

Efficacité de l'immunothérapie dans l'asthme : comparaison des voies sous-cutanée et sublinguale[☆]

Efficacy of immunotherapy in asthma: Comparison of subcutaneous and sublingual therapy

C. Pilette

Service de pneumologie, cliniques universitaires Saint-Luc, université catholique de Louvain (UCL), 10, avenue Hippocrate, 1200 Bruxelles, Belgique

Disponible sur Internet le 20 mars 2009

Résumé

L'immunothérapie (IT) spécifique représente un traitement efficace de l'asthme et la rhinite allergique. Sept études ont directement comparé la voie sublinguale (SLIT) à la voie conventionnelle sous-cutanée (SCIT). L'efficacité sur les symptômes et le traitement médicamenteux de l'asthme et de la rhinite n'est pas significativement différente, même si une tendance à un effet plus marqué de la SCIT est souvent notée. La comparaison des méta-analyses dans la SCIT et de celles dans la SLIT retrouve cette tendance, même si l'effet de la SLIT semble se renforcer avec sa durée. Des effets bénéfiques sur la fonction respiratoire et l'hyperréactivité bronchique (HRB) ont également été observés dans certaines études de SCIT et de SLIT. Le bénéfice à long terme observé après deux à trois ans de SCIT doit être confirmé dans la SLIT, les deux modalités semblant influencer l'évolution naturelle de ces patients vers la polysensibilisation et (dans la pollinose allergique) l'extension des symptômes aux bronches. La différence la plus marquée entre SCIT et SLIT concerne le risque de réaction allergique grave au vaccin, apanage de la SCIT diminuant son rapport bénéfice/risque dans l'asthme chronique. En attendant les données d'autres études comparatives, le choix entre voie SCIT ou SLIT devrait reposer sur une évaluation de la balance efficacité/risque, prenant en compte les effets documentés de ces formes thérapeutiques et le phénotype du patient.
© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Immunothérapie ; Asthme ; Rhinite ; Allergie ; Allergène

Abstract

Allergen-specific immunotherapy (IT) represents an effective treatment in allergic asthma and rhinitis. Seven studies have directly compared the sublingual route (SLIT) to conventional, subcutaneous IT (SCIT). The efficacy of SCIT versus SLIT on asthma and rhinitis symptom and medication scores was not significantly different, although a tendency for greater benefit with SCIT was often reported. Comparison of SCIT and SLIT meta-analyses confirmed this trend, except that the effect of SLIT seemed to increase over time. Improved lung function and bronchial reactivity threshold were observed in some but not all studies of SCIT and SLIT. The long term benefit documented for two to three years of SCIT needs to be confirmed for SLIT, assuming that both treatments probably affect the natural course of these patients toward polysensitization and (in pollen allergy) the development of asthma. The most striking difference between SCIT and SLIT is the risk of a severe allergic reaction to the vaccine, which is limited to SCIT, limiting its benefit/risk ratio in chronic asthma. Before additional comparative data are available, the choice of SCIT versus SLIT should rely on the assessment of the balance of efficacy over risk, taking into account the documented effects of these treatments and the patient's phenotype.
© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Allergy; Immunotherapy; Subcutaneous; Sublingual; Asthma; Rhinitis

1. Introduction

L'immunothérapie (IT) a fait ses preuves dans les maladies allergiques, en particulier dans l'allergie aux venins d'hymé-

noptères et dans la rhinite et l'asthme allergique. Plus d'un siècle (Noon en 1911) après son utilisation pour traiter la rhinite et l'asthme allergique, différents aspects restent débattus ; d'une part, l'IT dans l'asthme chronique (par contraste avec l'asthme purement saisonnier dans l'allergie aux pollens), probablement en raison des multiples facettes de cette affection ; d'autre part, plusieurs voies d'administration sont

[☆] Conférence donnée au 4^e Congrès francophone d'Allergologie 2009.

