

Désensibilisation aux pollens : présaisonnier ou cosaisonnier ?

Pollen immunotherapy: pre-seasonal or co-seasonal treatment?

P. Rufin

Service de pneumologie et d'allergologie pédiatriques, laboratoire EFR, hôpital Necker-Enfants-malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Disponible sur internet le 06 septembre 2005

Résumé

Deux méthodes de désensibilisation sont proposées pour traiter une allergie pollinique : la voie injectable ou la voie sublinguale. Le traitement est débuté avant la saison pollinique (traitement présaisonnier) et poursuivi pendant la saison pollinique. La voie sublinguale est particulièrement adaptée à l'enfant en raison de l'absence d'injection et de son excellente tolérance. Elle peut être poursuivie sur un mode cosaisonnier, sans réduction des doses.

© 2005 Publié par Elsevier SAS.

Abstract

Pollen immunotherapy can be delivered either by the traditional subcutaneous route (SIT) or by sublingual-swallow immunotherapy (SLIT). Whatever the route of administration, the treatment is administered before the pollen season (pre-seasonal treatment) and during the pollen season (co-seasonal treatment). SLIT is safer and easier to administer than SIT, and this may be of special relevance in children. SLIT tolerance during the maintenance phase is excellent, even during the pollen season.

© 2005 Publié par Elsevier SAS.

Mots clés : Désensibilisation ; Pollens ; Enfant ; Traitement cosaisonnier ; Traitement présaisonnier

Keywords: Pollen allergy; Immunotherapy; Children; Coseasonal; Preseasonal

La désensibilisation ou immunothérapie spécifique (ITS) aux pollens est fondée sur l'administration de doses progressivement croissantes d'extraits de pollens chez un patient sensibilisé à ces pollens afin de réduire les symptômes provoqués lors d'une nouvelle saison pollinique. L'ITS aux pollens est capable de modifier l'histoire naturelle de la maladie allergique en réduisant l'apparition de nouvelles sensibilisations ainsi que le risque d'évolution de la rhinite allergique vers un asthme [1–3].

Par rapport aux autres pneumallergènes, les pollens présentent certaines particularités :

- leur production est saisonnière ;
- pendant la saison pollinique, les quantités de pollens inhalés varient de manière rapide et importante d'un jour à l'autre.

Ces deux caractéristiques expliquent la prudence des médecins et le fait que les désensibilisations par voie injectable étaient pratiquées sur un mode présaisonnier. Li [4] rappelle que le risque de survenue d'une réaction systémique à la suite d'une injection de désensibilisation est plus important lorsque le patient se trouve dans un environnement à forte densité d'allergène.

1. Indications de l'ITS aux pollens

L'ITS est indiquée chez les enfants ayant une sensibilisation IgE dépendante démontrée par les tests cutanés à la condition formelle qu'ils soient cohérents avec la clinique [5]. En cas de pollinose cette cohérence est souvent évidente et le recours aux dosages d'IgE spécifiques est rarement nécessaire.

Selon le consensus ARIA [6], l'ITS est indiquée dans la rhinite intermittente modérée et sévère et dans la rhinite per-

Adresse e-mail : dr.rufin@wanadoo.fr (P. Rufin).

sistante légère, modérée et sévère. Une rhinite est dite persistante si elle dure plus de quatre jours par semaine ou plus de quatre semaines de suite. Ainsi, la majorité des rhinites provoquées par une sensibilisation aux pollens sont considérées comme des rhinites persistantes.

L'indication d'une ITS aux pollens dépend de l'importance de la sensibilité de l'enfant, mais surtout de la durée et de l'intensité de ses symptômes. La symptomatologie pouvant varier d'une année à l'autre en fonction des taux de pollinisation, il semble souhaitable de voir comment évolue la symptomatologie de l'enfant pendant au moins deux saisons polliniques consécutives avant de proposer une ITS. S'il existe des symptômes respiratoires associés, aux signes de rhino-conjonctivite, la décision de mettre en route une ITS sera plus rapide.

