : -0,38 à -0,10)	-0,72 (IC à 95 % : -1,30 à -0,13)	-0,30 (IC à 95 % : -0,42 à -0,18)	0,00 (IC à 95 % : -0,32 à 0,33) — <b>données non significatives</b>

Tableau 4. DMS des scores des symptômes et des médicaments pour les allergènes saisonniers par rapport aux allergènes pérennes et pour les traitements continus par rapport aux traitements polliniques pré/cosaisonniers par ITSL<sup>39</sup>.

Dans l'ensemble, l'efficacité à court terme de l'ITSL et de l'ISLC combinées était légèrement en faveur d'une ITA (DMS = -0,53; IC à 95 % : -0,63 à -0,42) pour les scores des symptômes, alors qu'un effet faible à moyen en faveur d'une ITA a été observé pour les scores des médicaments (DMS = -0,38; IC à 95 % : -0,49 à -0,26)<sup>39</sup>. Les effets de l'ITSC et de l'ITSL (regroupés) en fonction du type d'allergène sont résumés dans le **tableau 5**. Toutes les catégories d'allergènes se sont révélées efficaces, à l'exception des moisissures, pour lesquelles la taille de l'effet était très variable, tant pour les scores des symptômes que pour ceux des médicaments<sup>39</sup>.

### AVANTAGES À LONG TERME

Les avantages à long terme de l'ITA, c'est-à-dire les avantages qui persistent après l'arrêt du traitement, constituent l'un de ses aspects les plus novateurs. Généralement, cet avantage est évalué à 12 ou 24 mois après l'arrêt du traitement. Des études portant à la fois sur l'ITSC et l'ITSL ont montré une modification de la maladie après 3 ans de traitement avec une persistance de la réponse pouvant aller jusqu'à 12 ans après la fin du traitement (dans le cas d'une ITSC portant sur des pollens de graminées)<sup>1-2, 5, 39-46</sup>. Plus précisément, ces études ont constaté une réduction persistante

des symptômes, une réduction de la nécessité de prendre des médicaments, une réduction des réponses aux tests de provocation aux allergènes et une amélioration de la qualité de vie après l'arrêt de l'ITA. Une étude portant sur un traitement de 2 ans n'a pas révélé d'avantages à long terme, d'où la recommandation d'un traitement d'au moins 3 ans<sup>47</sup>. L'ITA pourrait être considérée comme une intervention immunomodulatrice qui se rapproche de la « guérison » de la rhinoconjonctivite allergique (RCA) modérée à grave, mais elle n'est pas encore considérée ainsi de manière définitive. En ce qui concerne la question de la prévention, il existe un degré élevé d'hétérogénéité entre les études d'ITA, ce qui rend difficile l'établissement de conclusions solides<sup>46</sup>.

Une revue systématique publiée en 2017 a conclu que l'ITA (à la fois l'ITSL et l'ITSC) réduisait significativement le risque d'apparition de l'asthme chez les enfants participant à l'étude et plus âgés que l'âge préscolaire<sup>45</sup>. Il convient de noter que cette revue systématique est limitée en raison de l'inclusion d'études plus petites et hétérogènes. L'effet de l'ITA est parfaitement illustré par l'étude PAT, dans laquelle les patients sensibilisés aux pollens de graminées ont présenté des

rapports de cotes de 2,5 et 2,7 pour la prévention de l'asthme (IC à 95 % : 1,1 à 5,9) lors du suivi à 5 et 10 ans<sup>46, 48-50</sup>. Dans une autre étude, 812 enfants (de 5 à 12 ans) atteints de rhinoconjonctivite allergique aux pollens de graminées et sans antécédents d'asthme ont été inclus dans l'essai GAP, une étude à répartition aléatoire et double insu contrôlée par placebo comprenant 3 ans de traitement par ITSL aux graminées et 2 ans de suivi. Les résultats ont montré que les symptômes d'asthme et l'utilisation de médicaments contre l'asthme étaient significativement plus faibles chez les sujets traités par ITSL par rapport au groupe placebo (RC de 0,66; p = 0,036), mais qu'il n'y avait pas de changement dans le délai d'apparition d'un diagnostic d'asthme<sup>51</sup>.

