

## L'immunothérapie spécifique dans la rhinite allergique et l'asthme : quand et comment l'instituer puis l'arrêter ?

M. Ndiaye, J. Bousquet, H. Dhivert-Donnadieu, P. Godard, P. Demoly\*

*Service des maladies respiratoires, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, 371, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France*

### Résumé

L'immunothérapie spécifique est efficace dans la rhinite allergique et l'asthme stable du fait de son action thérapeutique (réduction significative des symptômes) et préventive (modification de l'évolution naturelle de la maladie). Cette efficacité est cependant tributaire du respect strict des règles de prescription et d'administration, de la qualité du vaccin allergénique et de l'attitude du malade qui seules permettent un rapport bénéfices/risques satisfaisant. La réponse aux questions quand débiter et quand arrêter répond à divers critères qui seront discutés dans ce texte. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

**immunothérapie spécifique / rhinite allergique / asthme**

### Summary – Specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma: when and how to start and stop it?

*Specific immunotherapy is effective for the treatment of allergic rhinitis and stable asthma. It reduces symptom scores and drug needs and has a preventive effect by altering the natural history of the allergic disease as long as strict rules of prescription are followed and allergen vaccines are of high quality. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS*

**specific immunotherapy / allergic rhinitis / asthma**

L'immunothérapie spécifique consiste à administrer de façon discontinue des doses croissantes d'un vaccin allergénique à un patient allergique dans le but de diminuer les symptômes et les besoins médicamenteux nécessaires au contrôle de la maladie lors des expositions allergéniques ultérieures [1]. Son importance dans l'arsenal thérapeutique anti-allergique a amené l'Organisation mondiale de la santé [1] à proposer le terme de « vaccination thérapeutique ».

De récents travaux ont davantage élucidé les mécanismes de l'allergie et permis une meilleure compréhension du rôle de l'immunothérapie spécifique. En effet, elle modifierait l'équilibre Th1–Th2 par une anergie vraie ou une commutation des lymphocytes Th2 vers les Th1 ou Th0 en augmentant la libération de l'IL-10 et en diminuant la libération des cytokines, le nombre et l'activité des cellules inflammatoires au niveau des organes cibles comme les bronches et le nez [2-5].

Il existe une corrélation étroite entre asthme et rhinite. Plus de 70 % des asthmatiques présentent une rhinite et 20 à 30 % de ceux qui souffrent de rhinite ont ou auront un asthme [6]. L'immunothérapie spé

\*Correspondance et tirés à part.  
Adresse e-mail : demoly@montp.inserm.fr (P. Demoly).

cifique utilisant des vaccins standardisés à fortes doses est cliniquement efficace sur la rhinite allergique saisonnière ou perannuelle et l'asthme [7]. Mais efficacité clinique ne signifie pas toujours indication clinique.

L'immunothérapie spécifique peut entraîner des réactions systémiques de type bronchospasme et choc anaphylactique, mais ce risque d'anaphylaxie est faible chez les patients souffrant de rhinite ou d'asthme [8]. Le respect des contre-indications et les précautions lors de l'administration constituent des moyens efficaces de prévention des crises d'asthme.

Ces différentes considérations amènent à situer la place de l'immunothérapie spécifique dans le traitement de la rhinite allergique et de l'asthme, à savoir quand doit-on la proposer et au bout de combien de temps l'arrêter.

### LES VACCINS ALLERGÉNIQUES

Les principaux vaccins utilisés dans la pharmacopée européenne sont chimiquement modifiés ou non et bientôt recombinants [9]. Les vaccins produits par génie génétique ou recombinants seront mieux tolérés mais semblent moins immunogéniques et il convient d'ajouter des adjuvants pour augmenter la réponse immune spécifique [10]. Ces adjuvants sont pour la plupart toxiques et de nouveaux, comme les parois des bactéries Gram positives utilisées avec l'allergène majeur du bouleau (Bet et v1) et les sous-unités de toxine cholérique, sont actuellement testés [11, 12]. L'efficacité d'un vaccin allergénique est tributaire de sa bonne qualité, à savoir sa standardisation et la parfaite connaissance de sa puissance et durée de conservation [13]. Les préparations allergéniques doivent obligatoirement intégrer les paramètres de qualité, à savoir les unités internationale, biologique, bioallergénique, thérapeutique et l'indice de réactivité.