Adresse e-mail : charles.pilette@uclouvain.be.

disponibles. Le but de cet article est une revue comparative de l'efficacité de l'immunothérapie sous-cutanée (SCIT) et sublinguale (SLIT) dans l'asthme.

2. Efficacité clinique

L'IT représente une approche thérapeutique efficace dans l'allergie respiratoire (rhinite et asthme allergique) [1,2]. Il persiste malgré les preuves scientifiques une hétérogénéité dans le recours à cette option thérapeutique dans l'asthme. En raison du risque d'anaphylaxie lié à la SCIT, d'autres voies (muqueuses) ont été développées, en particulier la SLIT dont les données d'efficacité sont plus récentes (Tableau 1).

2.1. Études comparatives dans l'asthme saisonnier

Sept études contrôlées, dont quatre randomisées (Tableau 2), ont comparé les formes sous-cutanée et sublinguale chez des patients avec rhinite allergique avec ou sans asthme. Parmi ces études quatre étaient randomisées, dont deux avec protocole *double dummy*, i.e. chaque groupe recevant les deux formes d'administration (SCIT + placebo SL versus SLIT + placebo SC). Dans l'étude de Quirino et al. [3], 20 patients adultes avec rhinoconjonctivite et asthme allergique saisonnier estival aux graminées ont été traités pendant 12 mois (dose cumulative : 210 BU, SCIT vs 510 BU, SL). L'amélioration des scores symptomatique et médicamenteux était évidente (versus placebo), sans différence significative entre les deux groupes. La réactivité cutanée immédiate (*prick test*) à l'allergène n'était cependant diminuée significativement que dans le groupe SCIT, accompagnée d'une augmentation des anticorps spécifiques de type IgG4. Dans l'étude de Khinchi et al. [4], 58 patients avec pollinose (rhinite et/ou asthme) allergique au bouleau ont été traités pendant deux ans selon le même design d'étude (dose cumulée d'allergène majeur Bet v1 : 51 µg, SCIT versus 11 mg, SLIT) en y ajoutant un bras placebo (placebo SL + placebo SC). Les résultats, limités par un faible comptage pollinique durant la seconde saison, ont montré une réduction des symptômes et du recours aux médicaments durant la première saison, plus marquée dans le groupe SCIT mais de manière non significative potentiellement en rapport avec le faible nombre de patients.

2.2. Études comparatives dans l'asthme allergique aux acariens

En contraste avec les formes saisonnières d'asthme et de rhinoconjonctivite, on dispose de moins de données compara-

Tableau 2
Études RCT comparatives SCIT versus SLIT.

| Auteur | Année | Type d'étude | n patients |
|----------------|-------|-------------------------|------------|
| Piazza I. | 1993 | Ouverte contrôlée | 43 |
| Bernardis P. | 1996 | Ouverte contrôlée | 23 |
| Quirino T. | 1996 | RCT <i>double dummy</i> | 20 |
| Mungan D. | 1999 | RCT simple insu | 36 |
| Khinchi M. | 2004 | RCT <i>double dummy</i> | 58 |
| Herrscher R.F. | 2006 | Rétrospective | 89 |
| Mauro M. | 2007 | RCT | 47 |

tives SCIT versus SLIT dans l'asthme per-annuel associé à une allergie aux acariens. Un effet moins marqué de la SLIT par rapport à la SCIT sur la réactivité cutanée a été observé dans deux études [5,6]. Des données préliminaires ont rapporté chez des enfants allergiques au *Dermatophagoides pteronyssinus* (DPT) une efficacité immunologique (réduction des IgE totales et spécifiques, des éosinophiles sanguins) et clinique (réduction de la réactivité cutanée) similaire, après trois ans de SCIT ou de SLIT [7].

