

Quelles avancées en immunothérapie spécifique des maladies allergiques ?

Which future for allergen immunotherapy ?

A. Didier*, L. Têtu, G. Prévot

Service de Pneumologie – Allergologie, Hôpital Larrey, CHU de Toulouse, 24 chemin de Pourvoirville, 31059 Toulouse, France

Résumé

L'immunothérapie spécifique (ITS) reste le seul traitement à visée étiologique en allergologie. Ces dernières années des avancées considérables ont été faites dans le domaine de la compréhension de ses mécanismes d'action. La recherche de nouvelles voies d'administration et de nouvelles formes galéniques s'accompagne d'une amélioration indiscutable du rapport bénéfice/risque. Les progrès technologiques dans la purification, la caractérisation et la production des allergènes permettent également d'espérer la mise au point d'extraits allergéniques plus performants sur le système immunitaire. Par ailleurs des données cliniques récentes confirment l'impact de cette thérapeutique sur l'histoire naturelle de la maladie atopique en particulier en matière de prévention de l'asthme chez les sujets présentant une rhinite allergique. Tous ces éléments devraient, à court terme, favoriser le développement de l'ITS à la fois par une augmentation du nombre de patients traités mais aussi par un élargissement de ces indications au-delà de l'allergie respiratoire notamment en allergie alimentaire. Dans l'avenir l'ITS devrait donc garder et amplifier la place essentielle qu'elle occupe dans la prise en charge des maladies allergiques.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Allergen immunotherapy remains the only etiologic treatment for allergic diseases. During this last decade significant progresses have occurred in the field of mechanism knowledge of allergen immunotherapy and in the search of new routes of administration or new types of formulation. On the other side, new vaccine development that exploits molecular engineering techniques may allow to create allergen extracts with specific target on the immune system. All of these should promote the use of allergen immunotherapy both by increasing the number of patients and by extending spectrum of indications of immunotherapy beyond allergic respiratory diseases. So, in the future, allergen immunotherapy should remain a corner stone in the management of allergy.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Immunothérapie spécifique ; Immunothérapie sublinguale ; Allergie respiratoire

Keywords: Allergen immunotherapy; Sublingual immunotherapy; Vaccine development; Allergic respiratory diseases

Depuis sa description en 1911 par Noon et Freeman, la désensibilisation ou immunothérapie spécifique (ITS), a été très largement utilisée, par voie sous cutanée, dans le traitement des maladies allergiques. Elle reste le seul traitement à visée étiologique en allergologie. Bien qu'il s'agisse d'une thérapeutique ancienne ce n'est que récemment que ses mécanismes d'action ont commencé à être élucidés, grâce aux progrès dans la connaissance des mécanismes moléculaires de la réaction allergique. Ainsi, les données les plus récentes indiquent que l'immunothérapie spécifique

est susceptible d'agir à différents niveaux de la réaction allergique qui concernent : l'activation des mastocytes et la libération d'histamine, la production d'IgE, l'activation des éosinophiles, l'activation des lymphocytes T et la présentation antigénique aux cellules présentatrices d'antigènes [1]. Ces données fondamentales en association, d'une part avec le développement de voies d'administration alternatives à la voie injectable et de formes galéniques modernes, d'autre part avec la démonstration d'un impact de l'ITS sur l'histoire naturelle de la maladie allergique offrent à cette vieille

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : didier.a@chu-toulouse.fr.

dame qu'est l'ITS une seconde jeunesse. Elles permettent d'envisager de nouveaux axes de développement dans la prise en charge de ces pathologies fréquentes que sont les maladies allergiques.

1. État des lieux de l'efficacité de l'immunothérapie injectable dans le traitement des maladies allergiques

1.1. Rhinite allergique

La désensibilisation par la voie sous cutanée, est reconnue comme une thérapeutique efficace dans la rhinite allergique. Ainsi dans une revue générale recensant 16 essais méthodologiquement satisfaisants réalisés en simple ou double aveugle contre placebo et publiés en langue anglaise entre 1966 et 1996, une seule étude rapporte des résultats négatifs [2]. L'efficacité se traduit par une amélioration des symptômes de rhinite et/ou une diminution de la consommation de médicaments à visée symptomatique. Ces études concernent un nombre limité d'allergènes qui sont : les pollens de graminées, de bouleau ou d'ambrosia, les acariens et la moisissure alternaria. Cette revue générale ne concerne que les études portant spécifiquement sur la rhinite allergique, d'autres travaux ont inclus des patients porteurs à la fois d'une rhinite et d'un asthme et confirment ces résultats [1]. Récemment une méta-analyse effectuée selon la méthodologie Cochrane s'est intéressée à l'efficacité de l'ITS injectable dans la rhinite saisonnière [3]. Ce travail a retenu 51 études méthodologiquement satisfaisantes. Il confirme l'existence d'un effet significatif sur les scores symptomatiques et sur la consommation médicamenteuse au cours de la saison pollinique.