Il existe deux principales voies d'administration des vaccins allergéniques.

La voie injectable sous-cutanée avec la possibilité de survenue des réactions systémiques [14-16]. Pour les prévenir, l'Organisation mondiale de la santé a défini une dose optimale qui est celle capable d'induire un effet clinique approprié chez la majorité des patients sans entraîner des effets secondaires. Elle se situe entre 5 et 20 µg pour la plupart des allergènes majeurs [1]. La survenue de réactions en cours de traitement nécessite le maintien de la plus

faible dose et l'évaluation du ratio risque/bénéfice avant toute poursuite.

La voie locale comprend les voies nasale et sublinguale. Son efficacité exige l'utilisation de fortes doses qui sont 50 à 500 fois supérieures à celles de la voie injectable [17]. La survenue d'effets secondaires chez des enfants asthmatiques allergiques aux acariens est rapportée dans certaines études et non confirmée par d'autres [18, 19]. Un prurit pharyngé et parfois quelques douleurs abdominales mineures sont rapportées.

### QUAND INSTITUER UNE IMMUNOTHÉRAPIE

L'institution d'une immunothérapie spécifique chez des patients souffrant de rhinite allergique ou d'asthme dépend du strict respect des règles suivantes :

- poser le diagnostic de l'asthme et de la rhinite (ainsi, chez le rhinitique, l'instauration d'une immunothérapie spécifique permet de prévenir la survenue d'un asthme) [1] ;
- apprécier le degré de sévérité par l'utilisation de paramètres objectifs que sont la qualité de vie, le retentissement sur les activités scolaires et professionnelles, la mesure et le monitoring de la fonction respiratoire ;
- démontrer que l'origine est allergique et IgE médiée par l'anamnèse, les tests cutanés et si besoin le dosage des IgE spécifiques ;
- avoir la preuve que l'allergène est unique (monosensibilisation) ou majeur chez des patients polysensibilisés ;
- déterminer la relation de cause à effet entre les symptômes et l'allergie par l'utilisation judicieuse des périodes d'exposition, voire de l'utilisation de tests de provocation beaucoup plus exceptionnelles ;
- caractériser les autres agents pouvant être responsables des mêmes symptômes ;
- évaluer l'attitude du patient, ses motivations en général et sa préférence à vouloir traiter les symptômes ou s'attaquer à la physiopathologie de la maladie en particulier ;
- apprécier la qualité du vaccin par la standardisation et la connaissance de sa puissance et durée de conservation ;
- évaluer le coût et le ratio risque/bénéfice de l'immunothérapie ;

- évaluer l'effet de l'éviction allergénique dans les situations où celle-ci est réalisable ;
- rechercher les principales contre-indications à savoir les maladies immunopathologiques ou immunodéficientes, le cancer, les désordres psychologiques sévères, l'utilisation de bêtabloquant, les maladies cardiovasculaires, la faible compliance au traitement, l'asthme sévère non contrôlé, l'enfant âgé de moins de cinq ans et la grossesse. Cependant une grossesse survenant en cours de traitement immunothérapeutique ne constitue pas une contre-indication ;
- informer le patient des différentes voies d'administration existantes, de la durée et des effets secondaires mais également des autres alternatives thérapeutiques existantes.

### EFFICACITÉ DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

Elle s'explique par une double action sur la maladie allergique :

- une action thérapeutique par une réduction des symptômes et des besoins médicamenteux et une amélioration de la qualité de vie des patients [19-23] ;
- une action préventive par une réduction de la sévérité de la maladie, de l'hyperréactivité bronchique et des sensibilisations allergiques ultérieures par une modification de l'évolution naturelle de la maladie allergique [24-28].