Enfin, il faut se rappeler que dans le système éducatif français la majorité des examens et des concours ont lieu lors des périodes de pollinisation, au moment du printemps et du début de l'été. Il est important de tenir compte de cet élément dans la décision d'une ITS aux pollens.

2. Contre-indications de l'ITS aux pollens

Comme pour les autres allergènes, l'ITS est contre-indiquée si la relation de cause à effet entre la sensibilisation allergénique et les symptômes du patient n'est pas prouvée de manière formelle. Cette éventualité est rare en matière de pollinose.

L'ITS injectable est contre-indiquée dans un certain nombre de circonstances [4,7] :

- maladies auto-immunes et déficits immunitaires ;
- affections malignes, psychopathies sévères ;
- traitements par β bloquants, y compris sous forme de collyres et par les IMAO ;
- observance médiocre ;
- asthme sévère, non contrôlé par les traitements médicamenteux ;
- trouble ventilatoire obstructif important, non amélioré par les médicaments.

Les contre-indications sont les mêmes dans l'ITS sublinguale. Mais il faut y ajouter les maladies buccales chroniques : aphtose, lichen érosif, parodontopathies persistantes.

Il existe en outre des contre-indications temporaires :

- fièvre ;
- aggravation des symptômes allergiques (crise d'asthme, accentuation de la rhinite, poussée d'urticaire ou d'eczéma) ;
- vaccin. En cas d'ITS injectable, l'injection ne sera faite que sept jours après le vaccin. En cas d'ITS sublinguale, la prise de l'allergène peut avoir lieu dès le lendemain du vaccin ;
- plaie buccale, chute d'une dent ou extraction dentaire, ou gingivite en cas d'ITS sublinguale.

3. Différents modes d'ITS aux pollens

Deux techniques d'ITS ont prouvé leur efficacité dans l'allergie aux pollens : la voie injectable et la voie sublinguale [8,9]. L'exposition aux pollens étant intermittente, une partie de l'ITS se pratique avant la période de pollinisation (traitement présaisonnier) et une autre partie pendant la saison pollinique (traitement cosaisonnier).

Plusieurs éléments sont à prendre en compte dans le choix du mode d'ITS :

3.1. La date de consultation du patient

À l'opposé d'une sensibilisation aux acariens où il est globalement possible de débiter une désensibilisation à n'importe quelle époque de l'année, la date de début d'une ITS aux pollens va être liée à la période de pollinisation des plantes responsables du symptôme du patient. La progression des doses étant plus lente par voie injectable, il est nécessaire de débiter le traitement de manière plus précoce, dès le début de l'automne pour les pollens d'arbres et vers octobre/novembre pour les pollens de graminées.

3.2. Le mode de vie du patient

Du fait de l'absence d'injection et de son excellente tolérance l'ITS sublinguale semble être une voie de choix pour un enfant allergique aux pollens [10]. Ce mode d'administration ne semble pas poser de problème. Il est seulement difficile pour les plus jeunes de garder les gouttes d'allergène sous la langue pendant deux minutes. Les enfants pensionnaires peuvent avoir des difficultés à conserver l'allergène au frais. Le produit est souvent stocké dans le réfrigérateur de l'infirmier. L'allergène n'est alors pas disponible pour une prise à jeun avant le petit-déjeuner. On peut proposer la prise avant le déjeuner de midi. Dans les cas de familles séparées, il est bon de prévoir un nombre suffisant de flacons pour éviter le risque d'interruption du traitement chez l'un des deux parents.

4. Extraits allergéniques utilisés lors des ITS

La quasi-totalité des extraits allergéniques utilisés lors d'une ITS par voie injectable est adsorbée sur phosphate de calcium ou hydroxyde d'aluminium. Les allergeïdes proposés dans certains pays sont également adsorbés sur hydroxyde d'aluminium. Les extraits aqueux ne sont plus utilisés lors des ITS par voie injectable aux pollens en raison de la fréquence des effets secondaires. Les extraits de pollens utilisés lors d'une ITS sublinguale sont dilués dans un mélange glycéro-salin.

