

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2014

Thèse N° 020/14

PLACE DE L'IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA RHINITE ALLERGIQUE

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27/03/2014

PAR

Mr. AKASBI IMAD

Né le 15 Février 1988 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Rhinite allergique - Immunothérapie spécifique

Maladie respiratoires allergiques

JURY

M. EL ALAMI EL AMINE MOHAMED NOUR-DINE.....	PRESIDENT
Professeur d'Oto-rhino-laryngologie	
M. ZAKI ZOUHEIR.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Oto-rhino-laryngologie	
Mme. AMARA BOUCHRA.....	} JUGES
Professeur de Pneumo-phtisiologie	
Mme. SERRAJ MOUNIA.....	
Professeur agrégé de Pneumo-phtisiologie	
M. EL AZAMI EL IDRISI MOHAMMED.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant d'Immunologie	

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
HISTORIQUE DE L'IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE	4
MECANISME IMMUNOPATHOLOGIQUE DE LA RHINITE ALLERGIQUE.....	10
MECANISMES D'ACTION DE L'IMMUNOTHERAPIE.....	17
QUAND INSTITUER UNE IMMUNOTHERAPIE.....	30
MODALITES DE PRESCRIPTION DE L'IMMUNOTHERAPIE	39
I. Immunothérapie spécifique injectable.....	41
II. Immunothérapie spécifique sublinguale.....	51
III. Particularités.....	56
1. La gestion des interruptions du traitement.....	56
2. Changement du mode d'administration.....	58
3. Les extraits allergéniques.....	63
EFFICACITE DE L'IMMUNOTHERAPIE	67
EFFETS SECONDAIRES DE L'IMMUNOTHERAPIE	85
ETAT DE L'IMMUNOTHERAPIE AU MAROC.....	90
DISCUSSION.....	107
CONCLUSION	116
BIBLIOGRAPHIE.....	118
RESUME	126

LISTE DES ABREVIATIONS :

ITS	: Immunothérapie spécifique.
ITA	: Immunothérapie allergénique.
ITSSC/ITSC	: Immunothérapie spécifique sous cutané.
ITSSL/ITSL	: Immunothérapie spécifique sublinguale.
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
ARIA	: Allergic Rhinitis and its impact on Asthma.
WAO	: World allergie association.
APSI	: Allergènes préparés spécialement pour un individu.
EBM	: Evidence-Based Medicine (médecine factuelle).
AMM	: Autorisation de mise sur le marché.
IR	: Indice de réactivité.
IC	: Indice de concentration.
IL	: Interleukine.
EMA	: Agence européenne du médicament.
CD	: Cellule dendritique.
IFN- γ	: Interféron- γ .
TNF	: Facteur de nécrose tumorale.
TLR	: TOLL LIKE RECEPTOR.
Trég/LT reg	: Lymphocytes T régulateurs.
TH1,TH2	: Lymphocytes T auxiliaires.
Tr1	: Sous-groupe de cellules T régulateurs.
Brég/LB reg	: Lymphocytes B régulateurs.
SPLF	: Société de Pneumologie de Langue Française.

SMD : Différence moyenne standardisée.

IMAO : Inhibiteurs de la monoamine oxydase.

SFORL-CCF : Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face
et du Cou.

SFDRMG : Société Française de Documentation et de Recherche en Médecine
Générale.

RQLQ : Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire.

ARTSS : Average Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score.

INTRODUCTION

La rhinite allergique (RA) est la pathologie allergique la plus fréquente pouvant atteindre 40 % de la population des adultes jeunes et des enfants. Sa prévalence est en constante augmentation. La rhinite allergique représente un problème de santé publique à l'échelon mondial, affectant plus de 500 millions de sujets. La rhinite saisonnière récurrente en est la forme clinique la plus classique. L'absence de mortalité et d'hospitalisation liée à cette affection n'en fait pas pour autant une maladie banale car il suffit pour s'en convaincre d'analyser les données de son coût sociétal et du niveau d'altération de la qualité de vie des personnes atteintes de formes modérés à sévères.

Les recommandations internationales et les sociétés savantes proposent de recourir à l'ITS lorsque la rhinite allergique est modérée à sévère, qu'elle est mal contrôlée par le traitement pharmacologique adéquat ou que ce traitement est refusé par le patient ou entraîne des réactions secondaires importantes. Cette immunothérapie est le seul traitement étiologique pouvant modifier l'évolution de la maladie. Il consiste à stimuler le système immunitaire en administrant habituellement des doses croissantes d'allergène afin d'induire une tolérance spécifique à l'allergène. Ce traitement peut être administré soit par la voie injectable soit par la voie sublinguale.

L'efficacité de l'ITS a été prouvée par plusieurs études et méta analyses qui ont montré une diminution de la consommation médicamenteuse et une amélioration des scores des questionnaires sur la qualité de vie chez les patients ayant bénéficiés d'une immunothérapie spécifique.

L'ITS est un traitement contraignant par sa durée. Le praticien doit sélectionner les bons candidats à cette thérapeutique qui auront un rapport bénéfice/risque positif et qui s'engageront à suivre le protocole thérapeutique sur plusieurs années.

L'objectif de cette thèse est une mise au point sur l'ITS et sa place dans la prise en charge de la rhinite allergique en se basant sur les méta-analyses dans la littérature, ainsi qu'une évaluation de la pratique et de l'état de l'ITS au Maroc afin d'inciter les praticiens à recourir à l'ITS quand l'indication s'impose.

HISTORIQUE DE L'IMMUNOTHERAPIE

En 1911, après que Charles Harrison Blake (1820–1900) ait magistralement démontré le rôle des pollens au cours du catarrhe Aetius (ou Hay Fever), les découvertes de la bactériologie et leurs conséquences (la vaccination) exercent une empreinte importante sur la médecine. En 1903, Dunbar isole une fraction protéique dans les grains de pollen. C'est une « toxine » (toxalbumine) qui, injectée au cheval ou au lapin, permet de produire une « antitoxine » qui, à son tour administrée à l'individu allergique aux pollens, devrait être capable de le protéger en suscitant la production d'anticorps protecteurs. C'est ainsi que Dunbar produisit le «Pollantin» dont l'efficacité thérapeutique, aussi bien par voie nasale qu'oculaire était plus que modeste, se révélant même dangereuse après injection sous-cutanée (réactions anaphylactiques). Les travaux de Noon et de Freeman se basent sur le même principe que celui de Dunbar, mais avec une technique différente et novatrice (étude de la sensibilité du malade par le test de provocation conjonctivale), progression et individualisation des doses qui constituent les prémisses de la désensibilisation. Ces deux auteurs affinèrent leur technique : Noon en identifiant une «toxine soluble» dans le pollen de phléole et en créant les unités qui portent son nom ; Freeman en codifiant la technique d'injections et l'évaluation des résultats à partir des opinions du patient et du médecin. Les techniques furent ensuite améliorées par Arthur-Fernandez Coca et Robert A. Cooke, Mary Loveless, et d'autres (1). Qui ont aussi travaillé pour essayer de trouver la progression optimale des doses tout en essayant d'améliorer la qualité des extraits. Il est vrai que, si la désensibilisation améliore bon nombre de patients (la sensibilité des patients peut diminuer jusqu'à cent fois en utilisant des doses bien administrées), la vaccination préventive de Noon et Freeman a des effets secondaires. La désensibilisation par injections sous-cutanées fut jalonnée par des incidents et même des accidents sévères, dont certains furent mortels (2).