#### Dans la rhinite allergique

La revue bibliographique effectuée sur le Medline de 1980 à 1997 par Malling [29] montre l'efficacité de l'immunothérapie spécifique sur la rhinite allergique due aux acariens de la poussière de maison, aux moisissures du genre *Alternaria*, aux pollens de graminées, d'ambroisie, de pariétaire, de cyprès, de cèdre des montagnes et de mélange de pollens de graminées. La nôtre, effectuée entre 1998 et 2001 selon la même méthodologie, confirme cette efficacité sur la rhinite allergique due aux pollens de graminées [30-35], de bouleau et des bétulacées [36, 37], de pariétaire [38-41] aux acariens de la poussière de maison [42, 43] et aux moisissures du genre *Alternaria* [44, 45]. Cependant l'immunothérapie spécifique est inefficace et non recommandée sur la rhinite allergique due à *Candida albicans*, aux vaccins bactériens et aux autres allergènes à épitopes mal définis [1].

Des études en double insu contre placebo ont montré que l'institution précoce d'une immunothérapie spécifique chez des patients atteints de rhinite ou rhinoconjonctivite allergique empêche le développement ultérieur d'un asthme [25, 46-48].

La revue bibliographique axée sur les réactions secondaires de l'immunothérapie spécifique par voie sous-cutanée dans la rhinite allergique montre une prévalence moyenne de survenue de 14 %. Des réactions systémiques à type d'asthme, d'urticaire et de troubles gastro-intestinaux sont rapportées dans deux études [49, 50]. Ces réactions sont le plus souvent dues au non-respect des règles de prescription de l'immunothérapie ou à la mauvaise administration du vaccin allergénique [51].

#### Dans l'asthme

Onze études en double insu contre placebo rapportées entre 1980 et 1997 soulignent l'efficacité de l'immunothérapie spécifique sur des asthmes légers à modérés dus aux pollens de graminées, au chat, aux moisissures du genre *Cladosporium* et aux acariens [29]. De 1998 à 2001, de nombreuses publications ont fait état de l'efficacité de l'immunothérapie sur l'asthme stable et contrôlé [52-57]. Cette efficacité est également documentée sur des asthmes légers ou modérés dus aux pollens de graminées [58-62], aux acariens de la poussière de maison [63-71], aux moisissures du genre *Cladosporium* [72, 73] et au chat [74, 75].

Des effets secondaires modérés sont rapportés dans trois études [17, 37, 53] mais des réactions sévères à type d'asthme aigu ou d'anaphylaxie n'ont pas été retrouvées dans notre revue bibliographique.

### QUAND ARRÊTER L'IMMUNOTHÉRAPIE

De nombreuses publications rapportent une durée d'administration discontinuée de l'immunothérapie spécifique de trois ans [4, 14, 47, 76-81]. Gabrielson et al. [82] notent une diminution des cellules produisant les cytokines Th2 au cours de la première année d'immunothérapie, Grembiale et al. [83] une augmentation quatre fois plus importante de la dose de métacholine nécessaire à la diminution de la PD20 après deux années et chez certains patients une disparition de l'hyperréactivité bronchique au bout de trois années d'immunothérapie.

L'efficacité à long terme de cette immunothérapie est démontrée dans deux études. Durham et al. [78] constatent une prolongation de la rémission clinique et une persistance de l'altération de la réactivité immunologique au cours des années qui suivent l'arrêt de l'immunothérapie et Pajno et al. [65] une persistance de la diminution des épisodes d'asthme et de la consommation de médicaments par rapport au traitement placebo.

## RECOMMANDATIONS

L'immunothérapie spécifique est donc indiquée chez le rhinite allergique, sévère, dont les symptômes résistent au traitement médicamenteux et à l'éviction ou lorsque celle-ci est impossible, le plus précocement possible ou alors lorsque le traitement pharmacologique est mal supporté ou refusé. Elle est aussi indiquée en cas d'asthme allergique stable, léger à modéré. Pour minimiser ses effets secondaires, elle doit être initialement prescrite par des allergologues et administrée par des médecins maîtrisant la technique d'administration et la surveillance. Dans le cas de l'immunothérapie sublinguale, autoadministrée, le médecin doit parfaitement éduquer son patient. Il est essentiel au moment de l'administration que les patients soient asymptomatiques et surtout veiller à ce que le VEMS soit supérieur à 70 % de la valeur théorique chez les asthmatiques. L'immunothérapie précocement instituée doit permettre de réduire le risque d'effets secondaires et d'empêcher le développement ultérieur d'une maladie sévère. La voie injectable sous-cutanée doit être réservée aux rhinites allergiques sévères et prolongées et la voie locale pour les patients qui refusent les injections ou qui présentent des effets secondaires systémiques.