5. La conduite d'une ITS injectable

Quelques règles doivent être respectées pour réduire les risques de survenue d'accident [4,11,12].

5.1. Avant l'injection

5.1.1. Contrôler l'état du patient

Avant l'injection, le médecin interroge les parents et l'enfant sur l'existence d'une réaction lors de la précédente injection ou sur la survenue d'une situation pouvant interférer avec l'ITS (maladie, traitement par β bloquants...). Ces éléments doivent être inscrits sur le carnet de désensibilisation détenu par le patient. En cas d'affection fébrile aiguë, l'injection sera décalée de quelques jours et la dose injectée ne sera pas modifiée. En cas d'interruption comprise entre un et trois mois, il semble préférable de recommencer la désensibilisation à la dose initiale du flacon en cours. En cas d'arrêt plus long, l'ITS doit être reprise au début. Chez un enfant asthmatique, l'auscultation pulmonaire associée éventuellement à une mesure du débit expiratoire de pointe (DEP) sera systématique. L'injection ne doit pas être pratiquée si le DEP est inférieur à 80 % de la meilleure valeur du patient [4,7].

5.1.2. Contrôler le flacon

Avant chaque injection, il faut contrôler l'étiquetage du flacon contenant l'extrait allergénique (allergène, concentration, date limite d'utilisation, nom du patient...). Il faut aussi vérifier la dose à injecter compte tenu des indications portées sur le carnet de désensibilisation, et sur la prescription de l'allergologue.

5.1.3. Contrôler la trousse d'urgence

Le médecin pratiquant l'ITS doit disposer d'une trousse d'urgence contenant des ampoules injectables d'antihistaminiques, de corticoïdes et d'adrénaline, et un β 2 mimétique d'action rapide sous forme d'aérosol.

5.2. Lors de l'injection

Utiliser une seringue de 1 mL à usage unique, type « tuberculine », graduée à 1/100 avec une aiguille 0,45 × 10 (26 GA 3/8)

Agiter le flacon et prélever le volume exact en respectant les règles habituelles d'asepsie. L'injection se fait par voie sous-cutanée profonde stricte à la face externe du bras ou à sa face postérieure, l'aspiration permet de contrôler l'absence d'injection intravasculaire.

En période d'entretien, lors de la première injection à partir d'un nouveau flacon, il faut réduire la dose de 50 %, par rapport à la précédente, puis revenir à la dose antérieure.

En cas de double immunothérapie, si les injections ont lieu le même jour, un délai de 60 minutes est observé entre les deux injections, chacune étant réalisée dans un bras différent. Dans le cas de patients asthmatiques ou hypersensibles, il est souhaitable de ne pas injecter les allergènes le même jour.

5.3. Après l'injection

Le patient doit être gardé en observation durant les 30 minutes qui suivent l'injection. La pratique de sports est déconseillée pour le reste de la journée.

5.4. Les réactions après l'ITS injectable

Les effets secondaires survenant après ITS injectable peuvent être classés en :

- réactions locales :
 - œdème + érythème ;
 - nodules sous-cutanés ;
- réactions syndromiques :
 - rhino conjonctivite ;
 - asthme ;
- réactions systémiques :
 - urticaire ;
 - œdème de Quincke ;
 - choc anaphylactique.

Une réaction locale d'un diamètre inférieur à 5 cm doit être considérée comme normale. Une réaction locale supérieure à 5 cm nécessite un traitement par antihistaminique et éventuellement l'application locale d'une poche de glace. Il s'agit d'un signe d'alerte qui implique de diminuer la dose lors de l'injection suivante.

La fréquence des réactions systémiques sévères est inférieure à 1 %. Mais elle peut dépasser 36 % dans les cas de désensibilisation accélérée. Des accidents sévères peuvent survenir même lorsque la dose injectée est stable [4].

Le risque d'accident léthal lors d'une injection de désensibilisation est faible : il est estimé selon les études de 1 pour 2,5 millions d'injections à 1 pour 2,8 millions d'injections [7].