Dans le document ARIA actualisé [4] consacré à la prise en charge de la rhinite allergique l'ITS injectable obtient un niveau de preuve Ib (élevé) concernant son efficacité dans cette pathologie.

1.2. Asthme allergique

L'efficacité de l'ITS par voie sous-cutanée dans l'asthme a été confirmée par une méta-analyse régulièrement réactualisée depuis 1995 [5]. La dernière version de cette méta-analyse a recensé 75 essais cliniques concernant l'ITS par voie injectable dans le traitement de l'asthme (3506 patients) effectués entre 1954 et 2001. Seuls les essais randomisés contrôlés ont été retenus pour l'analyse. Pour l'ensemble des essais retenus un effet statistiquement significatif en faveur de l'ITS a été mis en évidence sur les symptômes d'asthme, la consommation de médicaments, l'hyperréactivité bronchique (HRB) spécifique et non spécifique. Aucun effet significatif n'a été mis en évidence sur la fonction respiratoire, en particulier sur le VEMS. On notera que dans cette méta-analyse tous les essais cliniques ayant utilisés des mélanges d'allergènes ont donné des résultats négatifs.

Une analyse par sous groupe d'allergènes a été effectuée chaque fois que cela était possible (en fonction du nombre d'études disponibles par allergène et des critères d'efficacité disponibles dans les essais). Les auteurs confirment l'existence d'un effet positif significatif sur les symptômes d'asthme pour l'ITS aux acariens et au pollen mais non significatif pour les allergènes animaux. L'effet d'amélioration de l'HRB spécifique de l'allergène est significatif pour les trois types d'allergènes.

Compte tenu de ces données un niveau de preuve I (très élevé) a été attribué à l'efficacité de l'ITS injectable dans l'asthme dans les recommandations « asthme et allergie » récemment publiées sous l'égide de la Société de Pneumologie de Langue Française [6] sous réserve de ne pas réaliser une ITS avec plus de deux allergènes appartenant à des familles différentes. L'ITS ne doit donc pas être envisagée si plus de deux allergènes de familles différentes jouent un rôle significatif dans le déclenchement des symptômes chez le patient. L'ITS ne peut être effectuée que pour des allergènes pour lesquels il existe des essais cliniques bien conduits démontrant une efficacité. En pratique il s'agit des acariens, des pollens de graminées, de bouleau, d'ambrosie et du chat (avec cependant pour ce dernier allergène un niveau de preuve plus faible que pour les précédents).

1.3. Autres pathologies allergiques

Chez les patients présentant des manifestations anaphylactiques après piqûre d'hyménoptère, un autre modèle de pathologie IgE dépendante, l'efficacité de l'immunothérapie spécifique par voie sous cutanée au venin de guêpe ou d'abeille est incontestable avec une efficacité persistante même après l'arrêt du traitement [7].

Des essais sont actuellement en cours dans d'autres types de manifestations d'allergie IgE dépendante comme l'allergie au latex ou l'allergie alimentaire [1]. Il est encore trop tôt pour valider l'utilisation de l'ITS dans ces indications mais le développement d'autres modes d'administration comme la voie sublinguale ou orale, qui améliore indiscutablement le rapport bénéfice risque de cette technique permet d'espérer des avancées rapides dans ces deux domaines (voir paragraphe 2).