## CONCLUSION

L'immunothérapie spécifique est efficace dans la rhinite allergique et l'asthme stable, contrôlé. Elle constitue le seul traitement étiologique disponible. Cette efficacité dépend cependant du strict respect des règles de prescription et du mode d'administration qui doit être discontinu et durer trois années.

L'avènement des vaccins allergiques recombinants associés à des adjuvants non toxiques pour augmenter la réponse immune spécifique, permettront la réduction significative voire l'absence des effets secondaires.

## RÉFÉRENCES

- 1 Bousquet J, Lockey R, Malling H. WHO position paper. Allergen immunotherapy : therapeutic vaccine for allergic diseases. *Allergy* 1998 ; 53 : S4-42.
- 2 Akdis CA, Blaser K. IL-10 induced anergy in peripheral T cell and reactivation by micro environmental cytokines : two key steps in specific immunotherapy. *Faseb J* 1999 ; 13 : 603-9.
- 3 Hedlin G, Silber G, Naclerio R, Proud D, Lama AM, Eggleston P. Comparison of the in vivo and in vitro response to ragweed immunotherapy in children and adults with ragweed induced rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1990 ; 20 : 491-500.
- 4 Bousquet J, Becker WM, Hejjaoui A, Cour P, Chanal I, Lebel B. Differences in clinical and immunologic reactivity of patients allergic to grass pollens and to multiple-pollen species. II. Efficacy of a double-blind, placebo controlled, specific immunotherapy with standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1991 ; 88 : 43-53.
- 5 Kakinoki Y, Ohashi Y, Nakai Y, Tanaka A, Washio Y. Pollen immunotherapy inhibits T helper 1 and 2 cell responses, but suppression of T helper 2 cell response in a more important mechanism related to the clinical efficacy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000 ; 126 : 63-70.
- 6 Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis : An independent risk factor for asthma in non atopic subjects. Results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 104 : 301-4.
- 7 The current status of allergen immunotherapy (hyposensitization). Report of a WHO/IUIS working group. *Allergy* 1989 ; 44 : 369-79.
- 8 Bousquet J, Michel FB. Safety considerations in assessing the role of immunotherapy in allergic disorders. *Drug Saf* 1994 ; 10 : 5-17.
- 9 Allergen products (Producta allergenica) : *European Pharmacopoeia* ; 1997. p. 1063-8.
- 10 Vogel R. Adjuvants in perspective. *Dev Biol Stand* 1998 ; 92 : 241-8.
- 11 Jahn-Schmid B, Graninger M, Glozik M, Kupcy S, Ebner C, Unger FM, et al. Immunoreactivity of allergen (Bet V1) conjugated to crystalline bacterial cell surface layers (S. layers). *Immunotherapy* 1996 ; 2 : 103-13.
- 12 Agren LC, Ekman L, Lowenadler B, Lycke NY. Genetically engineered non-toxic vaccine adjuvant that combines B cell targeting with immunomodulation by cholera toxin A1 subunit. *J Immunol* 1997 ; 158 : 3936-46.
- 13 Dreborg S, Frew A. Allergen standardization and skin tests. EAACI position paper. *Allergy* 1993 ; 48 Suppl. 14.
- 14 Hirsch SR, Kalbfleisch JH, Golbert TM, Josephson BM, Mc-Connell LH, Scanlon R, et al. Rinkel injection therapy : a multicenter controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1981 ; 68 : 133-55.
- 15 Van-Metre TE, Adkinson N, Amodio FJ, Lichtenstein LM, Mardiney MR, Norman PS, et al. A comparative study of the effectiveness of the rinkel method and the current standard method of immunotherapy for ragweed pollen hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 1980 ; 66 : 500-13.
- 16 Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987 ; 79 : 660-77.