En 1987, après quelques publications, l'article de Lockey et al. fut le premier à tirer la sonnette d'alarme sur les accidents graves de l'ITS (46 décès entre 1945 et 1987 à la suite de tests cutanés ou d'injections sous-cutanées d'allergènes). Chez les 30 patients ayant développé des réactions après injections de désensibilisation, le début des symptômes avait été inférieur à 30 minutes dans 22 cas (73,3 %), supérieur à 30 minutes dans trois cas sur 30 (10 %) et non précisé dans les cinq autres cas (16,7 %). Dans 14 cas sur 16 (87,5 %), la cause du décès était respiratoire. Ces faits eurent trois types de conséquences :

- mise en place de règles de bonne pratique de la désensibilisation par les sociétés savantes.
- placement de la désensibilisation sous la pleine responsabilité du médecin.
- surveillance du patient désensibilisé au moins 30 minutes après l'injection au cabinet du médecin.

Malgré ces recommandations, la désensibilisation fut bannie dans l'asthme et la pollinose au Royaume-Uni et quelques pays du Nord de l'Europe. Toutefois, elle continua à être utilisée en France, dans les pays d'Europe du Sud et aux États-Unis. Les règles de bonne pratique diminuèrent aussi les risques. Dans l'étude de Vervloet et al. Publiée en 1980, concernant 19 739 patients et 151 997 injections, il y eut 155 réactions systémiques (0,1 %) plus fréquentes avec les pollens (0,2 %). L'expression clinique était variée : asthme, rhinite, urticaire. Les causes de ces accidents, connues dans 59 % des cas, étaient une dose excessive, une technique d'injection inadéquate, un asthme mal équilibré et non contrôlé. L'équipe de Lockey ajoutait d'autres facteurs de risque : asthme, sensibilité exquise à un allergène, usage des bêta-bloqueurs, technique «rush» aux doses élevées (1, 2).

Mais lorsque les règles étaient respectées, le risque de l'ITS devenait faible. Le taux annuel de décès faisant suite à l'injection d'extraits allergéniques restait faible aux États-Unis (un pour deux millions de doses), mais des efforts étaient recommandés pour le réduire encore. Les mêmes constatations étaient faites en 2004. Il fallait alors que l'ITS injectable passe avec succès les épreuves de l'evidence-based medicine (EBM) avec les méta analyses d'Abramson et al. La dernière de la série (2010) totalise 88 essais cliniques retenus dont 13 nouveaux : acariens (42 études), pollens (27 études), animaux (dix études). La réduction des symptômes est significative (OR 0.59), ainsi que celle des besoins médicamenteux et de l'hyperréactivité bronchique. Dans une étude, le degré d'efficacité est comparable aux corticoïdes. Plusieurs voies d'immunisation (cutanée, nasale, bronchique) furent expérimentées, mais la voie prometteuse se révéla être la voie sublinguale, proposée pour la première fois par Morris (en 1969), par Scadding et Brostoff (en 1986), puis par Sabbah et al. (en 1990) (1). Depuis les années 90, l'immunothérapie connaît des changements remarquables. Ainsi, la voie sous-cutanée a laissé progressivement la place à la voie sublinguale. Cette voie d'administration va relancer la recherche clinique visant à offrir aux patients allergiques un traitement adapté à leurs attentes (2). D'abord avec des solutions d'allergènes standardisées répondant à la réglementation d'un allergène préparé spécifiquement pour un individu (APSI). La voie sublinguale stricte doit être différenciée de la voie orale en effet le produit, sous forme de gouttes, est déposé sous la langue, gardée en bouche pendant deux minutes avant d'être dégluti (3). Dès lors, l'immunothérapie sublinguale connaît un essor considérable avec des études cliniques de grande échelle et de très nombreuses publications qui valident l'efficacité et la tolérance de ce traitement. Ces conclusions seront d'ailleurs reprises dans les différents consensus internationaux OMS, ARIA ou encore WAO (1).

Après toute cette période riche en découvertes, c'est à partir des années 2000 que l'immunothérapie allergénique va connaître un véritable tournant avec le développement puis l'enregistrement en Europe de la forme comprimé d'immunothérapie allergénique en tant que spécialité pharmaceutique. L'immunothérapie est entrée dans une nouvelle ère : celle des essais cliniques solides, des spécialités pharmaceutiques enregistrées et de la médecine basée sur les preuves. Ainsi, ce traitement répond aux critères et exigences de l'agence européenne du médicament (EMA) (2).

En France, deux laboratoires ont développé depuis quelques années des formes comprimés à dissolution rapide pour le traitement de l'allergie aux pollens de graminées. La spécialité Grazax® (Laboratoire ALK-Abello) contient uniquement du pollen de phléole (*Phleum pratense*). Elle est commercialisée en France depuis février 2011 sous forme d'un comprimé lyophilisé à 75 000 Standardized Quality Tablet (SQ-T), qui contiendrait approximativement 15 micro g de Phléole. La spécialité Oralair® (Laboratoire Stallergènes) inclut cinq pollens de graminées (ivraie *Lolium perenne*, pâturin *Poa pratensis*, phléole *Phleum pratense*, dactyle *Dactylis glomerata* et flouve *Anthoxanthum odoratum*). Elle a obtenu une AMM européenne mais n'est pas encore commercialisée en France ; elle est déclinée sous forme de lyophilisats dosés à 300 index de réactivité (IR) contenant approximativement 25 micro g/ml du groupe cinq des allergènes majeurs des graminées (3).

Autres voies d'administration :

- La voie nasale et la voie bronchique :

Elles ont été peu explorées du fait des symptômes locaux ou généraux importants qu'elles ont pu déclencher dans les premières tentatives pour développer ces voies. La voie intranasale a été explorée depuis la fin des années 1990 par les équipes italiennes et a même été commercialisée en Italie.

- La voie épi cutanée : le patch

Une seule étude a montré que l'ITS transdermique aux pollens de graminées, administrée grâce à un patch, permettait une diminution des symptômes de rhinite Il pourrait s'agir d'une voie d'administration relativement sûre mais d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

- La voie intralympatique

Elle a été pratiquée chez l'homme par une équipe. Chez l'homme, trois injections intraganglionnaires de pollens de graminées seraient aussi efficaces sur les symptômes de rhinoconjunctivite que trois ans d'ITS par voie sous-cutanée .Les voies épicutanée et intralympatique sont en cours d'exploration (3).

MECANISME
IMMUNOPATHOLOGIQUE DE
LA RHINITE ALLERGIQUE

Le déroulement de la réaction allergique passe par 3 phases de l'hypersensibilité immédiate, dite de type I dans la classification de Gell et Coombs :

I. La phase de sensibilisation :

La réponse immunitaire chez le patient atopique est caractérisée par une production élevée de cytokines de type TH2 (IL 4 , IL 5, IL 13) par les lymphocytes T CD4+ spécifique de l'allergène. Les cellules TH2 qui polarisent la réponse inflammatoire vers un profil humoral, activent un clone lymphocytaire B qui migre vers les tissus où ils se transforme en plasmocytes pour sécréter des IgE identiques au récepteur membranaire spécifique de l'allergène et favorisent sa prolifération et sa survie grâce notamment à la sécrétion d'interleukines 4 et 10. Les cellules TH2 activent aussi les polynucléaires éosinophiles en produisant de l'IL-5. Cette première phase est totalement asymptomatique et silencieuse. Sa durée est variable d'un individu à l'autre. A ce stade, le sujet est dit « sensibilisé » à l'allergène en cause, mais ne présente aucune manifestation clinique (4, 10) (Figure1).