1.4. Effets secondaires de la désensibilisation et précautions de bonne pratique

L'ITS par voie injectable peut s'accompagner d'effets secondaires qui vont des réactions locales et loco-régionales, le plus souvent bénignes, aux réactions anaphylactiques systémiques avec parfois choc anaphylactique, en passant par les réactions syndromiques, sans gravité s'il s'agit d'une crise de rhinite, mais potentiellement beaucoup plus sérieuses lorsqu'il s'agit d'asthme. Dans la méta-analyse

de l'efficacité de l'ITS dans l'asthme, précédemment citée [5], l'incidence des réactions systémiques est estimée à 1 pour 1250 à 2206 injections (le plus souvent légères) et l'incidence des décès à 1 pour 1 à 2 millions d'injections. Plusieurs études confirment que l'asthmatique a un risque plus élevé de présenter des manifestations syndromiques ou systémiques graves en particulier lorsque l'asthme est non contrôlé ou le VEMS abaissé. Tout ceci justifie les précautions de bonne pratique présentes dans les recommandations internationales [8] : injection réalisée par un médecin après vérification de l'état clinique, surveillance au cabinet au moins une demie heure après l'injection, disponibilité des moyens thérapeutiques des réactions anaphylactiques (en particulier adrénaline injectable). Une information du patient du rapport bénéfice/risque est également indispensable.

2. Avancées récentes dans le domaine de l'ITS

2.1. Développement d'autres voies d'administration

Malgré l'efficacité démontrée de l'immunothérapie injectable, la possibilité d'effets secondaires systémiques rares mais parfois graves, la contrainte et l'inconfort que peuvent représenter la nécessité d'effectuer régulièrement des injections ont conduit, depuis plusieurs années, à rechercher d'autres voies d'administration.

La voie sublinguale a connu en une dizaine d'années un développement rapide en allergie respiratoire, en raison de sa simplicité d'administration et de l'absence d'effets secondaires graves rapportés. Longtemps controversée notamment en Amérique du Nord, elle vient de faire l'objet d'une publication favorable dans le prestigieux *New England Journal of Medicine* [9] d'un éditorial [10] et d'une méta-analyse dans la revue *Chest* [11], 2 revues scientifiques habituellement très critiques vis-à-vis de l'allergologie.

La voie orale s'est avérée décevante dans la prise en charge des allergies respiratoires mais paraît prometteuse dans le domaine de l'allergie alimentaire, probablement en raison d'un mode d'action plus adapté à la physiopathologie de l'allergie alimentaire [12].

2.1.1. L'immunothérapie sublinguale (ITSL)

L'immunothérapie par voie sublinguale consiste à déposer une solution d'allergène sous la langue. La solution doit être gardée en bouche 2 à 3 minutes avant d'être déglutie ou éventuellement recrachée. On utilise, comme pour la désensibilisation injectable, des doses progressivement croissantes mais la dose maximale utilisée est généralement atteinte en quelques jours (contre quelques semaines par voie injectable). Les doses maximales atteintes pour obtenir l'efficacité sont de 100 à 400 fois supérieures à celles utilisées avec la voie injectable.

2.1.1.1. Efficacité de l'ITSL dans la prise en charge des maladies allergiques

Une revue générale portant sur 22 études répondant aux critères de qualité de la base de données Cochrane chez des patients présentant une rhinite allergique a été publiée en 2003 [13]. L'étude statistique soigneuse, sur plus de 900 patients, confirme l'efficacité significative du traitement à la fois sur les scores symptomatiques et sur les scores médicamenteux. Ce travail confirme également l'absence d'effet secondaire grave et d'une manière générale la rareté des incidents liés directement au traitement. Ce travail mettait néanmoins l'accent sur la nécessité d'études complémentaires en population pédiatrique et pour déterminer précisément les doses efficaces.

Une méta-analyse de l'efficacité de la désensibilisation sublinguale dans l'asthme utilisant la méthodologie Cochrane a été publiée en octobre 2006 [14]. La conclusion de cette méta-analyse est qu'il existe un effet bénéfique de l'ITSL dans l'asthme mais que l'amplitude de cet effet est faible. Par contre la tolérance est excellente. Les auteurs recommandent la poursuite des essais cliniques dans l'asthme avec la voie sublinguale pour définir les conditions optimales d'utilisation de cette technique dans cette indication.

Très récemment une méta-analyse de l'efficacité de l'ITSL dans l'asthme de l'enfant a été publiée dans la revue *Chest* [11]. Neuf essais cliniques méthodologiquement satisfaisants ayant inclus un total de 441 enfants ont été analysés. Un effet significatif sur la réduction des symptômes et sur l'utilisation des médicaments anti-asthmatiques a été mis en évidence par ce travail. Aucun effet secondaire systémique sévère et a fortiori aucun décès n'ont été relevés. Quatre crises d'asthme, rattachées par les auteurs à un surdosage, ont été rapportées.