- 17 Mangan D, Misirligil Z, Gurluz 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.
- 18 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.
- 19 Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sub lingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust-mite. A double blind study. *Allergol Immunopathol Madr* 1990 ; 18 : 277-84.
  - 20 Olivieri M, Mohaddes-Zadeh MR, Talamini G, Lampronti G, Lo-Cascio V. Local nasal immunotherapy and bronchial hyper-reactivity in seasonal allergic rhinitis : an observational pilot study. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2000 ; 10 : 300-4.
  - 21 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.
  - 22 Velking MC, Trevino RJ. The treatment of allergic rhinitis with immunotherapy : a review of 1,000 cases. *Ear Nose Throat J* 2001 ; 80 : 542-3.
  - 23 Yilmaz M, Bingol G, Altintas D, Kendirli SG. Effect of SIT on quality of life. *Allergy* 2000 ; 55 : 302.
  - 24 Boquete M, Carballada F, Exposito F, Gonzales A. Preventive immunotherapy. *Allergol Immunopathol* 2000 ; 28 : 89-93.
  - 25 Jacobpsen L. Preventive aspects of immunotherapy : preventive for children at risk of developing asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001 ; 87 : S43-S6.
  - 26 Purello-D' Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Preventive of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001 ; 31 : 1295-302.
  - 27 Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabitol L, Parmiani S. Preventive of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-years follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001 ; 31 : 1392-7.
  - 28 Yang X. Does allergen immunotherapy alter the natural course of allergic disorders ? *Drugs* 2001 ; 61 : 365-74.
  - 29 Malling HJ. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 1998 ; 53 : 461-72.
  - 30 Bertoni M, Cosmi F, Bianchi I, Di Berardino L. Clinical efficacy and tolerability of a steady dosage schedule of local nasal immunotherapy. Results of perseasonal treatment in grass pollens rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999 ; 82 : 47-51.
  - 31 Walker SM, Pajno GB, Lima MT, Wilson DR, Durham SR. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma : a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 107 : 87-93.
  - 32 Leynadier F, Banoun L, Dallois B, Terrier P, Epstein M, Guinépain MT, et al. Immunotherapy with a calcium phosphate-adsorbed five-grass-pollen extract in seasonal rhinoconjunctivitis : a double-blind, placebo controlled study. *Clin. Esp Allergy* 2001 ; 31 : 988-96.
  - 33 Marcucci F, Sensi L, Frati F, Senna GE, Cananica GW, Parmiani S, et al. Sublingual tryptase and ECP in children treated with grass pollen sublingual immunotherapy (SLIT) : safety and immunologic implications. *Allergy* 2001 ; 56 : 1091-5.
  - 34 Caffarella C, Sensi LG, Marcucci F, Cavagni G. Preseasonal local allergoid immunotherapy to grass pollen in children : a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Allergy* 2000 ; 55 : 1142-7.
  - 35 Longo G, Barbi E. Clinical efficacy of grass pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 2000 ; 6 : 58-9.
  - 36 Wiedermann U, Herz U, Baier K, Vrtola S, Neuhaus-Steinmetz U, Bohle B, et al. Intranasal treatment with a recombinant hypoallergenic derivative of the major birch pollen allergen Bet V1 prevents allergic sensitization and airway inflammation in mice. *Int Arch Allergy Immunol* 2001 ; 126 : 68-77.
  - 37 Horak F, Stubner P, Berger UE, Marks B, Toth J, Jager S. Immunotherapy with sublingual birch pollen extract : a short-term double-blind placebo study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998 ; 8 : 165-71.