Un autre avantage de l'ITA est sa capacité potentielle à inhiber la sensibilisation future et la maladie atopique. Une revue systématique de 2017 a révélé que 10 études sur 18 analysées (1 049 enfants et 10 057 adultes) ont rapporté une réduction de l'apparition de nouvelles sensibilisations aux allergènes lors d'une ITA par rapport à un placebo, mais la faible qualité de preuves et le risque élevé de biais dans ces études posent problème pour tirer des conclusions définitives<sup>52</sup>. Il convient

Allergène	Acariens détriticoles (HDM)	Pollen de graminées	Pollen d'arbres	Pollen d'ambrosie	Moisissures
DMS des scores des symptômes	-0,73 (IC à 95 % : -1,37 à -0,10)	-0,45 (IC à 95 % : -0,54 à -0,36)	-0,57 (IC à 95 % : -0,92 à -0,21)	-0,68 (IC à 95 % : -1,06 à -0,30)	-0,56 (IC à 95 % : -2,29 à 1,18)
DMS des scores des médicaments	-0,63 (IC à 95 % : -1,12 à -0,15)	-0,32 (IC à 95 % : -0,46 à -0,18)	-0,40 (IC à 95 % : -0,59 à -0,20)	-0,44 (IC à 95 % : -0,80 à -0,09)	0,34 (IC à 95 % : -0,41 à 1,09) - selon 1 étude

Tableau 5. Différents allergènes étudiés dans le cadre de l'ITA (ITSL et ITSC) et leur efficacité respective à court terme en fonction des scores des symptômes et des médicaments<sup>39</sup>.

de noter que l'immunothérapie contre les acariens n'a pas permis de démontrer son efficacité dans la prévention de nouvelles sensibilisations<sup>46</sup>.

## INNOCUITÉ

Les effets indésirables des ITSL et des ITSC consistent en des réactions locales et systémiques. Dans l'ensemble, l'incidence des réactions systémiques est faible (environ 2 % des patients traités par ITSC et 1 % des patients traités par ITSL), les réactions locales étant beaucoup plus fréquentes (50 % des patients traités par ITSC et 40 à 75 % des patients traités par ITSL)<sup>5, 53-57</sup>. Les réactions locales liées à l'ITSC consistent généralement en un érythème, une chaleur et une douleur au point d'injection, tandis que les réactions locales liées à l'ITSL consistent le plus souvent en un prurit ou un gonflement de la bouche, de la langue et de la gorge. Une étude canadienne récente a révélé que le taux d'incidence de l'utilisation d'épinéphrine après une ITSC était d'environ 1 pour 1 047 visites d'injection, la quasi-totalité de ces réactions se produisant dans les 30 minutes suivant l'injection<sup>58</sup>. Les réactions systémiques graves sont beaucoup moins fréquentes dans le cas de l'ITSL, certains patients présentant des symptômes évoquant un RGO, notamment une gêne ou une sensation de brûlure abdominale ou des démangeaisons au niveau des oreilles ou du visage. Les exacerbations de l'asthme et l'anaphylaxie sont extrêmement rares<sup>5</sup>. Il est donc recommandé que les patients restent à la clinique pendant 30 minutes après une injection d'ITSC alors que seule la 1<sup>re</sup> dose d'ITSL doit être administrée sous surveillance.

L'asthme du patient doit être bien maîtrisé, le patient ne doit pas faire d'exercice avant ou après l'injection et les patients doivent prendre un antihistaminique avant l'injection. Si des réactions surviennent, en fonction de leur gravité, le clinicien et le patient peuvent décider de poursuivre l'immunothérapie ou de réduire la dose.