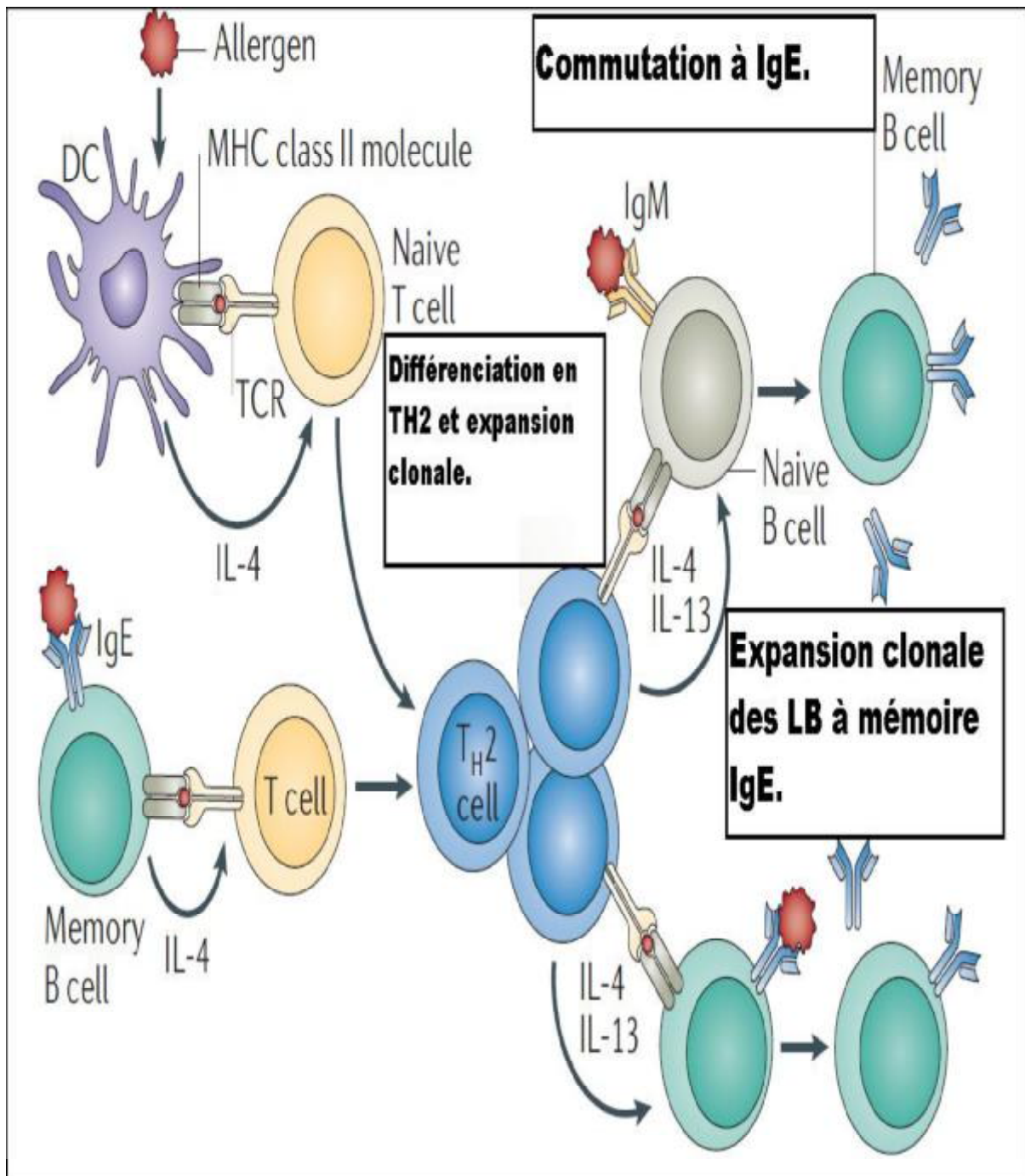


Figure1 : Phase de sensibilisation de la réaction allergique (25).

II. La phase effectrice :

Les IgE se fixent ensuite à leurs récepteurs de haute affinité (FcεRI) exprimés par les cellules effectrices telles que les polynucléaires basophiles et les mastocytes. En cas d'exposition continue ou de nouvelle exposition à l'allergène, elles induisent la dégranulation de ces cellules, la libération de l'histamine, des leucotriènes et des cytokines qui entretiennent la stimulation mastocytaire et la phase précoce de la réaction allergique de type I. Cela explique les manifestations cliniques immédiates localisées au niveau du site de la réaction et notamment les principaux symptômes de la rhinite allergique. Parallèlement, d'autres médiateurs (interleukines et chimiokines) libérés lors de la dégranulation, préformés ou néoformés initient la réponse allergique retardée en favorisant le recrutement de cellules inflammatoires, au premier rang desquelles figurent les polynucléaires basophiles et éosinophiles. Ceux-ci amplifient la réponse inflammatoire allergique qui aboutit à la formation d'un infiltrat cellulaire local. Même si les mécanismes physiopathologiques mis en jeu dans la rhinite allergique sont complexes, leur connaissance s'avère importante, à la fois pour adapter la prise en charge thérapeutique et pour comprendre certaines données épidémiologiques (4, 10, 12) (Figure 2).