  - 38 La-Rosa M, Rannon C, Andri C, Carat F, Tosca MA, Canonica GW. Double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual-swallow immunotherapy with standardized *Parietaria judaica* extract in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 104 : 425-32.
  - 39 Passalacqua G, Albano M, Riccio A, Fregonese I, Puccinelli P, Canonica GW. Clinical and immunologic effects of a rush sublingual immunotherapy to *Parietaria* species : a double blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 104 : 964-8.
  - 40 Purello-d' Ambrosio F, Gangemi S, Isola S, La Motta N, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Sublingual immunotherapy : a double blind, placebo-controlled trial *Parietaria* extract standardized in mass units in patients with rhinoconjunctivitis, asthma, or both. *Allergy* 1999 ; 54 : 968-73.
  - 41 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.
  - 42 Guez S, Vatrinet C, Fadel R, André C. House-dust-mite sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in perennial rhinitis : a double-blind placebo-controlled study. *Allergy* 2000 ; 55 : 369-75.
  - 43 Ishiik K, Asakura K, Kataura A. Effects of immunotherapy on cytokine production from peripheral blood mononuclear cells in patients with house dust mite allergic rhinitis. *Arerugi* 1999 ; 48 : 480-5.
  - 44 Tabar AI, Lizaso MT, Garcia BE, Echechipia S, Olaguibel JM, Rodriguez A. Tolerance of immunotherapy with a standardized extract of *Alternaria tenuis* in patients with rhinitis and bronchial asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2000 ; 10 : 327-33.
  - 45 Malry RL, Malry CS. Allergic fungal rhinosinusitis : experience with immunotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998 ; 124 : 1178.
  - 46 Johnstone DE. Immunotherapy in children : past, present and future (Part I). *Ann Allergy* 1981 ; 46 : 1-7.
  - 47 Jacobsen L. The benefit of specific allergy treatment. In : Basomba A, Sastre J, Eds. Proceedings of the XVIth European Congress of Allergology and Clinical Immunology. Bologna, Italy : Monduzzi ; 1995. p. 745-50.
  - 48 Jacobsen L, Dreborg S, Moller C, Valovirta E, Wahn U, Niggemann B, et al. Immunotherapy as a preventive treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 97 : 232.
  - 49 Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, Riccio A, Pronzato C, Mela G, et al. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite induced rhinoconjunctivitis. *Lancet* 1998 ; 351 : 629-32.
  - 50 Voudras D, Syrigou E, Poramianou P, Carat F, Batard T, André C, et al. Double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized olive pollen extract in pediatric patients with allergic rhinoconjunctivitis and mild asthma due to olive pollen sensitization. *Allergy* 1998 ; 53 : 662-72.
  - 51 Clements CJ, Aguado MT, Jodar L. Technologies to improve immunisation safety. *Drug Saf* 2001 ; 24 : 1019-26.
  - 52 Bousquet J. Pro : immunotherapy in clinically indicated in the management of allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 2139-40.
  - 53 Rask S, Heinrich C, Jacobsen L, Scheynius A, Venge P. A double-blinded, comparative study of the effects of short pre-season specific immunotherapy and tropical steroids in patients with allergic rhinoconjunctivitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 108 : 921-8.
  - 54 Finegold I. Analyzing meta-analysis of specific immunotherapy in the treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001 ; 87 Suppl. 1 : 28-32.

