





Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
 www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

## Prévention secondaire et tertiaire de l'asthme allergique de l'enfant<sup>☆</sup>

Secondary and tertiary prevention of allergic asthma in children

F. Rancé<sup>a,\*</sup>, A. Deschildre<sup>b</sup>, E. Bidat<sup>c</sup>, J. Just<sup>d</sup>,  
 L. Couderc<sup>e</sup>, S. Wanin<sup>d</sup>, L. Weiss<sup>f</sup>, pour le Groupe de  
 recherche sur les avancées en pneumopédiatrie  
 (GRAPP)

<sup>a</sup> TSA 70034, pôle médicochirurgical de pédiatrie, hôpital des Enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse cedex, France

<sup>b</sup> Unité de pneumologie et allergologie pédiatriques, pôle de pédiatrie, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU, 59037 Lille cedex, France

<sup>c</sup> Service de pédiatrie, hôpital Ambroise-Paré, 92104 Boulogne-Billancourt, France

<sup>d</sup> Centre de l'asthme et des allergies, hôpital d'Enfant Armand-Trousseau, 26, avenue du Docteur-Arnold-Netter, 75012 Paris, France

<sup>e</sup> Unité de pneumologie et allergologie, département de pédiatrie médicale, CHU Charles-Nicolle, 76031 Rouen cedex, France

<sup>f</sup> Service de pédiatrie, hôpital de Hautepierre, avenue Molière, 67098 Strasbourg, France

Reçu le 6 octobre 2009 ; accepté le 29 juin 2010

Disponible sur Internet le 13 novembre 2010

### MOTS CLÉS

Prévention ;  
 Asthme ;  
 Allergie respiratoire ;  
 Enfant ;  
 Immunothérapie  
 spécifique

**Résumé** L'asthme est une maladie de la barrière épithéliale bronchique, le plus souvent associée à l'allergie chez l'enfant. L'asthme et l'allergie sont deux maladies distinctes, mais l'expression phénotypique de l'asthme dépend du statut atopique. Une meilleure définition des phénotypes de l'asthme aurait pour conséquence de mieux cibler les actions de prévention et les modalités thérapeutiques. La prévention secondaire a pour objectif la prévention de l'apparition de l'asthme et de l'acquisition de nouvelles sensibilisations chez un enfant sensibilisé. Les études concernant l'éviction sont insuffisantes pour conclure. Les antihistaminiques n'ont pas prouvé leur efficacité. Les résultats concernant l'immunothérapie spécifique suggèrent un bénéfice sur le passage de la rhinite allergique à l'asthme et l'apparition de

<sup>☆</sup> Groupe de recherche sur les avancées en pneumopédiatrie (GRAPP) créé avec le soutien du laboratoire GlaxoSmithKline : Isabelle Boucot (Marly-le-Roi), Thierry Bourrier (Nice), Jacques de Blic (Paris), Sophie Flammarion (Lille), Christophe Marguet (Rouen), Evelyne Paty (Paris), Daniel Siret (Saint-Nazaire), Agnès Toutain-Rigolet (Écully).

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [rance.f@chu-toulouse.fr](mailto:rance.f@chu-toulouse.fr) (F. Rancé).

nouvelles sensibilisations. La prévention tertiaire vise à diminuer les symptômes chez des enfants dont le diagnostic d'asthme allergique est connu. L'éviction des allergènes respiratoires identifiés ne sera efficace qu'en association à une prise en charge globale de l'environnement. L'immunothérapie spécifique a une place réelle, en association avec le traitement de fond. Elle est pratiquée selon les recommandations chez un patient recevant un traitement de fond adapté.

© 2010 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

Prevention;  
Asthma;  
Inhalant allergy;  
Children;  
Specific  
immunotherapy

**Summary** Asthma is a disease of the lung epithelial barrier, most often associated with allergy in children. Asthma and allergy are two distinct diseases, but the phenotypic expression of asthma depends on atopic status. A better definition of phenotypes of asthma would result in better targeting of prevention and treatment modalities. Secondary prevention aims to prevent the onset of asthma and the acquisition of new sensitizations in sensitized children. Studies concerning allergen avoidance are insufficient to reach a definitive conclusion and antihistamines have not been shown to be effective. The results for specific immunotherapy suggest a benefit to prevent transition from allergic rhinitis to asthma and the onset of new sensitizations. Tertiary prevention aims to reduce symptoms in children with an existing allergic asthma diagnosis. The avoidance of known respiratory allergens will only be effective in combination with management of the whole environment. Specific immunotherapy has a real place, in combination with background therapy. It should be used according to guidelines in appropriately treated patients.

© 2010 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

L'asthme est une maladie de la barrière épithéliale bronchique qui est souvent associée à l'allergie chez l'enfant. Il est maintenant bien établi que l'asthme et l'allergie sont deux maladies distinctes. Néanmoins, l'expression phénotypique de l'asthme dépend du statut allergique. Les prévalences de l'asthme et des allergies sont en augmentation, surtout chez les plus jeunes [1], mais de façon indépendante [2]. En France, celle de l'asthme est de 10% environ. Pour la majorité des enfants, l'asthme a une composante allergique (entre 40% et 80% selon l'âge) [3]. Pour inverser cette tendance, plusieurs stratégies de prévention ont été évaluées.

Les différents niveaux de prévention se définissent comme suit [4] :

- primaire : prévention de l'apparition des sensibilisations allergéniques chez l'enfant en bonne santé ;
- secondaire : prévention de l'apparition des signes/maladies allergiques en rapport avec une sensibilisation déjà présente ou prévention de l'asthme chez un enfant présentant une rhinite allergique ou un eczéma ;
- tertiaire : prévention des manifestations allergiques ou de leur aggravation chez des patients ayant déjà une maladie allergique.