Les circonstances de survenue des accidents ayant provoqué le décès du patient pendant la période 1990–2001 au cours d'une ITS injectable ont été analysées. Trente et un cas sur 41 sont survenus dans les 30 minutes [12]. Berstein [13] rappelle que quelques cas d'accidents mortels sont survenus après ce délai de 30 minutes.

6. La conduite d'une ITS sublinguale

Le traitement étant pris au domicile, le patient ou ses parents doivent être parfaitement informés de la technique de prise de l'allergène, des précautions à prendre et de la conduite à tenir en cas d'effets indésirables ou d'interruptions momentanées du traitement.

6.1. La technique de prise

Quelle que soit la technique (compte-gouttes, seringue doseuse ou pompe), l'allergène est pris le matin à jeun, déposé sous la langue, conservé pendant deux minutes puis avalé [1,5]. En cas de double ITS, il semble souhaitable d'attendre au moins une heure entre les deux prises. Pour des raisons pratiques, le deuxième traitement peut être absorbé avant le repas de midi, le goûter ou le dîner.

6.2. Les précautions à prendre

Il faut éviter de se brosser les dents dans les minutes qui précèdent ou qui suivent la prise de l'allergène.

6.3. La gestion des effets indésirables

L'absorption de l'allergène étant quotidienne, il est parfois difficile d'établir une relation de causalité entre la prise de l'allergène et la survenue d'un événement indésirable. La prudence s'impose donc.

Les effets indésirables les plus souvent rencontrés sont des réactions locales : démangeaisons ou sensation de brûlure au niveau des lèvres avec parfois un léger gonflement sous la langue. Si cet événement se répète, on peut proposer de déposer l'allergène sur un petit morceau de sucre ou de mie de pain que l'enfant va laisser fondre sous la langue. Il est également possible de boire un peu d'eau après avoir dégluti l'allergène.

Les réactions systémiques sont plus rares. Il peut parfois apparaître des douleurs digestives, à type de coliques avec ou sans diarrhée. S'il s'agit d'un épisode unique avec une amélioration spontanée, il ne faut pas en tenir compte. Si les symptômes se reproduisent, il est souhaitable de revenir à la dernière dose bien tolérée, de la répéter à trois ou quatre reprises et de reprendre ensuite la progression des doses. En cas de troubles digestifs répétés, certains auteurs proposent de recracher l'allergène au lieu de l'avaler.

Plus rarement, le patient peut présenter une réapparition de ses signes d'allergie (rhinorrhée, prurit oculaire, gêne respiratoire) ou une asthénie. La prise d'un traitement antihistaminique peut alors se discuter.

Ces conseils doivent être adaptés pour chaque patient en fonction de l'importance des symptômes.

La fréquence de survenue des effets secondaires a été étudiée en fonction de la dose administrée au cours du traitement dans une récente méta-analyse [14]. Dose « faible » soit 1 à 50 fois la dose utilisée lors d'une ITS par voie injectable et dose « forte » soit 20 à 500 fois. Les réactions locales au niveau buccal sont plus fréquentes dans les études à dose faible que dans les études à forte dose. La fréquence des réactions systémiques est équivalente dans les deux types d'études : 6,7/10 000 prises d'allergène pour les protocoles à dose forte et 6,1/10 000 prises d'allergène pour les protocoles à dose faible.

6.4. La gestion des interruptions de traitement

Le traitement étant pratiqué à domicile, il est important de motiver les parents. En dehors d'un oubli, le traitement peut être interrompu de manière volontaire en cas d'affection intercurrente ou pour des raisons pratiques (voyage). Le traitement peut être repris sans changement si l'interruption est de moins de sept jours. En cas d'arrêt d'une à quatre semaines, le traitement sera repris à la dose initiale du flacon en cours. Si l'arrêt est supérieur à quatre semaines, le patient doit impérativement consulter son médecin avant la reprise du traitement.