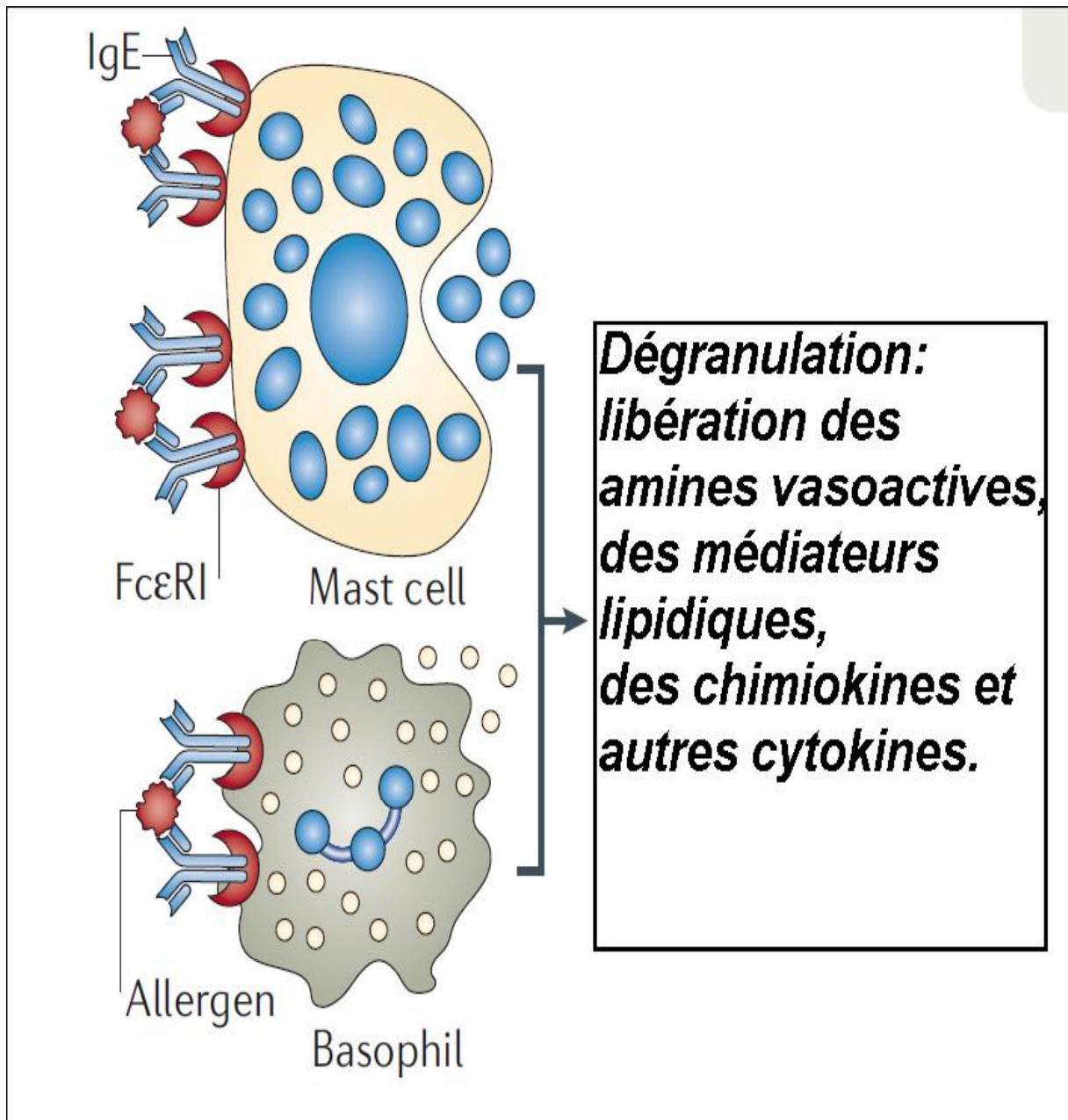


Figure 2 : Phase effectrice de la réaction allergique (25).

III. La phase tardive :

Après migration vers les sites d'exposition à l'allergène sous l'influence de chimiokines et d'autres cytokines, les cellules T spécifiques de l'allergène sont réactivées et subissent une expansion clonale. La présentation locale de l'antigène par les cellules dendritiques (CD) augmente l'activation des cellules T. La production locale d'IgE est spécifique de la rhinite allergique et de l'asthme. Les éosinophiles sont l'une des principales cellules inflammatoires (constituant jusqu'à 50% de l'infiltrat cellulaire). Les cellules, qui produisent de l'interféron- γ (IFN- γ) et le facteur de nécrose tumorale (TNF), contribuent à l'activation des mastocytes et des basophiles, qui libèrent de l'histamine, des chimiokines et d'autres cytokines, contribuant également à la phase tardive de la réaction allergique (12, 25) (Figure 3).

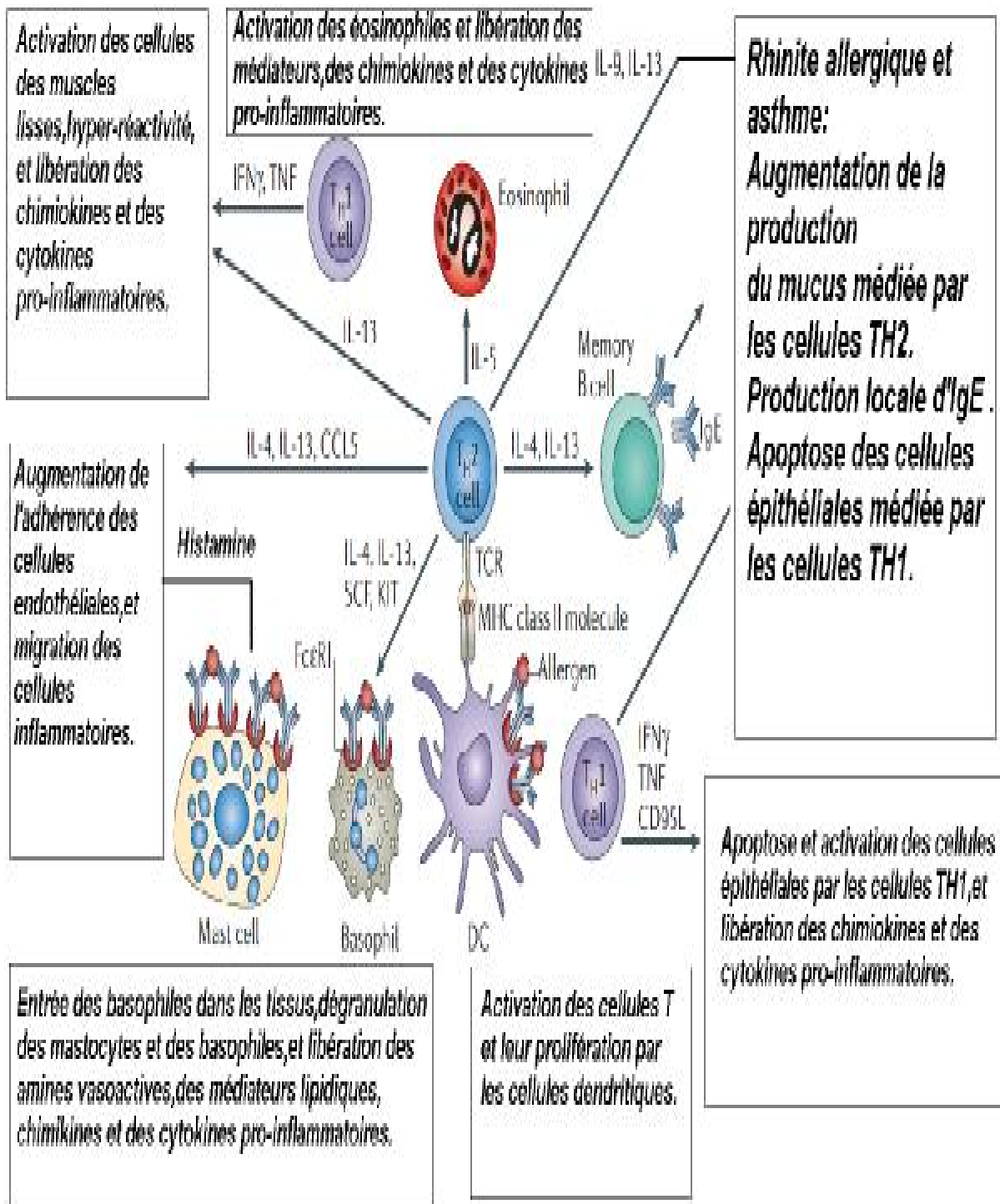


Figure 3 : Phase tardive de la réaction allergique (25).

MECANISMES
D'ACTION DE
L'IMMUNOTHERAPIE

Si les premiers succès de la « désensibilisation » remontent au début du 20^{ème} siècle, ce n'est que très récemment, avec la découverte notamment des lymphocytes T régulateurs, qu'une partie des mécanismes de l'allergie puis de l'immunothérapie spécifique de l'allergène a été élucidée (7).

Quelle que soit la voie d'administration utilisée lors de l'ITS, l'allergène est capturé par les cellules présentatrices d'antigènes selon le même processus que celui qui permet la mise en place d'une réponse immune spécifique. Il fait intervenir, principalement, les cellules dendritiques. Ces cellules sont essentielles pour l'activation des lymphocytes T auxiliaires TH ainsi que leur polarisation en différentes sous populations (TH1, TH2, TH17, TH9, TH22 ou Trèg) (7,24).

La peau, qui représente une barrière physique avec l'environnement, possède aussi la capacité de présenter l'antigène, car elle est riche en cellules dendritiques (cellules de Langerhans). La peau constitue ainsi un site privilégié pour l'administration de l'allergène dans l'immunothérapie spécifique de l'allergène (7).

La muqueuse de la cavité buccale est également riche en cellules dendritiques, notamment de type cellules de Langerhans. Le type de cellules dendritiques présentes au niveau du site d'administration de l'allergène est important, car certaines de leurs sous-populations sont connues pour induire plus facilement des réponses tolérogènes (7 ,25).