L'excellente tolérance de la voie sublinguale permet également d'espérer des développements de cette technique dans d'autres domaines que l'allergie respiratoire. Ainsi une équipe espagnole [15] a réalisé un remarquable travail en double aveugle contre placebo chez des sujets présentant une allergie alimentaire confirmée à la noisette. Les patients ont été désensibilisés par voie sublinguale et évalués par un test de provocation par voie orale avant traitement puis à 8 et 12 semaines. Le seuil de provocation des symptômes (en gramme d'allergène) est resté inchangé dans le groupe placebo et a été multiplié par un facteur 5 en moyenne dans le groupe traité. La tolérance a été excellente avec 0,2 % de réactions systémiques et aucune réaction sévère.

2.1.1.2. Développement de nouvelles formes galéniques

Le développement de comprimés à dissolution sublinguale représente un progrès considérable pour le développement de la voie sublinguale. Il permet, en effet, d'assurer une excellente reproductibilité de la dose administrée à chaque prise et de s'affranchir des problèmes de stabilité inhérents

aux conditions de conservation des suspensions jusque là utilisées avec cette voie d'administration.

Ce développement a donné lieu à la réalisation d'essais cliniques répondant aux critères méthodologiques des essais médicamenteux à des fins d'enregistrement par les autorités de santé à savoir, études multicentriques, double aveugle contre placebo avec recherche de la dose optimale efficace et portant sur un effectif important de patients (en moyenne plus de 600 par essai). Les principaux essais actuellement publiés concernent la rhinite allergique au pollen de graminées et ont été effectués avec des comprimés contenant des extraits allergéniques soit d'une, soit de 5 graminées [16-18]. Les résultats de ces grandes études sont superposables. Elles confirment notamment, la nécessité d'utiliser de fortes doses pour obtenir une efficacité. Ainsi dans l'étude de Didier et al. [18], les doses de 300 et 500 IR s'avèrent significativement différentes du placebo en termes d'efficacité sur le score total des symptômes de rhinoconjonctivite et sur le recours aux médicaments de secours contrairement à la dose plus faible de 100 IR. Dans les deux études effectuées au cours de la même saison pollinique [17,18] l'amplitude de l'effet observé sur les critères d'efficacité utilisés, score des symptômes et score médicamenteux est proche (de l'ordre de 30 % sur le score des symptômes et de près de 40 % sur le score médicamenteux). On observe une efficacité significative des traitements actifs sur chacun des signes de l'affection considérés individuellement en particulier l'obstruction nasale et les signes oculaires, symptômes habituellement considérés comme difficiles à maîtriser et ayant un fort impact sur la qualité de vie des malades. Dans ces grands essais, les effets secondaires sont essentiellement locaux à type de picotement ou de prurit buccal ou locorégionaux (douleurs épigastriques ou troubles du transit). Ils disparaissent, le plus souvent, après quelques jours de traitement et ne paraissent pas forcément liés à la dose administrée [18,19].

Ces études à grande échelle ont conduit les membres du groupe de travail ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) [4] à porter le niveau de preuve de l'efficacité de l'ITSL dans la rhinite allergique et l'asthme au niveau le plus élevé (Ia).

2.1.1.3. Autres perspectives de développement de l'ITSL

La meilleure compréhension des mécanismes d'action de l'ITS couplée aux progrès technologique dans le domaine de la caractérisation, de la purification et de la production des allergènes permettent d'envisager de très nombreuses voies d'amélioration de l'efficacité de l'ITS et tout particulièrement de l'ITSL en raison de sa simplicité d'administration et de son excellent rapport bénéfice/risque. C'est ainsi que par rapport aux produits actuels qui reposent sur des extraits naturels, l'utilisation dans le futur, d'allergènes recombinants produits par génie génétique offre des possibilités presque illimitées de manipulation des molécules pour amplifier leur pouvoir stimulant du système TH1 au détriment de

leur caractère TH2 [20-22]. On peut également imaginer amplifier l'efficacité en couplant l'allergène à un adjuvant de l'immunité biologique ou de synthèse ou en augmentant le temps de contact de l'allergène avec les cellules présentatrices au niveau de la muqueuse buccale [23].