2.3. Comparaison des méta-analyses dans la SCIT et la SLIT

Des méta-analyses ont évalué le bénéfice de SLIT ou SCIT dans l'asthme et la rhinite allergique. Les études analysées étaient difficiles à comparer, étant donné une hétérogénéité des schémas thérapeutiques (Tableau 3). Dans la rhinite, les méta-analyses des études SLIT [8,9] montrent (de manière superposable entre les deux analyses) un effet significatif sur les symptômes et le recours aux médicaments, bien que le bénéfice semble plus modeste qu'en SCIT [10] sur la base des différences moyennes standardisées (Tableau 4). Les doses étaient environ 50 à 100 fois plus élevées et plus variables dans les études de SLIT. Il est à noter que l'efficacité clinique de la SLIT semble se renforcer avec la durée du traitement, la *standardized mean difference* (SMD) passant de $-0,31$ ($-0,50, -0,13$; IC 95 %) pour une IT de six à 12 mois à $-0,70$ ($-1,19, -0,21$) pour une IT de plus de 12 mois [9]. Dans l'asthme, la méta-analyse d'Abramson et al. [11] retrouve également un effet plus marqué sur les symptômes que celle de Calamita et al. [12]. En effet, l'effet de la SLIT n'était pas significatif sur les symptômes, à l'inverse de l'effet sur le recours aux médicaments de secours anti-asthmatiques (ou sur la combinaison des scores symptomatique et médicamenteux) et sur la fonction respiratoire (Tableau 5).

Chez l'enfant, la méta-analyse de Penagos et al. [13] rapporte un effet significatif sur les symptômes (SMD : $-1,14$ [$-2,10, -0,18$]) et sur l'usage médicamenteux ($-1,63$ [$-2,83, -0,44$]) dans l'asthme (considéré seul ou en combinaison avec les manifestations rhinoconjonctivales) et retrouve un renforcement de l'effet lorsque le traitement est prolongé à plus de 18 mois. Une autre méta-analyse récente [14] n'a pas retrouvé de preuve d'effet des différentes formes d'IT dans la rhinoconjonctivite. Une étude randomisée de 111 enfants allergiques aux acariens, avec asthme léger à modéré bien contrôlé par la pharmacothérapie et les mesures d'éviction, a montré que la SLIT n'apportait pas de bénéfice additionnel détectable, à

Tableau 1
Historique de l'immunothérapie sous-cutanée et sublinguale.

| Dates jalons | |
|--------------|---------------------------------------|
| 1911 | Développement de la SCIT |
| 1960 | Premier essai randomisé contrôlé SCIT |
| 1960 | Développement de la SLIT |
| 1980 | Extraits standardisés |
| 1986 | Premier essai randomisé contrôlé SLIT |
| 2004 | Développement comprimés |

Tableau 3
Comparaison globale des études d'efficacité en SCIT et celles en SLIT.

| | SCIT | SLIT |
|-----------------------------|--|--|
| <i>n</i> patients | 20, moy (15–136) | 20, moy acariens, graminées, bétulacées, |
| Allergènes | Acariens, graminées, bouleau, ambroisie, pariétaire (chat, Cladosporium) | ambroisie, pariétaire (chat,) |
| Dose cumulée (ag majeur) | 10–100 µg | Plus variable : 0,5–10 mg |
| Durée | Quelques semaines à 3 (5) ans | Semaines à 3 (5) ans |
| Paramètres | Scores symptômes Scores médicamenteux Fonction respiratoire et HRB TPS (qualité de vie) Immunologie | |
| <i>N</i> études depuis 2000 | 20 | 23 |

Tableau 4
Résumé des méta-analyses dans la rhinite allergique. SMD : *standardized mean difference* (IC 95 %).

| | SCIT | SLIT |
|--------------------------------------|----------------------|----------------------|
| Méta-analyse | Calderon et al. [10] | Radulovic [9] |
| <i>N</i> études (<i>n</i> patients) | 51 (2871) | 39 (2746) |
| Symptômes | –0,73 (–0,97, –0,50) | –0,43 (–0,57, –0,28) |
| Médicaments | –0,57 (–0,82, –0,33) | –0,41 (–0,55, –0,28) |

l'exception d'un paramètre de qualité de vie (sévérité), alors qu'un effet significatif était observé sur la réactivité immunologique (IgG4) et cutanée [15].