Il est important de définir le niveau de prévention ciblé. En effet, une même mesure environnementale peut avoir des effets opposés en prévention primaire ou en tertiaire. À titre d'exemple, l'exposition précoce aux chats pourrait avoir un effet protecteur sur le développement des allergies (prévention primaire). À l'inverse, il est déconseillé d'avoir un chat lorsque l'enfant asthmatique est allergique à cet animal (prévention tertiaire) [5]. Par ailleurs, le terrain génétique joue un rôle important : un enfant de mère asthmatique n'a plus d'effet protecteur de la présence de chat

en prévention primaire [6,7]. Enfin, les objectifs de prévention diffèrent selon le phénotype de l'asthme (asthme associé aux virus ou asthme atopique). Il paraît donc important de définir les populations afin de mieux cibler les actions de prévention.

- L'asthme et l'allergie sont deux maladies distinctes. Néanmoins, l'expression phénotypique de l'asthme dépend du statut allergique.
- Les prévalences de l'asthme et des allergies sont en augmentation, surtout chez les enfants jeunes, et de façon indépendante. Pour la majorité des enfants, l'asthme a une composante allergique (entre 40% et 80% selon l'âge).
- Plusieurs stratégies de prévention ont été évaluées :
  - primaire : prévention de l'apparition des sensibilisations allergéniques chez l'enfant en bonne santé ;
  - secondaire : prévention de l'apparition des signes/maladies allergiques en rapport avec une sensibilisation déjà présente ou prévention de l'asthme chez un enfant présentant une rhinite allergique ou un eczéma ;
  - tertiaire : prévention des manifestations allergiques ou de leur aggravation chez des patients ayant déjà une maladie allergique.

L'article est centré sur l'asthme de l'enfant. La prévention primaire de l'asthme et de l'allergie a récemment fait l'objet de recommandations européennes et américaines et ne sera pas abordée [6–8]. Avant de développer les mesures de prévention secondaire et tertiaire, la description des phénotypes de l'asthme chez l'enfant est précisée.

## Asthme de l'enfant : les différents phénotypes

### En fonction de l'âge de début de la maladie

Les différentes cohortes ont permis de définir trois types évolutifs (Tucson, Manchester et MAS) [11–14]. Elles distinguent :

- les nourrissons siffleurs transitoires (20%) présentant un ou plusieurs épisodes sifflants avant trois ans mais ne sifflant plus à l'âge de six ans. Ce phénotype est associé à une fonction respiratoire abaissée à l'âge d'un an et de six ans, qui pourrait être en rapport avec de petites voies aériennes liées à une exposition au tabagisme maternel durant la grossesse ;
- les siffleurs tardifs (15%) caractérisés par un début des sifflements après l'âge de trois ans qui persistent après l'âge de six ans. Ils sont souvent plus graves, persistant durant l'enfance et associés à une fonction respiratoire normale ;
- les siffleurs persistants à début précoce (14%), représentés par des enfants qui ont eu au moins un épisode de maladie respiratoire sifflante dans les trois premières années de vie mais qui ont des sifflements de l'âge de trois à six ans et au-delà. Ces enfants ont le plus souvent une fonction respiratoire normale à la naissance, mais altérée à six ans, en comparaison avec les enfants qui n'ont jamais sifflé.

Les asthmes persistants, à début précoce, ont une composante familiale et allergique plus fréquente [3,16,17], et sont souvent associés à une maladie plus sévère [16], et à un risque de persistance durant l'enfance [16], mais aussi à l'âge adulte [3,18]. D'autres études longitudinales montrent que l'asthme persistant à début précoce est une entité plus homogène que l'asthme à début tardif, avec une composante génétique récemment identifiée [19].

### En fonction des symptômes (réurrences, facteurs déclenchants, sévérité)

La notion de rythmicité et de facteurs déclenchants des sifflements récurrents a été décrite par l'ERS Task force en 2008 [19]. Elle définit les siffleurs épisodiques (asthme viro-induit) et les siffleurs à facteurs déclenchants multiples, auxquels s'ajoutent les siffleurs intermittents sévères, caractérisés par des épisodes sifflants peu fréquents mais sévères (nécessitant une visite aux urgences ou une corticothérapie orale) et peu de symptômes entre ces épisodes [3]. Ce phénotype serait associé à des manifestations allergiques (eczéma, sensibilisation allergénique, éosinophilie sanguine).

- Il existe différents phénotypes de l'asthme de l'enfant :
  - en fonction de l'âge de début et de l'évolution (transitoires, siffleurs tardifs et siffleurs persistants) ;

- en fonction des symptômes (viro-induits, facteurs déclenchants multiples, intermittents sévères).
- Les facteurs de persistance de l'asthme sont :
  - l'atopie familiale et personnelle ;
  - une altération précoce de la fonction respiratoire ;
  - le rôle des infections virales est débattu. Les infections sévères à virus respiratoire syncytial (VRS), les infections à Rhinovirus pourraient être associées au risque d'asthme allergique.

## Identifier les populations à risque d'asthme persistant au cours de l'enfance

### Facteurs de persistance de l'asthme au cours de l'enfance ou à l'âge adulte

#### Asthme viro-induit

Ces nourrissons ne présentent le plus souvent ni d'histoire familiale d'asthme ni d'atopie personnelle. Les études sur l'asthme induit par le VRS montrent pour la plupart une évolution favorable à long terme. Cependant, pour Sigurs et al., les formes sévères d'infection à VRS ont un risque d'évolution vers un asthme persistant à l'adolescence [21]. Le Rhinovirus est fréquemment associé à l'asthme du jeune enfant avec un risque allant de 52 à 58 % après une bronchiolite à ce virus [22]. Les données à long terme sont encore insuffisantes.