2.1.2. L'immunothérapie par voie orale

Contrairement à la voie sublinguale l'extrait administré est immédiatement ingéré sans être gardé en bouche au contact de la muqueuse buccale. Décevante pour ne pas dire inefficace dans le traitement des allergies respiratoires, cette voie d'administration pourrait s'avérer une voie d'avenir pour le traitement des allergies alimentaires. Ainsi plusieurs publications répertoriées dans une revue générale récente [12], montrent une amélioration du seuil de tolérance à l'allergène après administration de dose croissante à intervalle régulier de différents aliments (œuf, lait de vache, poisson et même arachide). Ces travaux prometteurs concernent de petites séries de patients et devront être confirmés dans l'avenir sur de plus grande série aussi bien pour l'efficacité que pour la tolérance.

2.2. Modification de l'histoire naturelle de l'allergie par la désensibilisation

A coté de son efficacité sur les symptômes d'allergie, un faisceau d'éléments indiquent que l'ITS est susceptible de modifier l'histoire naturelle de l'allergique ce qui est un élément essentiel pour la poursuite du développement de cette technique compte tenu de la prévalence élevée des maladies allergiques en particulier respiratoire

2.2.1. Persistance de l'efficacité à l'arrêt de l'ITS

Durham et al. [24] ont démontré, dans une étude méthodologiquement satisfaisante, que l'effet sur les symptômes d'allergie pollinique de l'ITS par voie injectable au pollen de graminées après 3 années, restait comparable chez les sujets chez lesquels la désensibilisation était stoppée par rapport à celle observée chez les sujets poursuivant le traitement. Ces deux groupes étaient significativement moins symptomatiques pendant la saison pollinique qu'un groupe contrôle non désensibilisé. L'étude la plus longue a été effectuée par Eng et al. [25]. 13 enfants désensibilisés au pollen de graminées par voie injectable ont pu être suivi et évalué 6 ans et 12 ans après l'arrêt de l'ITS et comparé à un groupe contrôle non désensibilisé. Cette étude retrouve une efficacité significativement persistante dans le groupe ayant reçu l'ITS sur les symptômes d'allergie pollinique et la consommation médicamenteuse.

Dans une étude non randomisée concernant 60 enfants asthmatiques allergiques, Di Rienzo et al. [26] ont également observé un effet persistant de l'ITSL aux acariens 5 ans après son arrêt.

2.2.2. Moindre fréquence d'acquisition de nouvelles sensibilisations aux allergènes de l'environnement

Une moindre fréquence d'acquisition de nouvelles sensibilisations aux allergènes chez 22 enfants de moins de 5 ans désensibilisés pendant 3 ans aux acariens a été constatée dans plusieurs études. La plus importante a concerné 75 enfants initialement monosensibilisés aux acariens ont été désensibilisés à ces allergènes pendant trois ans pour asthme ou rhinite et comparé à un groupe témoins de 63 enfants également initialement monosensibilisés [27]. Trois ans après l'arrêt du traitement, le groupe ayant reçu l'ITS était significativement ($p < 0,0002$) moins souvent polysensibilisé. Cet effet préventif sur l'acquisition de nouvelles sensibilisations a également été retrouvé avec l'ITSL dans un essai ouvert mais randomisé et contrôlé [28].

2.2.3. Réduction du risque d'asthme chez les patients initialement désensibilisés pour une rhinite allergique

Dans ce domaine fondamental, les études sont peu nombreuses en raison de leur complexité méthodologique et de la longueur du suivi nécessaire. L'étude de Grembiale et al. [29] comporte un vrai groupe placebo. Elle met en évidence, après deux ans d'ITS aux acariens, chez des sujets présentant une rhinite allergique sans asthme, une amélioration significative de l'HRB non spécifique dans le groupe traité et une tendance non significative, compte tenu du petit nombre de sujets inclus dans l'étude ($n = 44$), à une fréquence moindre d'apparition de l'asthme (0 % contre 9 %). L'étude de Niggemann et al. [30] porte sur un nombre de patients plus important (183 enfants âgés de 6 à 14 ans) et comporte un groupe contrôle non traité. Après 3 ans d'ITS au pollen de graminées ou de bouleau, une différence significative sur le risque d'apparition d'un asthme chez des sujets initialement exclusivement rhinitiques est observée en faveur du groupe désensibilisé. Cet effet persiste 2 ans après l'arrêt de l'ITS avec un odds ratio à 2,68 ($p < 0,05$). Un effet de la même amplitude a également été observé dans une étude utilisant l'ITSL [31].