2.4. Comparaison des effets sur l'hyperréactivité bronchique (HRB)

Une amélioration significative de l'HRB non spécifique a été observée chez des patients avec rhinite allergique mono-sensibilisés aux acariens, avec une augmentation de 2,88 fois et quatre fois la dose (PD20) de méthacholine après respectivement un an et deux ans de SCIT [16]. Un effet favorable de la SCIT sur l'HRB non spécifique a été retrouvé chez des patients avec asthme établi (allergique au DPT) après un an de SCIT [17], alors que le niveau de tolérance à l'allergène était également accru (environ deux fois) en test de provocation bronchique spécifique ; d'autres [5] n'ont pas retrouvé cet effet dans l'asthme allergique aux acariens. Une amélioration des réponses bronchiques immédiate et tardive, ainsi que de l'HRB non spécifique (méthacholine) a été retrouvée après SCIT au bouleau chez des patients avec rhinonjonctivite et asthme printanier [18]. La SCIT présaisonnaire au bouleau était plus efficace que la corticothérapie endonasale (budésonide 400 µg/j) pour prévenir

l'augmentation de réactivité bronchique à l'adénosine [19]. Globalement, la méta-analyse d'Abramson a montré une amélioration significative de l'HRB par la SCIT, mais pas du VEMS.

À l'inverse, la méta-analyse des études de SLIT [12] rapporte un effet significatif sur la fonction respiratoire de base (VEMS et/ou PEF25-75) alors que les données étaient insuffisantes pour conclure sur la réactivité bronchique. Deux études ont cependant démontré un effet positif de la SLIT aux acariens sur l'HRB non spécifique [20,21], ainsi qu'une étude [22] sur l'HRB saisonnière chez des allergiques à la pariétaire.

3. Effets à long terme et effets préventifs

Une efficacité à long terme a été documentée dans plusieurs études de SCIT, incluant quatre études contrôlées randomisées en double-insu. Ces études montrent qu'après une IT poursuivie pendant trois ans, le bénéfice clinique est encore notable trois à quatre ans après arrêt du traitement [23–25], avec un effet sur la réactivité cutanée persistant jusqu'à huit à 16 ans plus tard [26]. Un maintien prolongé du bénéfice clinique a été suggéré, jusqu'à 12 ans après la fin du traitement [27], bien qu'il semble que l'amplitude du bénéfice s'estompe progressivement.

Il n'y a pas d'étude randomisée à long terme sur la SLIT. L'étude ouverte de Di Rienzo et al. [28] a montré un bénéfice sur la fonction respiratoire (débit de pointe) cinq ans après arrêt d'une SLIT menée pendant quatre à cinq ans chez des enfants avec asthme allergique aux acariens. Une étude rétrospective [29] a montré un effet favorable sur les symptômes asthmatiques jusqu'à sept à huit ans après la fin du traitement, lorsque la SLIT a duré quatre ans, en l'absence d'effet net sur l'HRB à la méthacholine.

Tableau 5
Résumé des méta-analyses dans l'asthme allergique.

| | SCIT | SLIT |
|--------------------------------------|----------------------|----------------------|
| Méta-analyse | Abramson et al. [11] | Calamita et al. [12] |
| <i>N</i> études (<i>n</i> patients) | 75 (3,506) | 25 (1,706) |
| Symptômes asthmatiques | –0,72 (–0,99, –0,33) | –0,38 (–0,79, 0,03) |
| Médications anti-asthmatiques | nd | –0,82 (–1,25, –0,39) |
| Fonction pulmonaire (VEMS %) | Inchangée | Améliorée |
| Réactivité bronchique spécifique | Améliorée | Inchangée |

Nd : *not done*.