#### Asthme allergique

L'asthme d'origine allergique est un phénotype fréquent durant l'enfance. Ce phénotype peut se révéler à tous les âges. Dans la majorité des cas, la sensibilisation allergénique (lait de vache, œuf et arachide) se met en place dans la petite enfance [17]. L'atopie familiale et personnelle sont un facteur de risque de persistance de l'asthme au cours de l'enfance, ce qui a permis de proposer un score prédictif (Tableau 1) [23]. La présence d'un facteur majeur ou de deux facteurs mineurs définit un score positif. Ce score a une valeur prédictive négative (VPN) excellente (de 92 %)

**Tableau 1** Critères modifiés de prédiction de la persistance de l'asthme à l'âge de deux ans et plus (d'après [23]).

#### Majeurs

Antécédent d'asthme des parents  
Eczéma diagnostiqué par un médecin  
Sensibilisation à un ou plusieurs aéro-allergènes

#### Mineurs

Sensibilisation lait, œuf, arachide  
Sifflement en dehors des viroses  
Éosinophilie > 4 %

La présence d'un facteur majeur ou de deux facteurs mineurs définit un score positif.

mais une valeur prédictive positive (VPP) médiocre de 47% [19].

### Facteurs de persistance de six ans à l'adolescence

Le suivi des enfants de la cohorte allemande MAS, jusqu'à l'âge de 13 ans, a permis de confirmer une évolution différente entre atopiques et non atopiques [13]. La majorité (90%) des non atopiques, siffleurs à cinq, six et sept ans, n'ont plus de symptômes à 13 ans. Ces enfants ont une fonction pulmonaire normale à la puberté. Les enfants atopiques qui siffaient dès les trois premières années de vie ont une fonction pulmonaire altérée à l'âge de sept et 13 ans. Cela était d'autant plus net chez les atopiques exposés de façon précoce à des niveaux élevés d'allergènes.

### Facteurs de persistance à l'âge adulte

Une étude prospective [24], réalisée sur une cohorte d'enfants suivis de l'âge de neuf à 26 ans, montre le rôle significatif de la sensibilisation allergénique aux acariens comme facteur de risque de persistance et de rechute de l'asthme de l'enfance vers l'âge adulte, avec des odds ratio à 2,41 et 2,18 respectivement. Parmi les asthmatiques dans l'enfance, 27% sont persistants à l'âge de 26 ans et 12,4% sont en rémission. Le suivi prospectif de sept à 42 ans d'une cohorte australienne de 401 asthmatiques montre que la sévérité de l'asthme et ses causes conditionnent la persistance de l'asthme à l'âge adulte [25]. Les enfants avec un asthme viro-induit et modéré dans l'enfance évoluent vers l'absence de symptômes ou un asthme léger, contrairement aux asthmatiques allergiques sévères [25–27]. L'altération précoce de la fonction pulmonaire, voire même dès la petite enfance, est également un facteur de persistance de l'asthme et de syndrome obstructif à l'âge adulte [27].

Il est donc démontré que l'allergie et l'altération précoce de la fonction respiratoire sont des facteurs de persistance ou de sévérité de l'asthme. L'allergie comme l'asthme ont leurs racines dans l'enfance, ce qui plaide en faveur d'une intervention précoce. Il existe cependant une réelle difficulté à cibler ce phénotype allergique qui est évolutif et qui n'est pas homogène. Cela justifie de poursuivre les études afin de mieux connaître les enfants susceptibles de relever des mesures de prévention. Les autres facteurs de persistance de l'asthme à l'âge adulte sont le tabac, l'obésité, le sexe masculin et l'hyperréactivité bronchique [17].

### Prévention secondaire

Les mesures de prévention secondaire évaluées comprennent les mesures de réduction de l'exposition aux allergènes, l'immunothérapie spécifique (ITS) et les traitements pharmacologiques.

### Exposition aux allergènes

Dans une étude prospective, 68 familles recrutées en population générale qui souhaitent acquérir un chat, un chien ou faire de l'équitation sont recrutées et suivi pendant cinq ans (128 parents, 158 enfants). Dans cette étude (de faible

effectif) l'acquisition d'un animal chez un atopique non allergique à l'animal qui va être introduit n'augmente pas le risque de sensibilisation à cet animal, ni n'aggrave les symptômes de rhinite et d'asthme [30]. Il est difficile de porter des conclusions et des recommandations sur cette seule étude qui n'apporte que des preuves indirectes [30].

### Immunothérapie spécifique

Dans une démarche de prévention secondaire, de nombreuses études ont été publiées mais aucune n'est randomisée. Les objectifs de ces études sont souvent multiples: prévention du passage de la rhinite à l'asthme, diminution de l'hyperréactivité bronchique et limitation de l'apparition de nouvelles sensibilisations.

### Prévention de l'asthme

Dès 1997, l'effet préventif de l'ITS par voie injectable (ITSC) sur le développement de l'asthme a été suggéré par Jacobsen et al. [31]. L'étude européenne multicentrique « Preventive Allergy Treatment Study » (PAT-study) est la première étude prospective, randomisée, contrôlée, étudiant l'effet de l'ITSC sur le développement de l'asthme et de nouvelles sensibilisations chez des enfants présentant une rhinoconjonctivite pollinique. Deux cent cinq enfants âgés de six à 14 ans avec une rhinoconjonctivite et une allergie aux pollens de graminées et/ou de bouleau sont randomisés pour recevoir une ITSC pendant trois ans ou constituer un groupe contrôle ouvert [32–34]. Chez les enfants non asthmatiques à l'inclusion, le risque de développer un asthme est significativement plus important dans le groupe non traité après trois ans de suivi (OR 2,52; IC à 95%: 1,3–5,1); ces résultats sont confirmés après cinq et dix ans de suivi.