3. Conclusion

L'ITS est efficace dans le traitement des allergies respiratoires (rhinite et asthme allergiques) et en cas d'allergie au venin d'hyménoptères. Les données cliniques récentes confirment que c'est actuellement le seul traitement susceptible de modifier le terrain atopique et l'histoire naturelle de l'allergie. Le développement de la voie sublinguale a permis d'améliorer le rapport bénéfice risque de cette technique et sa faisabilité notamment chez l'enfant. La voie orale paraît prometteuse dans la prise en charge des allergies alimentaires. Dans l'avenir un développement important des indications de l'ITS peut être envisagé en raison des améliorations

dans la galénique de la voie sublinguale, avec la mise à disposition de comprimés pour certains allergènes, mais aussi du fait des progrès technologiques dans la purification, la caractérisation et la production des allergènes. Ceux-ci devraient permettre de disposer d'extraits plus performants dans la stimulation sélective des voies du système immunitaire mises en jeu au cours de l'ITS. Ces avancées constituent un véritable renouveau pour l'ITS qui reste un volet essentiel de la prise en charge des maladies allergiques

Références

- [1] Magnan A, Romanet S, Boniface S, El Biaze M, Vervloet D. Immunothérapie spécifique des allergènes. In Allergologie, D. Vervloet et A. Magnan. Flammarion Eds 2002. 1 vol.
- [2] Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: an analysis of randomized, prospective, single- or double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther* 2000;22:342-50.
- [3] Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD001936.
- [4] Passalacqua G, Durham SR, in cooperation with the global allergy and asthma European network (GA2LEN). Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:881-91.
- [5] Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen Immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD001186.
- [6] Recommandations de la SPLF sur asthme et allergie. *Rev Mal Respir* 2007;24:221-32.
- [7] Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558-62.
- [8] Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558-62.
- [9] Frew AJ. Sublingual immunotherapy. *N Engl J Med* 2008;358:2259-64.
- [10] Townley RG. Is sublingual immunotherapy "ready for prime time"? *Chest* 2008;133:589-90.
- [11] Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, et al. *Chest* 2008;133:599-609.
- [12] Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1344-50.
- [13] Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD002893.
- [14] Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Attallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane collaboration method. *Allergy* 2006;61:1162-72.
- [15] Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagana M, Tella R, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1073-9.
- [16] Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Eng MScC, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: A randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:802-9.
- [17] Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(2):434-40.

- [18] Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jäger S, Montagut A, et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1338-45.
- [19] Gidaro GB, Marcucci F, Sensi L, Incorvaia C, Frati F, Ciprandi G. The safety of sublingual-swallow immunotherapy: an analysis of published studies. *Clin Exp Allergy* 2005;35(5):565-71.
- [20] Valenta R. The future of antigen specific immunotherapy of allergy. *Nat Rev Immunol* 2002;2:446.
- [21] Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber T, Overtvelt L. Immune mechanisms of allergens specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61:151-65.
- [22] Didier A. Future developments in sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61(Suppl 81):29-31.
- [23] Razafindratsita A, Saint-Lu N, Mascarell L, Berjont N, Bardon T, Betbeder D, et al. Improvement of sublingual immunotherapy efficacy with a mucoadhesive allergen formulation. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:278-85.
- [24] Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien O, Noble W, et al. Long term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *New Engl J Med* 1999;341:468-75.
- [25] Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006;61(2):198-201.
- [26] Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L, et al. Long lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a ten year prospective study. *Clin exp Allergy* 2003;33:206-10.
- [27] Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Randomized controlled open study of SLIT for respiratory allergy in real life: clinical efficacy and more. *Allergy* 2004;59:1205-10.
- [28] Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1392-7.
- [29] Grembale R, Camporata L, Naty S, Tranfa CM, Djukanovic R, Marsicos A. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitis individuals with bronchial hyperresponsiveness. *AM J Respir Crit Care Med* 2000;162:2048-52.
- [30] Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006;61:855-9.
- [31] Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:851-7.