Les effets préventifs potentiels de l'IT sont spécifiquement discutés dans une autre revue. En termes de comparaison des voies SC et SL, un effet de la SCIT sur l'apparition de nouvelles sensibilisations, observé dans deux études rétrospectives [22,30], a été confirmé dans une étude prospective d'enfants asthmatiques de moins de six ans monosensibilisés aux acariens ; le nombre d'enfants sensibilisés à d'autres allergènes était significativement inférieur trois ans après SCIT pendant deux ans [31]. Cet effet préventif est retrouvé moins clairement après SLIT : absence de différence entre les deux groupes dans l'étude de Di Rienzo (enfants asthmatiques monosensibilisés au DPT traités par SLIT pendant quatre à cinq ans) [28] ; réduction significative (5,9 % versus 38 %) dans l'étude de Marogna et al. [32] d'adultes avec rhinite et/ou asthme aux acariens.

Enfin, un effet préventif sur l'apparition d'asthme a été suggéré, à partir d'études pédiatriques dans la pollinose allergique de la SCIT [25] et de la SLIT [33], et fait l'objet d'une autre revue.

4. Effets indésirables

Le risque principal de l'IT est l'anaphylaxie, rapportée dans la plupart des séries de SCIT dans une injection sur 1000 [34], impliquant 2–5 % des patients [34,35]. Ces réactions systémiques immédiates (endéans 30 minutes) sont le plus souvent légères (grade 2 : 22 % des injections, versus 8 % dans le groupe placebo) ; les réactions de grade 3 et 4 représentant 7 % (versus 0,6 %) et 0,7 % (versus 0,3 %) des injections [10]. Différents facteurs de risque de ces réactions ont été identifiés (phase initiale d'*up-dosing*, asthme surtout mal contrôlé, changement de flacon, erreur de dose, hypersensibilité majeure), mais de manière inconstante [36]. Par ailleurs, les réactions locales immédiates et tardives sont habituelles en SCIT.

Par contraste, il n'a pas été rapporté jusqu'à présent d'anaphylaxie sévère en SLIT, des réactions anaphylactiques n'ayant été observées qu'avec des antigènes non standardisés [37] ou avec le latex en protocole rush [38]. Les rares effets indésirables sérieux de la SLIT impliquent essentiellement des exacerbations asthmatiques (17 cas dans la série pédiatrique de Cox et al. [39]). Les effets secondaires classiques de la SLIT sont des symptômes immédiats de prurit, avec/sans gonflement de la muqueuse orale.

5. Adhérence et aspects pratiques

L'adhérence (acceptation et persistance) au traitement est souvent un problème dans les affections chroniques, en particulier dans l'IT de l'asthme et la rhinite où le traitement n'a pas d'impact immédiat sur les symptômes. Les approches sous-cutanée et sublinguale diffèrent de manière importante en termes de déterminants de l'adhérence (en rapport avec administration médicale/hospitalière pour la SCIT, par le patient pour la SLIT), bien que peu de données soient publiées. Une étude a montré une adhérence importante à la SLIT [40], retrouvée dans une moindre mesure par Passalacqua et al. [41]

avec plus de 75 % de persistance chez 86 % des patients après six mois de traitement.

6. Mécanismes et perspectives

Les modes d'action de la SCIT et de la SLIT impliquent probablement des mécanismes similaires d'immuno-modulation et d'induction de tolérance (augmentation des lymphocytes T régulateurs), mais en mettant en jeu des acteurs cellulaires (cellules dendritiques et T régulateurs) et moléculaires (cytokines suppressives, e.a. IL-10 et TGF- β) différents au niveau du système immunitaire systémique et muqueux. Cet aspect qui a été surtout intensivement investigué après SCIT, dépasse le cadre de cette publication et a fait l'objet d'excellentes revues récentes de la SLIT [42] et de la SCIT [43].

Des questions persistent au niveau de l'IT dans l'asthme et la rhinite allergique, en particulier en ce qui concerne la comparaison des voies SC et SL ; celles-ci incluent : schéma (e.a. saisonnier vs continu) et dosage optimal de la SLIT ainsi que durée de traitement, confirmation d'efficacité à long terme, sécurité dans les groupes à risque, études comparatives directes, études coût-efficacité, ainsi que critères pour la sélection des patients. De nouvelles formulations (comprimés) ont été développées pour la voie sublinguale. De nouvelles approches sont également en évaluation (e.a. nouveaux adjuvants, peptides/fragments, allergènes recombinants) dont le bénéfice clinique devra être précisé.