Dans une étude de méthodologie comparable, l'immunothérapie spécifique par voie sublinguale (ITSL) administrée pendant trois ans prévient l'asthme chez 45 enfants âgés de cinq à 14 ans, monosensibilisés aux graminées, présentant une rhinoconjonctivite (OR 3,8; IC à 95%: 1,5–10). De façon étonnante, l'efficacité clinique de l'ITSL sur le score clinique de l'asthme et de la rhinoconjonctivite n'est significative que lors de la deuxième année de traitement [35].

Une dernière étude menée sur trois ans avec l'ITSL, ayant la même méthodologie mais concernant différents allergènes (acariens, différents pollens), confirme ces résultats [36].

### Prévention de l'hyperréactivité bronchique

Les études disponibles sont toutes en faveur d'une réduction de l'hyperréactivité bronchique non spécifique après ITSC aux acariens [37] et ITSL aux acariens et aux pollens [35,38]. Les résultats chez l'enfant sont comparables à ceux observés chez l'adulte.

### Prévention de nouvelles sensibilisations

La relation entre prévention secondaire de l'asthme et l'apparition de nouvelles sensibilisations est un point à discuter [39–43]. Dans cette perspective, les études prospectives non randomisées montrent que l'ITSC peut limiter le développement de nouvelles sensibilisations, dans une étude rétrospective concernant 7182 patients, des résultats

**Tableau 2** Apparition de nouvelles sensibilisations dans les groupes en ITS injectable ou en ITS sublinguale versus les témoins (sans immunothérapie).

Auteurs et type d'IT	Allergène effectif	IT	« Témoins »
Des Roches et al. [39] ITSC	Acariens, $n = 44$	54,5 %	100 %
Pajno et al. [42] ITSC	Acariens, $n = 138$	24,6 %	66,6 %
Eng et al. [40] ITSC	Graminées, $n = 28$	58 %	100 %
Reha et Ebru [43] ITSC	Acariens, pollens, $n = 107$	Acariens 18,7 % Pollens 23,1 %	60,8 %
Purello-D'Ambrosio et al. [44] ITSC	Acariens, pollens, 7182 ITSC, 1214 témoins	27 %	68 %
Di Rienzo et al. [45] ITSL	Acariens, enfants, $n = 60$	Pas d'effet	Pas d'effet
Marogna et al. [46] ITSL	Acariens, pollens, adultes, $n = 511$	5 %	38 %
Novembre et al. [35] ITSL	Pollens, enfants, $n = 113$	Pas d'effet	Pas d'effet

IT(S) : immunothérapie spécifique ; ISTC : immunothérapie spécifique par voie injectable ; ISTL : immunothérapie spécifique par voie sublinguale.

similaires sont retrouvés [44] (Tableau 2). En revanche, les résultats sont plus contrastés avec l'ITSL : si les résultats sont toujours efficaces avec l'ITSC, les résultats sont favorables dans une étude sur trois en ITSL.

Au total, les études seraient en faveur d'une action de prévention secondaire par l'ITS. Cependant, d'autres sont nécessaires pour conforter ces résultats notamment avec la forme comprimé par voie sublinguale. Ces conclusions sont proches de celles d'une revue d'experts récente (iPAC – *an initiative for the future of research in pediatric allergy, asthma and immunology*) [47].

### Traitements pharmacologiques

Les études d'intervention thérapeutique concernent essentiellement les antihistaminiques [48–50]. Un traitement prolongé par cetirizine (18 mois) ne permet pas de réduire l'incidence de l'asthme chez les enfants atopiques (antécédents familiaux et dermatite atopique), sensibilisés et asymptomatiques sur le plan respiratoire (étude ETAC, puis EPAAC) [49,50]. La première étude ETAC avait laissé supposer un effet de la cetirizine en prévention du développement de l'asthme dans un sous-groupe de nourrissons atteints de dermatite atopique et sensibilisés aux aéro-allergènes (acariens, et surtout pollens de graminées). Sur la base des résultats de cette étude, l'étude multicentrique EPAAC réalisée chez 500 nourrissons atteints de dermatite atopique et sensibilisés à un aéro-allergène (acariens, pollens) ne confirme pas l'effet de la lévocetirizine en prévention secondaire de l'asthme (résultats non publiés).

Dans l'hypothèse de prévenir l'apparition des symptômes d'asthme chez les nourrissons présentant des infections ORL à répétition (au moins cinq épisodes), la loratidine a été administrée chez 412 nourrissons âgés de 12 à 30 mois. Les résultats ne sont pas non plus concluants [50].

Au total, il n'y a pas d'argument permettant d'initier sur une population à risque un traitement

par anti-H1 en vue de protéger de l'évolution vers l'asthme.

### Autres

Aucune étude ne s'est intéressée à la prévention secondaire de l'asthme en supplémentant l'alimentation avec des acides gras riches en oméga 3 avec l'objectif d'une protection antioxydante [51,52] ou par l'adjonction de probiotiques chez des enfants ayant un eczéma atopique et sensibilisés.

En prévention secondaire :

- l'ITS a démontré une efficacité sur la prévention du passage de la rhinite allergique à l'asthme et de l'apparition de nouvelles sensibilisations chez l'enfant allergique. Des études complémentaires pour la voie sublinguale sont nécessaires ;
- les études sont insuffisantes pour conclure sur les effets de l'éviction des allergènes ; les traitements antihistaminiques sont inefficaces.

### Prévention tertiaire

Les mesures de prévention tertiaire évaluées comprennent les mesures d'éviction des pneumallergènes, mais aussi les modifications plus générales de l'environnement et l'ITS.