Les avantages et les inconvénients de l'ITSL et l'ITSC sont résumés dans les lignes directrices de l'EAACI (**figure 1**)<sup>5</sup>. Il est impératif que les médecins généralistes identifient les patients susceptibles de bénéficier d'une ITA et qu'ils les orientent de manière appropriée vers un allergologue. Le questionnaire sur la qualité de vie en cas de rhinoconjonctivite (QVRC) comprend 28 questions réparties en 7 domaines (limitation des activités, problèmes de sommeil, symptômes nasaux, symptômes oculaires, autres symptômes non nasaux/oculaires, problèmes pratiques et fonction émotionnelle). Il peut être utilisé avant le début du traitement d'ITSL ou d'ITSC et à intervalles de 6 à 12 mois pour suivre les progrès des patients. Cette mesure objective des progrès devrait être considérée comme une future norme de soins dans la gestion de l'ITA. Les recherches en cours dans les domaines de l'immunothérapie peptidique, des allergènes recombinants, des médicaments biologiques et des nouveaux adjuvants peuvent mettre en lumière des stratégies futures potentielles qui pourraient être plus sûres ou moins longues<sup>59</sup>.



**L'ITA doit être envisagée si tous les éléments suivants sont présents :**

- Symptômes modérés à graves de rhinite allergique, +/- conjonctivite lors de l'exposition à un ou plusieurs allergènes cliniquement pertinents
- Confirmation de la présence d'IgE après une sensibilisation à un ou des allergènes cliniquement pertinents
- Maîtrise inadéquate des symptômes malgré les antihistaminiques ou les corticostéroïdes topiques et les mesures d'évitement des allergènes, ou effets secondaires inacceptables des médicaments

Les avantages et les inconvénients des différentes options doivent être pris en compte pour choisir la meilleure approche pour chaque patient :