7. Conclusion

L'IT allergénique est une option thérapeutique efficace dans des cas sélectionnés de rhinite et/ou d'asthme allergique. L'efficacité clinique à court-moyen terme de l'IT par voie sublinguale dans la rhinite et l'asthme semblent similaire à celle de la voie conventionnelle sous-cutanée, avec cependant des différences potentielles en fonction de(s) l'organe(s) cible(s), la dose, le type d'allergène, et de la durée de traitement. Le bénéfice à plus long terme qui est bien documenté en voie sous-cutanée doit être confirmé en SLIT, ainsi que l'effet préventif sur les nouvelles sensibilisations. Les deux modalités thérapeutiques semblent également infléchir la progression vers l'asthme d'enfants avec rhinoconjonctivite pollinique. Les niveaux de preuve publiés sont repris dans les Tableaux 6 et 7.

Tableau 6
Niveaux de preuve du bénéfice clinique d'un traitement.

| Niveau | Type d'études |
|--------|--|
| Ia | Méta-analyse d'études randomisées témoins (RCT) |
| Ib | RCT unique |
| Ic | Toutes ou aucunes |
| IIa | Méta-analyse d'études de cohorte (pas de random) |
| IIb | Étude de cohorte isolée ou RCT de faible qualité |
| IIc | Études écologiques |
| IIIa | Méta-analyse d'études cas-contrôles (descriptives) |
| IIIb | Étude cas-témoins isolée |
| IV | Cas rapportés |
| V | Avis d'experts |

Tableau 7

Niveaux de preuve du bénéfice clinique de l'immunothérapie (SCIT vs SLIT) dans l'asthme. Adapté d'après Passalacqua et Durham [2].

| | SCIT | SLIT |
|----------------------------------|---------|----------|
| Efficacité clinique ^a | Ia [11] | Ia [12] |
| Effets à long terme ^b | Ib | Ila [28] |
| Effets préventifs | | |
| Nouvelles sensibilisations | Ib [31] | Ila [32] |
| Asthme ^c | Ib [25] | Ib [33] |

^a Absence de méta-analyse de la SCIT chez l'enfant.

^b Données ne se rapportant pas spécifiquement à l'asthme.

^c Données dans l'asthme saisonnier ; discuté dans une autre revue.

Si la comparaison des voies sublinguale et sous-cutanée en terme d'efficacité sur les manifestations allergiques et leur progression s'avère difficile et indique un besoin de nouvelles études comparatives appropriées, le risque et l'aspect pratique de ces traitements diffèrent clairement à l'avantage de la voie sublinguale.

En conclusion, la SCIT représente un traitement efficace dans l'asthme et la rhinite allergique et promeut un bénéfice à long terme. Son rapport bénéfice/risque diminue cependant dans l'asthme chronique/persistant et le risque d'anaphylaxie restreint son utilisation à un personnel soignant entraîné. La SLIT est également efficace dans l'asthme et la rhinite allergique, avec un profil de sécurité favorable et approprié pour l'administration à domicile.