7. Protocoles d'ITS aux pollens par voie injectable

Selon les pollens en cause (graminées ou arbres) la désensibilisation est mise en route entre fin septembre et fin novem-

Tableau 1

Protocole de progression des doses, proposés pour une ITS injectable aux pollens. Les injections sont faites tous les sept jours. Ses injections sont espacées à deux ou trois semaines lors du passage au flacon le plus concentré. La progression des doses et la dose maximum atteinte sont fonction de la tolérance du patient. Pour éviter des réactions locales importantes, il est possible de faire la moitié de la dose dans chaque bras

Flacon à 0,01 R ou IC/mL (mL) :
0,10
0,20
0,40
0,80
Puis passage au :
• Flacon à 0,1 IR ou IC/mL (mL) :
0,10
0,20
0,40
0,80
Puis passage au :
• Flacon à 1 IR ou IC/mL :
0,10 mL
0,20 mL
0,40 mL
0,60 mL
0,80 mL
Puis passage au :
• Flacon à 10 IR ou IC/mL :
En espaçant progressivement les injections(mL).
0,10
0,20
0,40
0,60
0,80
1,00

bre. L'essentiel du traitement a donc lieu sur un mode présaisonnier. Ce traitement comporte une phase d'initiation qui dure en moyenne trois mois. Pendant cette période, les injections sont faites tous les sept jours avec une augmentation rapide des doses jusqu'à une dose maxima qui peut être variable en fonction de la tolérance du sujet. (cf [Tableau 1](#)). La concentration de départ est fonction du degré de sensibilité du sujet : flacon à 0,001 IR ou IC/mL ou flacon à 0,1 IR ou IC/mL. Pendant la phase d'entretien, la dose maximum atteinte est répétée toutes les deux à trois semaines jusqu'à l'arrivée des pollens en cause. Cette date est fonction du type de pollens, de la région où vit le patient et des conditions météorologiques. Selon les années, la date d'apparition des pollens peut varier de quelques semaines. Lors de la saison pollinique, il est possible de poursuivre les injections de désensibilisation sur un mode cosaisonnier. Pour des raisons de sécurité [4] la dose injectée doit alors être diminuée de 50 %, voire plus. Certains auteurs proposent d'interrompre les injections pendant la période d'été, alors que d'autres proposent de les espacer à un intervalle de quatre semaines, en restant à une dose fixe correspondant au 1/10 de la dose maximum atteinte.

Les années suivantes, la désensibilisation est reprise à une concentration dix fois plus forte que la première année et la

Tableau 2

Protocoles de progression des doses, proposés pour une ITS sublinguale aux pollens de bétulacées, avec un flacon muni d'une pompe. La dose maximum atteinte est ensuite répétée un jour sur deux. (Pour certains allergènes, la concentration à 300 IR/mL n'existe pas. La dose d'entretien est alors fixée à huit pressions par jour du flacon à 100 IR/mL)

Jour	Flacon	Pressions	IR (10–100–300)
1	10	1	1
2		2	2
3		4	4
4		6	6
5	100	1	10
6		2	20
7		4	40
8		6	60
9	300	1	30
10		2	60
11		4	120
12		6	180
13		8	240

Jour	Flacon	Pressions	IR (10–300)
1	10	1	1
2		2	2
3		4	4
4		6	6
5		8	8
6		10	10
7	300	1	30
8		2	60
9		4	120
10		6	180
11		8	240

dose maximum atteinte avant le début de la pollinisation est souvent légèrement supérieure.

L'utilisation d'allergoïdes permet de réduire le nombre d'injections. Ce type d'extrait est utilisé sur un mode uniquement présaisonnier [15]. Klimek [16] propose un traitement par allergoïde comportant sept injections chez des sujets sensibilisés au pollen de bouleau. Corrigan [17] étudie l'efficacité d'une ITS avec un allergoïde de pollens de graminées. Après une phase de montée des doses, la dose maximum est répétée toutes les quatre semaines jusqu'à l'arrivée des pollens.