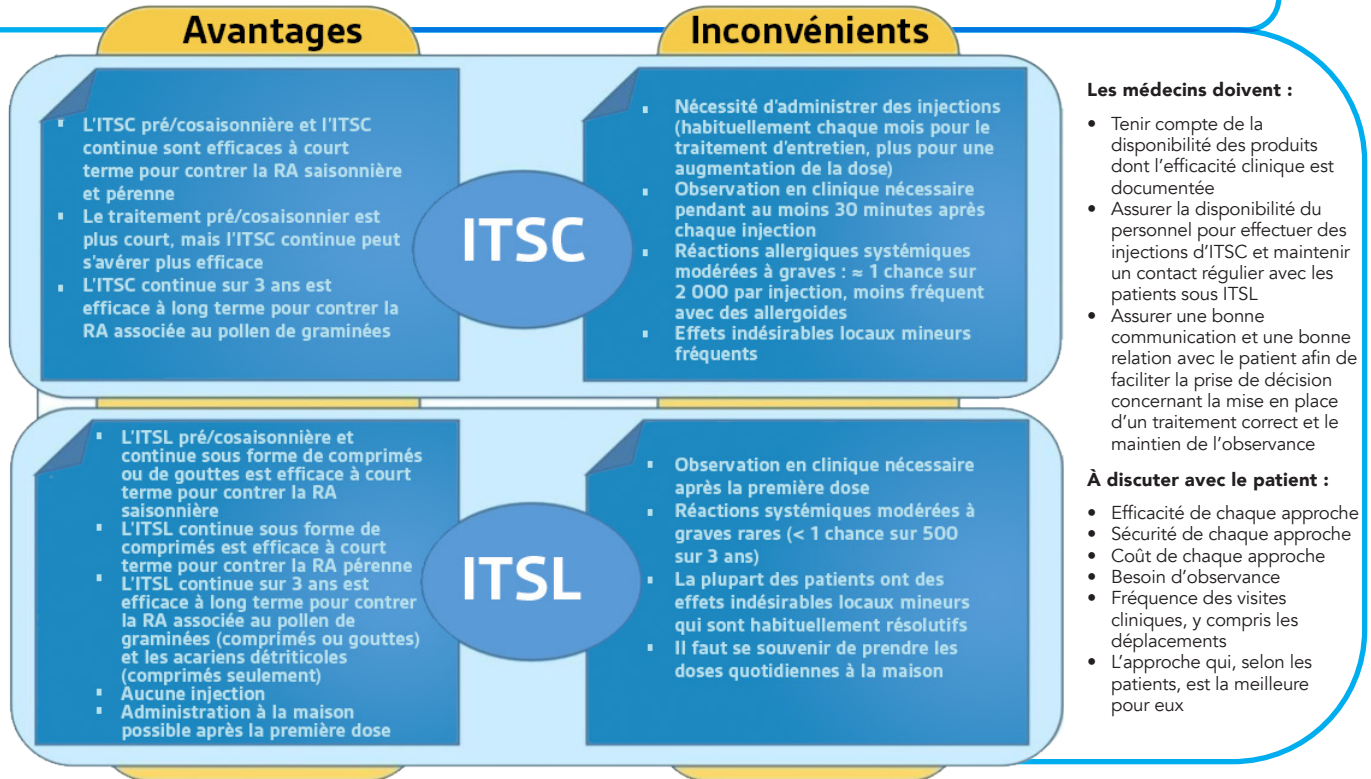


Figure 1. Les avantages et les inconvénients de l'ITSL et de l'ITSC selon les lignes directrices de l'EAACI.

Références :

- Durham SR. Allergen immunotherapy: 100 years on. *Clin Exp Allergy* 2011; 41:1171.
- Durham SR, Walker SM, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med*. 1999; 341: 468-475.
- Penagos M, Durham SR. Duration of allergen immunotherapy for inhalant allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019; 19: 594-605.
- Agache I, Lau S, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: house dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019; 74: 855-873.
- Roberts G, Pfaar O, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018; 73: 765-798.
- Cox L, Nelson H, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: S1-S55
- Shamji MH, Layhadi JA, et al. Immunological responses and biomarkers for allergen specific immunotherapy against inhaled allergens. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9(5): 1769-1778.
- Grastek Product Monograph; ALK-Abello A/S; Date of Revision: March 17, 2017.
- Oralair Product Monograph; Stallergens Canada Inc.; Date of Revision: Sept 2016.
- Ragwitek Product Monograph; ALK-Abello A/S; Date of Revision: March 17, 2017.
- Acarizax Product Monograph; ALK-Abello A/S; Date of Revision: April 25, 2017.
- Itulatek Product Monograph; ALK-Abello A/S; Date of Revision: March 17, 2017.
- Furin MJ, Norman PS, et al. Immunotherapy decreases antigen-induced eosinophil cell migration into the nasal cavity. *J Allergy Clin Immunol*. 1991; 88: 27-32.
- Nouri-Aria K.T, Wachholz PA, et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol*. 2004; 172: 3252-3259.
- Wilson DR, Nouri-Aria KT, et al. Grass pollen immunotherapy: symptomatic improvement correlates with reductions in eosinophils and IL-5 mRNA expression in the nasal mucosa during the pollen season. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107: 971-976.
- Shamji MH, Layhadi JA, et al. Role of IL-35 in sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143: 1131-1142.
- Bohle B, Kinaciyan T, et al. Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 707-713.
- Radulovic S, Jacobson MR, et al. Grass pollen immunotherapy induces Foxp3-expressing CD4+ CD25+ cells in the nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121: 1467-1472.
- O'Hehir RE, Gardner LM, et al. House dust mite sublingual immunotherapy: the role for transforming growth factor-beta and functional regulatory T cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180: 936-947.
- Scadding GW, Shamji MH, et al. Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3-expressing cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B cells. *Clin Exp Allergy*. 2010; 40: 598-606.
- Sharif H, Acharya S, et al. Altered chromatin landscape in circulating T follicular helper and regulatory cells following grass pollen subcutaneous and sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 147: 663-676
- Wambre E. Effect of allergen-specific immunotherapy on CD4+ T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015; 15: 581-587