### Mesures d'éviction spécifiques d'un allergène

#### Les acariens

On décrit différentes modalités d'éviction des acariens, comme le recours aux acaricides, les housses pour la lite-

rie, les purificateurs d'air, les aspirateurs munis de filtre ou encore les séjours en altitude. Toutes permettent une diminution de la concentration des allergènes [52–55]. Celle-ci peut être mesurée. Un seul test (Acarex-test®) est disponible en France.

Toutefois, aucune étude pédiatrique sur les acaricides utilisés seuls n'a permis de montrer leur efficacité sur la réduction des symptômes [53]. Un travail effectué chez 47 enfants asthmatiques sensibilisés aux acariens n'a pas montré sur les symptômes, ni sur la fonction respiratoire d'efficacité des housses anti-acariens associées aux mesures d'éviction de l'environnement. En revanche, après un an, les auteurs ont observé une diminution de 50% au moins de la dose de corticostéroïdes inhalés (CSI) pour 73% des patients du groupe « intervention » versus 24% dans le groupe contrôle ( $p < 0,01$ ). Des études plus anciennes ont évalué les séjours climatiques en haute altitude [55]. Malgré une amélioration clinique pendant le séjour, une récurrence des symptômes est observée lors du retour au domicile.

Une méta-analyse récente portant sur 54 études (3002 patients) dont 15 pédiatriques (517 enfants) a étudié l'impact des mesures d'éviction des acariens sur les symptômes cliniques, la fonction respiratoire et le traitement de fond [56]. Il n'y a pas d'analyse spécifique du sous-groupe pédiatrique. Différentes méthodes, utilisées seules ou diversement associées ont été évaluées : housse anti-acariens, acaricides, aspirateur ou purificateur d'air ( $\pm$  filtre *high efficiency particular airborne* [HEPA]), ventilation ou modification de la literie ou du sol. L'analyse globale ne montre pas d'efficacité significative sur les différents paramètres analysés. Il faut cependant souligner la très grande hétérogénéité des études en ce qui concerne l'âge, le statut allergique (mono- ou polysensibilisation), la sévérité et le traitement de l'asthme, le taux d'exposition aux acariens, la durée des études (de 15 jours à un an).

Au total, si l'éviction des acariens de l'environnement paraît logique, elle est efficace lorsque différentes mesures sont associées et intégrées dans une prise en charge globale de l'environnement. Selon les recommandations de la Conférence d'experts SPLF 2007 asthme et allergie, l'éviction doit être la plus complète possible dans la chambre de l'asthmatique allergique aux acariens et adaptée à la charge allergénique [57].

### Les autres allergènes

Il s'agit principalement des allergènes des animaux domestiques (chat, chien, rongeurs...), des blattes et des moisissures. Le retrait complet et prolongé du domicile (jusqu'à six mois pour le chat) permet de diminuer efficacement les taux d'allergènes d'animaux [58]. Shirai et al. ont mis en évidence une amélioration de l'hyperréactivité bronchique et une diminution du traitement chez des adultes asthmatiques ayant bénéficié d'une éviction de l'animal (chat, chien, hamster ou furet) par rapport à un groupe contrôle [59]. Si l'éviction du chat ou du chien ne peut être obtenue, des méthodes similaires à celles utilisées contre les acariens ont été proposées, en particulier les aspirateurs ou les purificateurs d'air munis ou non de filtres HEP. Ainsi, Von der Heide et al. ont évalué l'efficacité clinique des purificateurs d'air chez 22 enfants asthmatiques allergiques au chat ou au chien et ont montré une diminution significative de

l'hyperréactivité bronchique sans toutefois d'amélioration des scores cliniques [60]. Le lavage hebdomadaire du chat et la mise en place de filtres HEPA ont permis la diminution des taux d'allergènes [61]. Dans une analyse Cochrane récente, Kilburn a colligé 45 études [62]. La méta-analyse n'était pas possible, deux études seulement étant finalement retenues [60,63]. Pour les autres allergènes (blattes, moisissures, rongeurs...), des travaux ont montré une diminution des taux d'allergènes, sans toutefois d'évaluation de l'efficacité clinique.

Au total, en dehors du retrait complet de l'animal du domicile, les mesures d'éviction des allergènes d'animaux ne permettent qu'une diminution modeste et souvent transitoire du taux d'allergènes. Aucun moyen technique n'a démontré de réelle efficacité sur le plan clinique ou fonctionnel. Il faut toutefois souligner l'hétérogénéité des allergènes d'animaux, la complexité des mesures d'éviction en dehors du retrait de l'animal domestique et la difficulté méthodologique à la mise en œuvre d'études permettant d'analyser les conséquences cliniques de l'éviction. En accord avec les recommandations de la Conférence d'experts SPLF 2007 asthme et allergie, il est souhaitable de se séparer du chat, du chien ou de tout autre animal de compagnie en cas d'asthme allergique à l'animal ou de maintenir l'animal en dehors du lieu d'habitation. Cette mesure doit être associée à une prise en charge globale de l'environnement.