Après administration par voie sous-cutanée ou sublinguale, l'allergène est donc capturé par les cellules dendritiques de la peau (voie sous-cutanée) ou de la cavité buccale (voie sublinguale) par différents mécanismes (pinocytose, phagocytose ou endocytose) avec la participation des TLR (TOLL LIKE RECEPTOR), pour certains antigènes (par exemple TLR4 pour les acariens) (7, 26).

L'ITSL dépend des caractéristiques anatomiques et fonctionnelles du tissu de la muqueuse buccale, qui a un caractère naturel tolérogène. Il possède une capacité de cicatrisation rapide et défie l'inflammation en dépit d'une colonisation bactérienne élevée. L'absence de cellules inflammatoires autour de tissu muqueux et une perméabilité élevée pour les allergènes sont en faveur de l'efficacité de l'ITSL (4, 6, 24).

Une fois internalisés, les allergènes sont classiquement modifiés et associés aux molécules du CMH de classe II pour être présentés aux lymphocytes T CD4 exprimant des marqueurs tels que CD83, des molécules du CMH de classe II et le récepteur de chimiokines CCR7. L'expression de ces molécules est cependant variable selon la sous-population de cellules dendritiques impliquée, la nature de l'allergène, la posologie de ce dernier ou la voie d'administration. La maturation des cellules dendritiques s'accompagne également d'une modification de leurs capacités de production de cytokines (7,13).

L'immunothérapie spécifique de l'allergène permet ainsi d'induire, selon les sous-populations de cellules dendritiques impliquées, une production d'IL-12, Et INF- γ , qui sont des cytokines pro-inflammatoires, ou d'IL-10 / TGF- β , qui sont des cytokines tolérogènes (7, 24, 26).

La maturation induite par les allergènes s'accompagne également d'une migration des cellules dendritiques vers les organes lymphoïdes secondaires, où se produit la rencontre avec les lymphocytes T naïfs conduisant à leur activation et différenciation (7). L'ITS agit à chaque étape de la réaction allergique selon différents mécanismes (7, 25, 26).

I. Rôle des LT reg :

Il est maintenant admis que l'efficacité de la désensibilisation repose sur la réorientation du système TH2 vers le système TH1 et sur la modulation des réponses immunes par les lymphocytes T régulateurs spécifiques de l'allergène (5). C'est dans le domaine de l'activation des LT que la plupart des études portant sur le mécanisme d'action de l'ITS ont été publiées au cours des 15 dernières années. Après la découverte du modèle TH2 au début des années 1990, il a été postulé que l'ITS était capable d'induire une réorientation de l'activation TH2 vers TH1 inhibant ainsi l'activation des éosinophiles et des cellules T et réorientant la synthèse des immunoglobulines IgE vers IgG4 (6, 8, 9, 25, 26) (Figure 4).

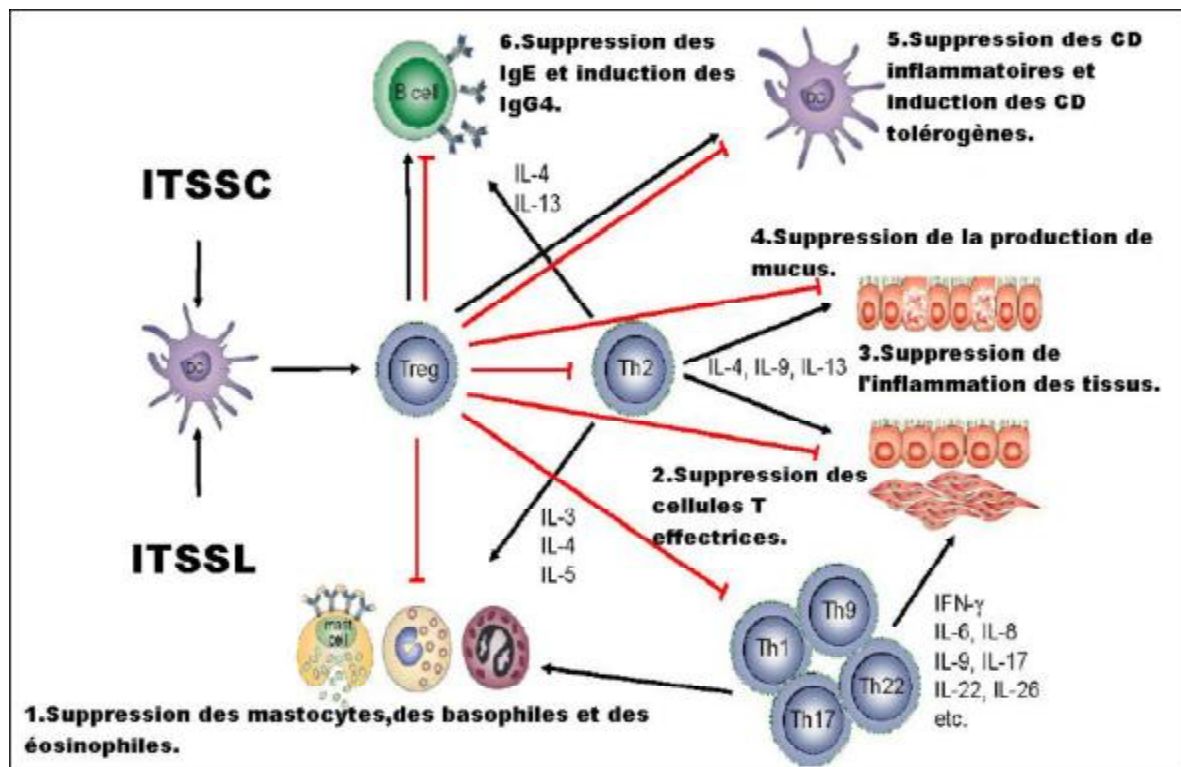


Figure 4 : Mécanismes de l'ITS et le rôle des Trég dans la rhinite allergique(24)

(ITSSC : Immunothérapie spécifique sous cutanée, ITSSL: Immunothérapie spécifique sublinguale, CD : cellules dendritiques).

Un allergène est capturé par les cellules dendritiques régionales menant à l'induction des lymphocytes T régulateurs Ces cellules suppriment les réactions allergiques, directement et indirectement par les mécanismes suivants :

1. Suppression des mastocytes, des basophiles et des éosinophiles.
2. Suppression des cellules T effectrices.
3. Suppression des cellules inflammatoires migratrices dans les tissus et l'inflammation des tissus.
4. Suppression de la production de mucus.
5. Suppression des cellules dendritiques inflammatoires et induction des cellules dendritiques tolérigènes.
6. Suppression des IgE spécifiques et l'induction de l'IgG4 partir de Cellule B.

Par ailleurs, la réduction de la production de cytokines de type IL-4, IL-13, IL-9 ou IL-5, liée à la réduction des lymphocytes TH2, conduit à la réduction des basophiles, mastocytes et éosinophiles, qui sont dépendantes de ces cytokines et donc à une réduction des symptômes (13, 25). L'apparition d'une tolérance est associée au développement de lymphocytes T périphériques tolérogènes : les lymphocytes T régulateurs (Trég). Certains sont présents dès la naissance dans le thymus, ce sont les Trég FOXP3+CD4+CD25+, et d'autres qui sont induits secondairement au niveau périphérique. Parmi ces derniers un sous-groupe, les lymphocytes Tr1, semblent jouer un rôle tolérogène majeur dans l'ITS. Leur présence serait prépondérante dans les phases initiales de l'ITS et l'augmentation de ces cellules et de leurs médiateurs (cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10 et TGF- β) a été constatée dans le sang et dans les organes périphériques comme la muqueuse nasale chez les patients désensibilisés. De même, leur suppression spécifique conduit à la réapparition des signes cliniques de l'allergie. Cette augmentation des Tr1 s'observe dans les 3 à 6 premiers mois de traitement avec, dans les mois qui suivent, une réduction de leur nombre (3, 7, 9, 24).