- 55 Woodruff PG, Fahy JV. Asthma : prevalence, pathogenesis and prospects for novel therapies. *JAMA* 2001 ; 286 : 395-8.
- 56 Frew AJ, Plummeridge MJ. Alternative agents in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 108 : 3-10.
- 57 Anderson HR, Poloniecki JD, Strachan DP, Beasley R, Björkstén B, Asher MI. ISAAC Phase 1 Study Group. Immunization and symptoms of atopic disease in children : results from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Am J Public Health* 2001 ; 91 : 1126-9.
- 58 Lombardi C, Gargioni S, Venturi S, Zoccali P, Canonica GW, Passalacqua G. Controlled study of preseasonal immunotherapy with grass pollen extracts in tablets : effect on bronchial hyper-reactivity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001 ; 11 : 41-5.
- 59 Majori M, Bertacco S, Piccoli ML, Melej R, Pileggi V, Pesci A. Specific immunotherapy downregulates peripheral blood CD4 and CD8 T-lymphocyte activation in grass-pollen sensitive asthma. *Eur Respir J* 1998 ; 11 : 1263-7.
- 60 Clavel R, Bousquet J, Andre C. Clinical efficacy sublingual-swallow immunotherapy : a double-blind, placebo-controlled trial of a standardized five grass pollen extract in rhinitis and asthma. *Allergy* 1998 ; 53 : 493-8.
- 61 Bousquet J, Demoly P, Michel FB. Specific immunotherapy in rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001 ; 87 Suppl. 1 : 38-42.
- 62 Vinuya RZ. Specific allergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Pediatr Ann* 2000 ; 29 : 425-32.
- 63 Nagata M, Tanaka K. An evaluation of the long-term effect of clustered immunotherapy in house-dust-mite-sensitive adult bronchial asthma. *Aerugi* 2001 ; 50 : 435-9.
- 64 Bahceciler NN, Isik U, Barlan IB, Basaran MM. Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis : a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol* 2001 ; 32 : 49-55.
- 65 Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites : a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000 ; 55 : 842-9.
- 66 Cols M, Van Bever HP, Wezyler JJ, Stevens WJ. Long-term effects of specific immunotherapy, administered during childhood, in asthmatic patients allergic to either house-dust mite or to both house-dust mite and grass pollen. *Allergy* 2000 ; 55 : 69-73.
- 67 Nagata M, Tobe K, Yamamoto H, Sakamoto Y, Matsuo H. Clinical significance of allergen specific immunotherapy in adult house-dust-mite-sensitive bronchial asthma : impact on disease severity and medical cost. *Aerugi* 1999 ; 48 : 1316-21.
- 68 Gruber W, Eber E, Mileder P, Modl M, Weinhandl E, Zach MS. Effect of specific immunotherapy with house dust mite extract on the bronchial responsiveness of paediatric asthma patients. *Clin. Esp Allergy* 1999 ; 29 : 176-81.
- 69 Nagata M, Tobe K, Hong-Choo J, Sakamoto Y, Matsuo H. Effect of immunotherapy on the productions of eosinophil adhesion inducing activity from mononuclear cells in house-dust-mite-sensitive bronchial asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1998 ; 117 : S20-3.
- 70 Nagata M, Tanaka K. An evaluation of the long-term effect of clustered immunotherapy in house-dust-mite sensitive adult bronchial asthma. *Aerugi* 2001 ; 50 : 435-9.
- 71 Nagata M. A clinical evaluation of clustered immunotherapy in house-dust-mite-sensitive adult bronchial asthma. *Aerugi* 1998 ; 47 : 426-33.
- 72 Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 ; 2 : CD001186.
- 73 Malling HJ. Allergen specific immune therapy in the treatment of asthma. *Ugeskr Laeger* 2000 ; 162 : 477-9.
- 74 Sanchez-Palacios A, Schamann F, Garcia JA. Sublingual immunotherapy with cat epithelial extract. Personal experience. *Allergol Immunopathol* 2001 ; 29 : 60-5.
- 75 Bahceciler NN, Isik U, Barlan IB, Basaran MM. Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis : a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol* 2001 ; 32 : 49-55.
- 76 Grammer LC, Shaughnessy MA, Suszko IM, Shaughnessy JJ, Patterson R. Persistence of efficacy after a brief course of polymerized ragweed allergen : a controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1984 ; 73 : 484-9.
- 77 Des Roches A, Paradis L, Knani J, Hejjaoui A, Dhivert H, Chanez P, et al. Immunotherapy with standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. V-duration of efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996 ; 51 : 430-3.
- 78 Durham ST, 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.
- 79 Filiaci F, Zambetti G, Romeo R, Ciafalo A, Luce M, Germano F. Non-specific hyperreactivity before and after nasal specific-immunotherapy. *Allergol Immunopathol* 1999 ; 27 : 24-8.
- 80 Des-Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures 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* 1988 ; 82 : 971-7.
- 81 Norman P. Is there a role for immunotherapy in the treatment of asthma ? Yes. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 154 : 1225-8.
- 82 Gabrielsson S, Söderlund A, Paulie S, Van der Pouw K, Troye-Blomberg M, Rak S. Specific immunotherapy prevents increased levels of allergen-specific IL-4 and IL-13 producing cells during pollen season. *Allergy* 2001 ; 56 : 293-300.
- 83 Grembiale RD, Camporata L, Naty S, Tranfa CME, Djukanovic R, Marsico SA. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitis individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 2048-52.