### Mesures d'éviction globale

Si les mesures d'éviction concentrées sur une seule source d'allergène conduisent à des résultats décevants, une prise en charge globale de l'environnement intérieur paraît plus adaptée à la prévention tertiaire. Ce constat s'appuie essentiellement sur les résultats de l'étude rapportée par Morgan et al. dont il faut souligner la qualité méthodologique par rapport à d'autres travaux [64]. Celle-ci a porté sur 937 enfants ayant un asthme allergique âgés de cinq à 11 ans vivant dans sept villes américaines, répartis en deux groupes par tirage au sort : mesure d'éviction ciblée et traitement de fond selon les recommandations versus mesures habituelles et traitement de fond (groupe témoin). Les mesures comprenaient une action vis-à-vis des principaux allergènes identifiés pour un patient donné : housse anti-acariens, traitement des revêtements de sol, éradication des blattes, éviction des animaux de la chambre des enfants et aspirateur HEPA, purification de l'air, éviction du tabac ; elles étaient appliquées et contrôlées par un conseiller en environnement pendant un an. Les enfants étaient suivis pendant deux ans. Cette étude démontre l'efficacité des mesures sur la concentration en allergènes de chat, blattes et acariens et une amélioration significative du contrôle de l'asthme pendant la première année : diminution de 19% des symptômes chroniques d'asthme, de 13% des consultations en urgence pour exacerbation asthme et de 20% de l'absentéisme scolaire. Ces résultats sont également observés dans la deuxième année de suivi. Kattan et al. ont complété l'étude et montré, sur les standards américains, une diminution des dépenses globales de santé dans le groupe « intervention » par rapport au groupe contrôle [65]. Un facteur d'efficacité des mesures réside dans l'éducation de la famille. Elle est favorisée par l'intervention d'un

conseiller médical en environnement intérieur au domicile du patient (CMEI). Toutefois, leur nombre reste très limité en France, sans prise en charge actuelle par l'assurance maladie [66]. Cette évaluation devrait en particulier être proposée en cas d'asthme difficile à traiter.

## Immunothérapie spécifique

En termes de prévention tertiaire, l'ITS s'inscrit dans le cadre d'une prise en charge globale de l'allergie et de ses manifestations respiratoires. Les études ont principalement porté sur les acariens et les pollens. Nous disposons de méta-analyses, spécifiquement pédiatriques pour la voie sublinguale. Il faut ajouter des travaux récents dont la qualité méthodologique est meilleure par rapport aux travaux plus anciens qui portaient sur des effectifs souvent faibles, des populations hétérogènes (statut allergique : mono- ou polysensibilisations, rhinite associée à l'asthme ou non, sujet naïf ou déjà traité), des protocoles très divers (qualité des extraits utilisés, dose d'entretien et dose cumulée, durée) et une évaluation sur des scores disparates et pas toujours détaillés [67,68]. Il n'existe pas d'étude comparant l'ITS et le traitement de fond médicamenteux. Abramson et al. [69] ont réuni en 2003 75 études d'ITS sous-cutanée comprenant 3506 sujets dont 3180 asthmatiques adultes et enfants. Il existait une amélioration significative des scores cliniques (pour les acariens et pollens, pas pour les phanères d'animaux) des scores médicamenteux (données globales) et de la réactivité bronchique (non constatée sur le VEMS). Penagos et al. en 2008 ont sélectionné parmi 73 articles consacrés à l'ITS sublinguale, neuf études réunissant 441 enfants (ITS acariens, graminées, olivier) présentant un asthme léger à modéré. Ils ont montré une amélioration significative des scores cliniques et médicamenteux [70]. En dépit des écueils méthodologiques, il se dégage donc une tendance en faveur de l'efficacité de l'ITS, confortée par les résultats des derniers travaux portant sur la voie sublinguale [67,68] qui ne sont pas pris en compte dans la méta-analyse. L'ITS figure maintenant dans les recommandations internationales [3–72], avec des niveaux de preuve élevés [73].

La place de l'ITS par rapport au traitement de fond médicamenteux a été évaluée par deux auteurs. Pham-Thi et al. n'ont pas montré d'effet « d'épargne » en corticoïdes inhalés (CSI) chez des enfants asthmatiques contrôlés par des doses de 500 µg équivalent béclométasone par jour, après 18 mois d'ITS vis-à-vis des acariens (comprimés, voie sublinguale) [74]. Ozdemir et al. démontrent ainsi une réduction de la dose quotidienne de corticostéroïdes chez les enfants dont l'asthme n'est pas contrôlé, en utilisant l'ITS aux acariens pendant trois ans [75].

Une seule étude s'est intéressée à la fonction respiratoire. Pajno et al. ont traité par ITS sublinguale 31 enfants asthmatiques allergiques à la paritaire pendant deux saisons. On observe une amélioration significative de la réactivité bronchique à la métacholine dès la deuxième année pendant la saison pollinique. En revanche, on ne note pas de différence significative sur le VEMS et les débits distaux [38].

Enfin, un effet rémanent de l'ITS a été démontré, après un traitement d'au moins trois ans [76,77].

Ce point différencie donc l'ITS du traitement par médicaments.

Les indications de l'ITS ont été clairement précisées par les dernières recommandations de la Conférence d'experts SPLF 2007 asthme et allergie [57]. Celles-ci rappellent que le succès de l'ITS dépend de plusieurs critères : qualité du diagnostic allergologique, mono- ou polysensibilisation, ITS vis-à-vis des acariens et/ou pollens, mesures d'environnement adéquates, utilisation d'extraits standardisés, protocole d'administration selon les recommandations, durée et dose cumulée suffisantes notamment pour la voie sublinguale [57]. L'ITS est déconseillée chez un patient instable ou sévère. En tenant compte de ces précautions, chez un patient recevant un traitement de fond adapté et après un temps de suivi et d'observation clinique indispensable, l'ITS peut donc être discutée en vue d'améliorer le contrôle de l'asthme et de gérer de façon globale l'allergie respiratoire dans ses composantes ORL et bronchiques.

### En prévention tertiaire :

- l'éviction des allergènes ne sera efficace sur les symptômes que si des mesures globales sont mises en œuvre, en association au traitement de fond ;
- l'ITS s'inscrit dans une prise en charge globale de l'allergie et de ses manifestations respiratoires. L'efficacité de la voie sublinguale a été démontrée. Les indications et les modalités de réalisation de l'ITS sont précisées par les recommandations internationales et nationales.