23. Wambre E, DeLong JH, et al. Differentiation stage determines pathologic and protective allergen-specific CD4+ T-cell outcomes during specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129: 544-551.e1-551.
24. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127 (quiz 8-9): 18-27.
25. Zissler UM, Jakwerth CA, et al. Early IL-10 producing B-cells and coinciding Th/Tr17 shifts during three year grass-pollen AIT. *EBioMedicine.* 2018; 36: 475-488.
26. van de Veen W. The role of regulatory B cells in allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017; 17: 447-452.
27. van de Veen W, Stanic B, et al. Role of regulatory B cells in immune tolerance to allergens and beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138: 654-665.
28. van de Veen W, Stanic B, et al. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 1204-1212.
29. Boonpiyathad T, van de Veen W, et al. Role of Der p 1-specific B cells in immune tolerance during 2 years of house dust mite-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143: 1077-1086.
30. Mjosberg JM, Trifari S, et al. Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CRTH2 and CD161. *Nat Immunol.* 2011; 12: 1055-1062.
31. Nouri-Aria KT, Wachholz PA, et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol.* 2004; 172: 3252-3259.
32. Ljorring C, Francis JN, et al. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy. *Allergy.* 2012; 67: 217-226.
33. Gleich GJ, Zimmermann EM, et al. Effect of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: a six-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 1982; 70: 261-271.
34. Kapp A, Colombo G, et al. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121: 512-518.
35. Di Lorenzo G, Mansueto P, et al. Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123 (10.e1-10.e4): 1103-1110.
36. Yonekura S, Horiguchi S, et al. Increase of regulatory T cells and the ratio of specific IgE to total IgE are candidates for response monitoring or prognostic biomarkers in 2-year sublingual immunotherapy (SLIT) for Japanese cedar pollinosis. *Clin Immunol.* 2011; 139: 65-74.
37. Jutel M, Jaeger L, et al. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116: 608-613.
38. Reisinger J, Horak F, et al. Allergen-specific nasal IgG antibodies induced by vaccination with genetically modified allergens are associated with reduced nasal allergen sensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116: 347-354.
39. Dhami S, Nurmatov U, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017; 72:1597-1631.
40. Calderon MA, Bacharier LB. Controversies in Allergy: A Pro/Con Review of Sublingual Allergen Immunotherapy and Allergic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9(5): 1818-1825.
41. Bergmann KC, Demoly P et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 133:1608-1614.
42. Durham SR, Emminger W, 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;129:717-725.
43. Ott H, Sieber J, Brehler R, et al. Efficacy of grass pollen sublingual immunotherapy for three consecutive seasons and after cessation of treatment: the ECRIT study. *Allergy.* 2009; 64:1394-1401.
44. Eng, PA, Borer-Reinhold M et al. Twelve -year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy.* 2006; 61(2): 198-201.
45. Kristiansen, M, Dhami S et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28: 18-29.
46. Gradman, J, Halken S et al. Preventative effect of allergen immunotherapy on asthma and new sensitizations. *JACI: In Practice.* 2021; 9(2): 1813-1817.
47. Scadding G.W, Calderon M.A. et al. Effect of 2 years of treatment with sublingual grass pollen immunotherapy on nasal response to allergen challenge at 3 years among patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: the GRASS randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 317: 615-625.
48. Möller C, Dreborg S et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109: 251-256.
49. Niggemann B, Jacobsen L et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy.* 2006; 61: 855-859.
50. Jacobsen L, Niggemann B 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: 943-948.
51. Valovirta E, Petersen TH 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: 529-538.
52. Di Bona D, A. Plaia, M.S. Leto-Barone, S. La Piana, L. Macchia, G. Di Lorenzo. Efficacy of allergen immunotherapy in reducing the likelihood of developing new allergen sensitizations: a systematic review. *Allergy.* 2017; 72: 691-704.
53. Calderon MA, Vidal C et al. On behalf of the EASSI Doctors' Group. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. *Allergy.* 2017; 72: 462- 472.
54. Rodríguez del Río P, Vidal C, et al. The European survey on adverse systemic reactions in allergen immunotherapy (EASSI): a paediatric assessment. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28: 60- 70.
55. Calderon MA, Simons FE et al. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy.* 2012; 67:302-311.
56. Canonica GW, Cox L, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J.* 2014; 7:6.
57. Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1021-1035.
58. Robertson K, Montazeri et al. A single centre retrospective study of systemic reactions to subcutaneous immunotherapy. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology.* 2020; 16 (93): <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00491-5>.
59. Pfaar O, Creticos PS, et al. One Hundred Ten Years of Allergen Immunotherapy: A Broad Look Into the Future. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9(5): 1791-1803.