8. Protocoles d'ITS aux pollens par voie sublinguale

Les protocoles de désensibilisation par voie sublinguale ont beaucoup évolué au cours des dernières années. L'ITS sublinguale, permet un début de traitement plus tardif. Il est recommandé de débiter l'ITS sublinguale deux à trois mois avant le début de la pollinisation : vers décembre/janvier pour les pollens de bétulacées dans la moitié nord de la France, vers fin janvier/début février pour les pollens de graminées. Le Tableau 2 montre deux exemples de protocoles d'ITS sublinguale aux pollens de bétulacées. Lors d'une ITS sublinguale, les prises d'allergène sont quotidiennes. Lorsque la dose d'entretien est atteinte, il est possible d'espacer les prises

d'allergène à un jour sur deux ou trois fois par semaine. Certains patients trouvent plus simple de poursuivre des prises quotidiennes : par exemple, prise de quatre pressions du flacon à 300 IR chaque matin plutôt que huit pressions un jour sur deux. L'ITS sublinguale ne provoquant pas d'effet systémique sévère, il est souhaitable de poursuivre les prises d'allergènes pendant toute la saison pollinique [18,19]. Contrairement au protocole d'ITS par voie injectable, ce traitement cosaisonnier est réalisé sans diminution des doses. La date d'arrêt du traitement dépend alors de la date de fin de pollinisation de la plante, et des déplacements éventuels de l'enfant lors de la période estivale.

Les laboratoires pharmaceutiques proposent des protocoles d'augmentation plus ou moins rapide des doses. Grosclaude [20] a étudié la fréquence de survenue d'effets secondaires en fonction de la concentration initiale de l'allergène chez des sujets sensibilisés aux pollens de graminées (1, 10 et 30 IR/mL). Il n'existe pas de différence significative entre ces trois concentrations de départ. Bowen [21] propose une montée des doses en 17 jours pour une ITS à l'ambrosia

Passalacqua [22] a proposé une montée rapide des doses sur 15 jours en deux prises quotidiennes et en utilisant cinq concentrations différentes chez des sujets allergiques à la pariétaire. Dans cette étude déjà ancienne (1999) les auteurs débiter l'ITS plusieurs mois avant la saison pollinique, répétant la dose maxima atteinte jusqu'à l'arrivée des pollens. Des protocoles de montée des doses sur quelques jours ont été publiés chez des adolescents ou des adultes [23,24]. Ces protocoles peuvent être assimilés à des techniques de « rush » et peuvent avoir un intérêt lorsque le patient est vu très tardivement, peu de temps, avant le début de la saison pollinique.

Di Rienzo [25] a comparé la survenue d'effets secondaires lors d'ITS chez des enfants de moins de cinq ans en comparant un protocole de montée des doses en une prise par jour (durée de 30 jours) et un protocole accéléré avec deux prises quotidiennes (durée de 15 jours). Le nombre d'effets secondaires est identique dans les deux groupes.

Caffarelli [26] a étudié l'efficacité d'une ITS sublinguale par allergoïde sous forme de comprimés chez des enfants présentant une sensibilité aux pollens de graminées. Dans cette étude, le traitement est donné sur un mode présaisonnier.

Chez un enfant, pour obtenir une bonne adhésion au traitement, il est souhaitable d'adapter la progression des doses d'allergène afin de réduire au maximum le risque de survenue de réactions buccales. Un gain de quelques jours sur un traitement de plusieurs années, nous paraît peu important.

9. Conclusion

La lecture des différentes publications concernant l'ITS aux pollens montre la grande diversité des protocoles de désensibilisation en particulier en matière d'ITS sublinguale. Néanmoins certaines règles s'appliquent systématiquement :

- en cas d'ITS par voie injectable la montée des doses progressives a lieu sur un mode présaisonnier. La dose maxi-

maximum atteinte est répétée jusqu'à l'arrivée des pollens. Et quelques injections plus espacées sont effectuées en saisonnier à dose plus faible ;

- en cas d'ITS par voie sublinguale, la montée plus ou moins rapide des doses, à partir d'une dose de départ variable a lieu sur un mode présaisonnier. Puis l'ITS est poursuivie pendant toute la période de pollinisation à une dose le plus souvent fixe, correspondant à la dose maximum tolérée ;
- en cas d'utilisation d'allergoïde, quel que soit le type d'ITS, le traitement est effectué sur un mode uniquement présaisonnier ;
- quel que soit le mode d'ITS, le traitement est poursuivi entre trois et cinq ans.