## Conclusions

La question de la prévention de l'asthme chez l'enfant se heurte à sa diversité phénotypique et à l'histoire naturelle de la maladie à cet âge. Si l'asthme et l'allergie sont deux maladies distinctes, elles ont leurs racines et sont étroitement liées dans l'enfance. Une meilleure définition des phénotypes de l'asthme et de leur évolution aurait pour conséquence de mieux cibler les actions de prévention et donc d'optimiser leur efficacité.

Aujourd'hui, il faut souligner les résultats obtenus en prévention secondaire et tertiaire avec l'ITS, qui doivent toutefois être confortés pour l'ITS sublinguale. Les autres stratégies se sont avérées décevantes. Les mesures d'environnement, d'évaluation difficile, doivent s'inscrire dans une prise en charge adaptée, globale plutôt que ciblée. Il reste à définir mieux les populations susceptibles de bénéficier de ces mesures et à déterminer le meilleur moment de leur mise en œuvre.

Répondre à la question de la prévention, c'est enfin rappeler que les différents axes de la prise en charge de l'asthme – médicaments, environnement, traitement de l'allergie... – sont complémentaires. Il faut définir au cas par cas et en fonction des antécédents, de l'âge, des manifestations, du phénotype et de la sévérité le meilleur compromis entre les différentes prises en charge.

**POINTS ESSENTIELS**

- L'asthme est souvent associé à l'allergie, même si ces deux maladies sont distinctes.
- L'asthme de l'enfant a une composante allergique (entre 40 % et 80 % des enfants selon l'âge).
- Il existe trois niveaux de prévention de l'asthme : primaire, secondaire et tertiaire.
- On distingue trois types évolutifs de l'asthme : les enfants siffleurs transitoires, les siffleurs tardifs et les siffleurs persistants à début précoce.
- Une meilleure définition des phénotypes de l'asthme et de leur évolution permettrait de mieux cibler les actions de prévention et donc d'optimiser leur efficacité.

**Conflit d'intérêt**

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt potentiel en rapport avec le thème de l'article.

**Remerciements**

Remerciements au laboratoire GlaxoSmithKline pour leur soutien logistique.

**Références**

- [1] Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al., ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733–43.
- [2] Kuehni CE, Davis A, Brooke AM, Silverman M. Are all wheezing disorders in very young (preschool) children increasing in prevalence? *Lancet* 2001;357:1821–5.
- [3] Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, et al., European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008;63:5–34.
- [4] Zeiger RS. Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children. *Pediatrics* 2003;111:1662–71.
- [5] Takkouche B, González-Barcala FJ, Etmnan M, Fitzgerald M. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2008;63:857–64.
- [6] Bruce S, Nyberg F, Melén E, James A, Pulkkinen V, Orsmark-Pietras C, et al. The protective effect of farm animal exposure on childhood allergy is modified by NPSR1 polymorphisms. *J Med Genet* 2009;46:159–67.
- [7] O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, Irvine AD. Filaggrin and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:689–93.
- [8] Host A, Halken S, Muraro A, Dreborg S, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children EAACI section on pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:1–4.
- [9] Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al., ESPGHAN Committee on Nutrition. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nut* 2008;46:99–110.
- [10] Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, and the Committee on Nutrition and Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008;121:182–91.
- [11] Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, The Group Health Medical Associates. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:113–8.
- [12] Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1253–58.
- [13] Lowe LA, Simpson A, Costovic A. Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:231–7.
- [14] Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U, Multicentre Allergy Study (MAS) Group. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006;368:763–70.
- [15] Bacharier LB, Phillips BR, Bloomberg GR, Zeiger RS, Paul IM, Krawiec M, et al., Childhood Asthma Research and Education Network, National Heart, Lung, and Blood Institute. Severe intermittent wheezing in preschool children: a distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:604–10.
- [16] Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1253–8.
- [17] Rhodes HL, Thomas P, Sporik R, Holgate ST, Cogwell JJ. A birth cohort study of subjects at risk of atopy; twenty-two year follow-up of wheeze and atopic status. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:176–80.
- [18] Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006;368:804–13.
- [19] Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008;32:1096–110.
- [20] Naylor MG, Weiss ST, Lange C. Recommendations for using standardised phenotypes in genetic association studies. *Hum Genomics* 2009;3:308–19.
- [21] Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy antecedent age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:137–41.
- [22] Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M. Rhinovirus-induced wheezing in infancy—the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:66–71.
- [23] Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szefer SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985–97.
- [24] Oswald H. An outcome of childhood asthma in mild-adult life. *BMJ* 1994;309:95–6.
- [25] Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414–22.
- [26] Piippo-Savolainen, Korppi M. Wheezy babies-wheezy adults? Review on long-term outcome until adulthood after early childhood wheezing. *Acta Paediatrica* 2007;97:5–11.
- [27] Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by