Références

- 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.
- Passalacqua G, Durham SR. Global Allergy and Asthma European Network. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:881–91.
- Quirino T, Iemoli E, Siciliani E, Parmiani S, Milazzo F. Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind (double dummy) study. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1253–61.
- Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, André C, Hansen AB, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004;59:45–53.
- Mungan D, Misirligil Z, Gürbüz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma: a placebo controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:485–90.
- Loureiro G, Tavares B, Chieira C, Pereira C Effect of Dermatophagoides specific immunotherapy on cutaneous reactivity. *EAACI* 2007. (abstract 729).
- Aberle et al. Sublingual versus subcutaneous hyposensitization in children allergic to house dust mites. *EAACI* (abstract 661).
- Wilson DR, Torres LL, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003; CD002893.
- Radulovic S, Calderon M, Wilson S, Durham S. Sunlingual immunotherapy for allergic rhinitis: An updated cochrane systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2007;62:263.
- 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.
- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001186.
- Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006;61:1162–72.
- Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, 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.
- Röder E, Berger MY, de Groot H, van Wijk RG. Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:197–207.
- Pham-Thi N, Scheinmann P, Fadel R, Combebias A, Andre C. Assessment of sublingual immunotherapy efficacy in children with house dust mite-induced allergic asthma optimally controlled by pharmacologic treatment and mite-avoidance measures. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:47–57.
- Grembiale RD, Camporota L, Naty S, Tranfa CM, Djukanovic R, Marsico SA. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2048–52.
- Ameal A, Vega-Chicote JM, Fernández S, Miranda A, Carmona MJ, Rondón MC, et al. Double-blind and placebo-controlled study to assess efficacy and safety of a modified allergen extract of Dermatophagoides pteronyssinus in allergic asthma. *Allergy* 2005;60:1178–83.
- Arvidsson MB, Löwhagen O, Rak S. Allergen specific immunotherapy attenuates early and late phase reactions in lower airways of birch pollen asthmatic patients: a double blind placebo-controlled study. *Allergy* 2004;59:74–80.
- Rak S, Heinrich C, Jacobsen L, Scheynius A, Venge P. A double-blinded, comparative study of the effects of short pre-season specific immunotherapy and topical steroids in patients with allergic rhinoconjunctivitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:921–8.
- Bousquet J, Scheinmann P, Guinépain MT, Perrin-Fayolle M, Sauvaget J, Tonnel AB, et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 1999;54:249–60.
- Bahçeciler NN, İşik U, Barlan IB, Başaran MM. Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:49–55.
- 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.
- Ariano R, Kroon AM, Augeri G, Canonica GW, Passalacqua G. Long-term treatment with allergoid immunotherapy with Parietaria. Clinical and immunologic effects in a randomized, controlled trial. *Allergy* 1999;54:313–9.
- Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468–75.
- Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al. PAT Investigator Group. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006;61:855–9.
- Limb SL, Brown KC, Wood RA, Eggleston PA, Hamilton RG, Adkinson Jr NF. Long-term immunologic effects of broad-spectrum aeroallergen immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;140:245–51.
- Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of pre-seasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006;61:198–201.
- 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 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003;33:206–10.
- Marogna M, Bruno M, Massolo A, Falagiani P. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy for house dust mites in allergic rhinitis with bronchial hyperreactivity: A long-term (13-year) retrospective study in real life. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;142:70–8.
- Purello cea,2001.

- [31] Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daurés JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:450–3.
- [32] Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy* 2004;59:1205–10.
- [33] 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.
- [34] Moreno C, Cuesta-Herranz J, Fernández-Távora L, Alvarez-Cuesta E. Immunotherapy Committee, Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Immunotherapy safety: a prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2004;34:527–31.
- [35] Nettis E, Giordano D, Pannofino A, Ferrannini A, Tursi A. Safety of inhalant allergen immunotherapy with mass units-standardized extracts. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1745–9.
- [36] Rak 2008.
- [37] Dunsky EH, Goldstein MF, Dvorin DJ, Belecanech GA. Anaphylaxis to sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61:1235.
- [38] Antico A, Pagani M, Crema A. Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61:1236–7.
- [39] Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006 May;117:1021–35.
- [40] Lombardi C, Gani F, Landi M, Falagiani P, Bruno M, Canonica GW, et al. Quantitative assessment of the adherence to sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1219–20.
- [41] Passalacqua G, Musarra A, Pecora S, Amoroso S, Antonicelli L, Cadario G, et al. Quantitative assessment of the compliance with once-daily sublingual immunotherapy in children (EASY project: evaluation of a novel SLIT formulation during a year). *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:58–62.
- [42] Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;26:283–306.
- [43] Till SJ, Durham SR. Immunologic responses to subcutaneous allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;21:59–70.