Références

- [1] Dutau G, Scheinmann P. Immunothérapie spécifique. Paris: John Libbey Eurotext; 2004 (1 vol.).
- [2] Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT Study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251–6.
- [3] Frew AJ. Immunotherapy of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S712–9.
- [4] Li JT, Lockey RF, Bernstein IL, Portnoy JM, Nicklas RA. Allergen Immunotherapy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(suppl):S1–S40.
- [5] Scheinmann P, Ponvert C, Rufin P, Blic J. Immunotherapy in young children. In: Lockey RF, Bukantz SC, Bousquet J, editors. *Allergens and Allergen Immunotherapy*. New York: Marcel Dekker Inc; 2004. p. 567–84 (1 vol.).
- [6] Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) in collaboration with the World Health Organization (WHO). *J Allergy Clin Immunol* 2001;1108(Suppl):S147–336.
- [7] Norman PS. Immunotherapy: 1999–2004. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1013–23.
- [8] Passalacqua G, Canonica GW. Sublingual or injection immunotherapy: the final answer? *Allergy* 2004;59:37–8.
- [9] Passalacqua G, Pasquali M, Guerra L, Scordamaglia F, Canonica GW. Noninjection Immunotherapy. *Allergy Clin Immunol Int-J World Allergy Org* 2004;16:96–102.
- [10] André C, Vatrinet C, Galvain S, Carat F, Sicard H. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;121:229–34.
- [11] Aaronson DW, Gandhi TK. Incorrect allergy injections: allergists' experiences and recommendations for prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1117–21.
- [12] Casale TB. Status of immunotherapy: current and future. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1036–9.
- [13] Bernstein DI, Wanner M, Borish L. Liss GM and the Immunotherapy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology: Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1129–36.
- [14] 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;35:565–71.
- [15] Eng PA, Reinhold M, Gnehm HPE. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002;57:306–12.
- [16] Klimek L, Dormazn D, Jarman ER, Cromwell O, Rielchmann H, Reske-Kunz AB. Short-term preseasonal birch pollen allergoid immunotherapy influences symptoms, specific nasal provocation and cytokine levels in nasal secretions, but not peripheral T-cell responses, in patient with allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:560–4.
- [17] Corrigan CJ, for the Study Group, Kettener J, Doemer C, Cromwell O, Narkus A. Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. *Allergy* 2005;60:801–7.
- [18] La Rosa M, Ranno C, André 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.
- [19] 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.
- [20] Grosclaude M, Bouillot P, Alt R, Leynadier F, Scheinmann P, Rufin P, et al. Safety of various dosage regimens during induction of sublingual immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129:248–53.
- [21] Bowen T, Greenbaum J, Charbonneau Y, Hebert J, Filderman R, Sussman G, et al. Canadian trial of sublingual swallow immunotherapy for ragweed rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:425–30.
- [22] Passalacqua G, Albano M, Riccio A, Fregonese L, Puccinelli P, Parmiani S, et al. 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.
- [23] Voltolini S, Modena P, Minale P, Bignardi D, Troise C, Puccinelli P, et al. Sublingual immunotherapy in tree pollen allergy. Double-blind, placebo-controlled study with a biologically standardised extract of three pollens (alder, birch and hazel) administered by a rush schedule. *Allergy et Immunopathol* 2001;29:103–10.
- [24] Vervloet D, Birnbaum J, Laurent P, Hugues B, Fardeau MF, Massabie Bouchat YP, et al. In: Safety and clinical efficacy of rush sublingual Junepirus Ashei immunotherapy. *EEACI*. Paris: Abstract book; 2003. p. 228.
- [25] Di Rienzo V, Minelli M, Mussara A, Sambugaro R, Pecora S, Canonica WG, et al. Post-marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1326–35.
- [26] Caffarelli 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.