- age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007;370:758–64.
- [28] O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP, Somers MJ, O'Connell EJ, Ballard DJ, et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991;324:359–63.
- [29] O'Driscoll BR, Hopkinson LC, Denning DW. Mold sensitization is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions. *BMC Pulm Med* 2005;1:4.
- [30] Millqvist E, Johansson A, Månsson T, Bende M. A prospective study of allergy development in 158 children and 128 adults with new extensive exposure to furred animals. *Clin Exp Allergy* 2007;37:948–53.
- [31] Jacobsen L, Nüchel Petersen B, Wihl JA, Løwenstein H, Ipsen H. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from long-term (6-year) follow-up. *Allergy* 1997;52:914–20.
- [32] Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halcken S, Høst A, et al., The PAT Investigator Group. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62:943–8.
- [33] Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halcken S, Høst 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.
- [34] Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halcken 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.
- [35] 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.
- [36] Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, Colombo F, Massolo A, Businco AD, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:206–11.
- [37] Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, Sertdemir Y. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma mono-sensitized to house dust mite. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:85–91.
- [38] Pajno GB, Passalacqua G, Vita D, Caminiti L, Parmiani S, Barberio G. Sublingual immunotherapy abrogates seasonal bronchial hyperresponsiveness in children with Parietaria-induced respiratory allergy: a randomized controlled trial. *Allergy* 2004;59:883–7.
- [39] 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.
- [40] Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006;61:198–201.
- [41] Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. Long-term efficacy of pre-seasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002;57:306–12.
- [42] Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children mono-sensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1392–7.
- [43] Reha CM, Ebru A. Specific immunotherapy is effective in the prevention of new sensitivities. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007;35:44–51.
- [44] Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1295–302.
- [45] Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L, Canonica GW, Passalacqua G. 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.
- [46] 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.
- [47] Halcken S, Lau S, Valovirta E. New visions in specific immunotherapy in children: an iPAC summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:60–70.
- [48] Diepgen TL. Early Treatment of the Atopic Child Study Group long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:278–86.
- [49] Wahn U, Warner J, Simons FE, de Benedictis FM, Diepgen TL, Naspitz CK, et al., EPAAC Study Group. IgE antibody responses in young children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:332–6.
- [50] Grimfeld A, Holgate ST, Canonica GW, Bonini S, Borres MP, Adam D, et al. Prophylactic management of children at risk for recurrent upper respiratory infections: the Preventia I Study. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1665–72.
- [51] Almqvist C, Garden F, Xuan W, Mhrshahi S, Leeder SR, Oddy W, et al., CAPS Team. Omega-3 and omega-6 fatty acid exposure from early life does not affect atopy and asthma at age 5 years. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1438–44.
- [52] Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG, et al. Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1178–84.
- [53] Bahir A, Goldberg A, Mekori YA, Confino-Cohen R, Morag H, Rosen Y, et al. Continuous avoidance measures with or without acaricide in dust mite-allergic asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:506–12.
- [54] Halcken S, Høst A, Niklassen U, Hansen LS, Nielsen F, Pedersen S, et al. Effect of mattress and pillow encasings on children with asthma and house dust mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:169–76.
- [55] Boner AL, Niero E, Antolini I, Valletta EA, Gaburro D. Pulmonary function and bronchial hyperreactivity in asthmatic children with house dust mite allergy during prolonged stay in the Italian Alps. *Ann Allergy* 1985;54:42–5.
- [56] Gøtzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma: systematic review. *Allergy* 2008;63:646–59.
- [57] Didier A, De Blay F, Tetu L, Dubus JC, Grimfeld A, Just J, et al. Existe-t-il des traitements spécifiques pour le patient asthmatique allergique? *Rev Mal Respir* 2007;24, 7541–51.
- [58] Avner DB, Perzanowski MS, Platts-Mills TAE, Woodfolk JA. Evaluation of different techniques for washing cats. Quantification of allergy removed from the cat and the effect on airborne Fel d1. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:307–12.
- [59] Shirai T, Matzui T, Suzuki K, Chida K. Effect of pet removal on pet allergic asthma. *Chest* 2005;127:1565–71.
- [60] Von der Heide J, Van Aalderen, Kauffman HF, Dubois AE, De Monchy JG. Clinical effects on air cleaners in homes of asthmatic children sensitized to pet allergens. *Allergy Clin Immunol* 1999;104:447–51.
- [61] De Blay F, Chapman M, Platts-Mills T. Environmental control with the cat in situ. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1334–9.

- [62] Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD002989.
- [63] Wood RA, Johnson EF, Vab Nattachen PH, Eggleston PA. A placebo-controlled trial of a HEPA air cleaner in the treatment of cat allergy. *Am J Resp Crit Care Med* 1998;158:115–20.
- [64] Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kattan M, Evans R, et al., Inner-City Asthma Study Group. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004;351:1068–80.
- [65] Kattan M, Stearns SC, Crain EF, Stout JW, Gergen PJ, Evans 3rd R, et al. Cost-effectiveness of a home-based environmental intervention for inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1058–63.
- [66] de Blay F, Fourgaut G, Hedelin G, Vervloet D, Michel FB, Godard P, et al., Scientific Committee of the MIEC Study. Medical Indoor Environment Counselor (MIEC): role in compliance with advice on mite allergen avoidance and on mite allergen exposure. *Allergy* 2003;58:27–33.
- [67] Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:167–73 [e7].
- [68] Malling HJ, Montagut A, Melac M, Patriarca G, Panzner P, Seberova E, et al. Efficacy and safety of 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with different clinical profiles of allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 2009;39:387–93.
- [69] Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD001186.
- [70] 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.
- [71] [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com).
- [72] Expert Panel Report 3 (EPR-3). Guidelines for the diagnosis and management of asthma – summary report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:594–138.
- [73] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al., World Health Organization; GA(2)LEN; Allergen; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63:8–160.
- [74] 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.
- [75] Ozdemir C, Yazici D, Gocmen I, Yesil O, Aydogan M, Semic-Jusufagic A, et al. Efficacy of long-term sublingual immunotherapy as an adjunct to pharmacotherapy in house dust mite-allergic children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:508–15.
- [76] Des Roches A, Paradis L, Knani J, Hejjaoui A, Dhivert H, Chanez P, et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996;51:430–3.
- [77] Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Berra D, Zanon P, Chiodini E, et al. Long-term comparison of sublingual immunotherapy vs inhaled budesonide in patients with mild persistent asthma due to grass pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:69–75.