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans la suppression et / ou le contrôle de l'inflammation allergique. Les Trég non seulement diminuent les réponses immunitaires de type TH2, mais aussi ciblent d'autres types cellulaires tels que les cellules dendritiques, les mastocytes, les basophiles et les éosinophiles. Ils régulent, également, la production des IgE spécifiques de l'allergène et induisent la production d'IgG4 et IgA (7, 9, 13, 24).

Les Trég sont capables d'inhiber directement la dégranulation des mastocytes par interaction OX40-OX40 Ligand. Les deux sous-populations de cellules Trég inductibles, à savoir les cellules FOXP3+ et les cellules Tr1 IL-10-positifs jouent un rôle clé dans la tolérance de l'allergène et elles peuvent être induites par l'ITS chez l'homme. Il a été bien établi que FOXP3 agit comme le principal facteur de transcription pour le développement et la fonction des cellules Trég. Des patients ayant des mutations du gène FOXP3 souffrent de maladies auto-immunes et allergiques dues à des cellules Trég non fonctionnelles (7, 8, 24).

II. Régulation d'anticorps spécifiques de l'allergène IgG4,

IgA :

L'immunoglobuline IgG4 est un isotype non inflammatoire qui protège de la réaction allergique en capturant l'allergène avant de se fixer sur les IgE présentes à la surface des cellules effectrices (9,24).

L'IL10, est une des cytokines clé sécrétée par les lymphocytesTr1, et joue un rôle dans l'orientation du profil de sécrétion des lymphocytes B vers la synthèse d'IgG4 plutôt que celle des IgE. A ce titre, l'IL10 serait un puissant modulateur de la tolérance, agissant à la fois sur les IgE totales et sur les IgE spécifiques, avec au final une diminution du ratio IgE/IgG4. La synthèse d'IgA au niveau des muqueuses serait modulée par l'activation des lymphocytes B via les récepteurs TLR7 et TLR9 (3, 4, 6, 9, 24).

III. Rôle des lymphocytes B régulateurs (LB reg) :

Il a été démontré que des cellules B régulatrices (Brég) sont impliquées dans la modulation immunitaire établie par l'ITS. Ces Brég sont capables de sécréter de l'IL-10, de réguler le développement, la prolifération et le maintien de cellules T CD4 effectrices, des cellules T mémoire ainsi que des cellules Trég. Des études récentes suggèrent qu'il existe plusieurs populations phénotypiquement distinctes de cellules Brég productrices d'IL-10. Ils pourraient, ainsi, constituer une cible pour l'ITS (24).

IV. Effets de l'ITS sur les paramètres cliniques et immunologiques :

L'ITS agit sur plusieurs paramètres cliniques et immunologiques et les modifie durant toute la période de l'immunothérapie :

Sur le plan immunologique : cette régulation se manifeste à différents niveaux de la réponse immunitaire (Figure 5):

1. Effet de désensibilisation rapide avec une diminution de la dégranulation des mastocytes et des basophiles peu de temps après la première administration d'allergènes.
2. Génération de cellules Trég spécifiques de l'allergène et suppression des cellules effectrices.
3. Augmentation rapide et une baisse tardive des taux d'IgE spécifiques de l'allergène.
4. Augmentation relativement précoce des IgG4 spécifiques de l'allergène.
5. Diminution tardive de la réactivité aux tests cutanés.
6. Diminution du nombre de mastocytes et des éosinophiles et de la libération de leurs médiateurs dans les tissus après quelques mois.

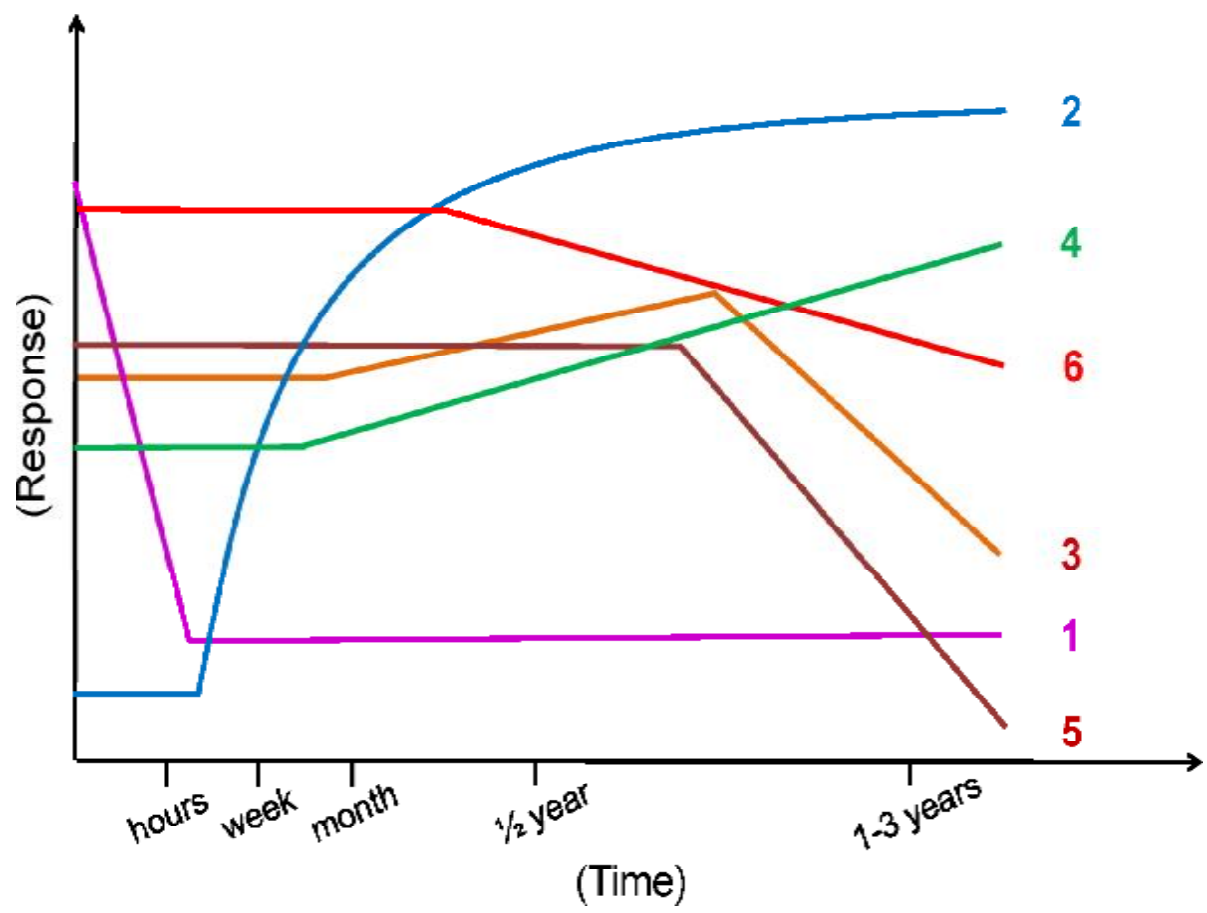


Figure 5 : Régulation de l'immunité durant l'ITS (24).

Sur le plan clinique (Figure 6) :

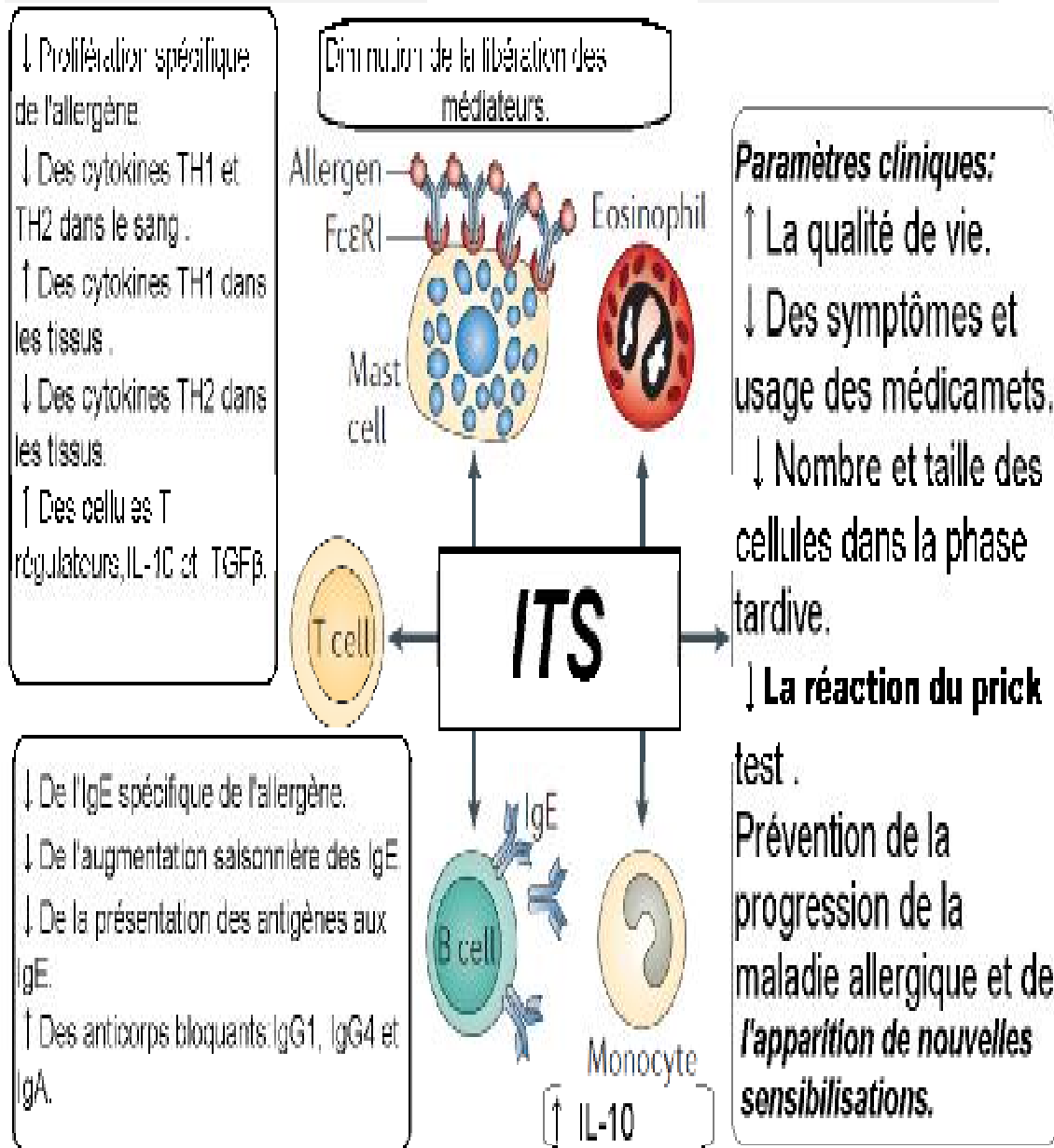


Figure 6 : Effets de l'ITS sur les paramètres cliniques et immunologiques (25).

En résumé :

- La désensibilisation agit en modulant les réponses immunes par des lymphocytes T régulateurs spécifiques de l'allergène.
- Les lymphocytes T régulateurs du sous-groupe 1 (Tr1) sont prédominants chez les sujets sains, tolérant l'allergène.
- Pour l'immunité humorale, on note une augmentation des IgE spécifiques de l'allergène en début de désensibilisation puis secondairement une tendance à leur diminution.
- L'IL10 serait un puissant modulateur de la tolérance, agissant à la fois sur les IgE totales et sur les IgE spécifiques, avec finalement baisse du rapport IgE/IgG4. La synthèse d'IgA au niveau des muqueuses serait modulée par l'activation des lymphocytes B via les récepteurs TLR7 et TLR9 (4, 6, 24).
- Dans la voie sublinguale, les cellules présentatrices de l'antigène de la muqueuse buccale joueraient un rôle tolérogène prépondérant.
- L'ITS par voie sublinguale s'accompagnerait d'une diminution des mastocytes dans la région sublinguale et d'une augmentation des lymphocytes Trég (FOXP3+) dans la muqueuse sublinguale et dans le sang périphérique (5).
- Réorientation de l'activation TH2 vers le sens TH1.
- L'induction des cellules T régulatrices est probablement le mécanisme le plus important de l'ITS. En effet la tolérance clinique vis-à-vis d'un allergène est associée à la présence en périphérie de lymphocyte T tolérants vis-à-vis du même allergène (7).

QUAND INSTITUER
UNE
IMMUNOTHERAPIE ?

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

- 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 exceptionnellement.
- Caractériser les autres agents pouvant être responsables des mêmes symptômes.
- Evaluer 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 (14, 23, 47).
- Apprécier la qualité du vaccin par la standardisation et la connaissance de sa puissance et durée de conservation.
- Evaluer le coût et le ratio risque/bénéfice de l'immunothérapie.
- Evaluer l'effet de l'éviction allergénique dans les situations où celle-ci est réalisable (14, 23).

- 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 par immunothérapie 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 (14, 23).

I. Les indications :

Avant de proposer une ITS, le praticien doit toujours comparer les bénéfices relatifs (données d'efficacité de la littérature), les risques en cours par le patient (données de sécurité de la littérature), le coût et les désagréments des traitements pharmacologiques et immunologiques. Ainsi, une ITS peut être proposée lorsque la réalité et le poids de responsabilité de la sensibilisation à ces allergènes ont été démontrés, lorsque la maladie allergique respiratoire résiste aux mesures d'éviction (souvent difficiles à mettre en œuvre) et au traitement pharmacologique classique, ou lorsque celui-ci est responsable d'effets secondaires importants ou est refusé par le patient. Toutes les rhinoconjunctivites, tous les asthmes, ne sont en effet pas allergiques et le fait de déceler un test cutané positif chez ces patients ne démontre pas le poids de la responsabilité de cet allergène dans l'histoire naturelle des troubles et donc l'espoir d'amélioration attendue par l'ITS (5, 47).

La symptomatologie doit être suffisamment gênante et/ou nécessite un traitement pharmacologique quasi permanent pour justifier la mise en place d'une ITS avec les contraintes qu'elle impose. Celle-ci reste un traitement de longue durée pour lequel une bonne observance est un facteur essentiel de succès (3).

Chez l'enfant, la désensibilisation a un intérêt particulier car les allergènes sont une cause fréquente de déclenchement des symptômes. L'aspect préventif sur le développement de nouvelles sensibilisations ou sur l'aggravation de la maladie respiratoire est un argument supplémentaire pour l'utilisation de ce traitement à cet âge. Pour l'OMS, la limite d'âge inférieure pour débiter une ITS par voie sous-cutanée ou sublinguale est cinq ans. La voie sublinguale pourrait être efficace entre trois et cinq ans mais il y a trop peu d'essais spécifiquement dans cette tranche d'âge pour pouvoir la recommander. On peut par ailleurs penser que du point de vue allergologique, la sensibilisation aux pollens acquiert toute sa pertinence vers l'âge de cinq ou six ans. Les autres prérequis permettant de justifier la mise en place d'une ITS chez un enfant sont les mêmes que chez l'adulte (3, 23).



Place de la désensibilisation dans la prise en charge de la rhinite allergique

Consensus ARIA 2001 et 2007

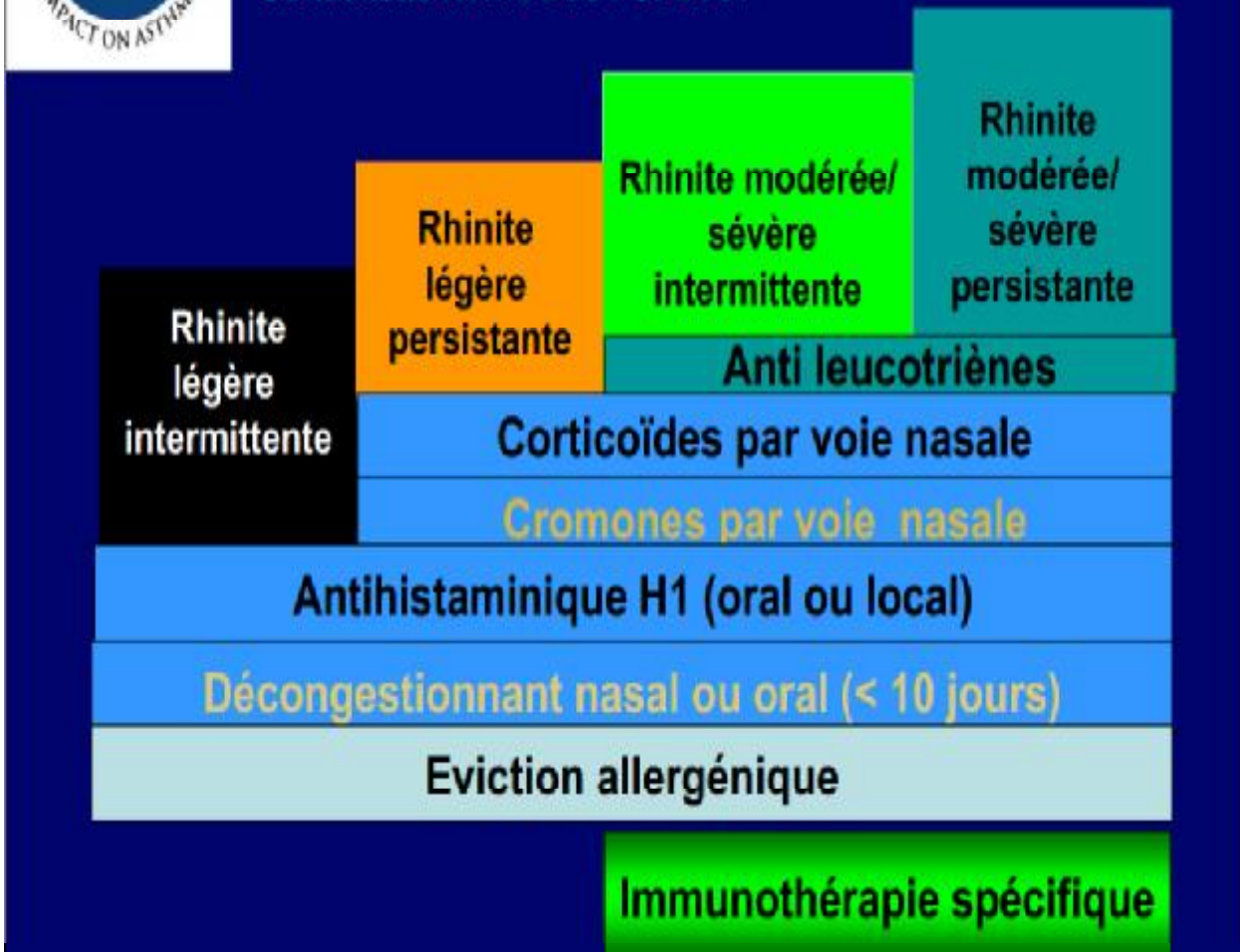


Figure 7 Indications de l'ITS selon la classification de la RA (consensus ARIA)(30).

II. Les contre-indications de L'ITS :

Les contre-indications chez l'adulte comprennent d'abord toutes les pathologies qui pourraient diminuer les capacités du patient à survivre à une réaction allergique grave (maladie coronarienne, asthme sévère non contrôlé). Un traitement par bêtabloquants (y compris en collyre) est susceptible de minimiser l'efficacité des traitements pouvant être nécessaires pour la prise en charge d'une réaction systémique. Si un patient relève de l'indication d'une désensibilisation, une discussion peut être engagée avec le prescripteur du traitement bêtabloquant pour envisager son remplacement éventuel par une autre classe médicamenteuse. Cette contre-indication classique pourrait être réévaluée pour la voie sublinguale, compte-tenu de la rareté des effets systémiques (3, 23).

Les malades asthmatiques sévères ou non contrôlés avec un VEMS inférieur à 70 % de la valeur théorique attendue ne doivent pas débiter une ITS avant l'obtention d'une stabilisation des paramètres fonctionnels et des symptômes. Habituellement l'ITS ne doit pas être initiée pendant la grossesse, notamment du fait des risques potentiels qu'une réaction systémique impliquerait pour le fœtus. Le début du traitement peut être reporté à la fin de la période d'allaitement. A ce jour, au vu des différentes études rétrospectives qui ont pu être menées, il n'a pas été constaté d'augmentation du risque d'avortement spontané, de prématurité ou de malformations fœtales chez les femmes continuant l'ITS pendant la grossesse. En concertation avec la patiente, on pourra proposer dans la majorité des cas de maintenir la désensibilisation chez une patiente qui débiterait une grossesse pendant le traitement et d'éviter toute augmentation de dose tout au long de la grossesse et de l'allaitement. Chez l'enfant, les contre-indications sont les mêmes que celles de l'adulte et il faut y ajouter un âge inférieur à cinq ans (3, 23, 47).

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 et sublinguale sont contre-indiquées dans un certain nombre de circonstances :

- maladies auto-immunes et déficits immunitaires.
- affections malignes.
- psychopathies sévères.
- traitements par bêtabloquants, 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.

Pour la voie sublinguale, il faut y ajouter les maladies buccales chroniques :
aphtose, lichen érosif, parodontopathies persistantes.

Il existe, en outre, des contre-indications temporaires pour les 2 voies :

- 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 encore gingivite en cas d'ITS sublinguale (15, 23).

Chez l'enfant : l'ITS n'est pas validée chez l'enfant de moins de cinq ans par manque d'études spécifiques dans cette tranche d'âge. L'ITS sous-cutanée paraît de toute façon irréalisable dans ce contexte et il n'est pas sûr que la désensibilisation par voie sublinguale soit d'un maniement plus aisé à cet âge, surtout avec les formes suspension actuellement disponibles. Au-delà de cinq ans, les contre-indications de l'ITS sont les mêmes que chez l'adulte (3).

MODALITES DE
PRESCRIPTION DE
L'IMMUNOTHERAPIE

En pratique, il n'est pas recommandé d'effectuer une ITS avec plus de deux allergènes. Les essais effectués avec des mélanges d'allergènes ont, pour la plupart, donné lieu à des résultats négatifs. Cela ne signifie pas qu'il faut exclure systématiquement des indications de l'ITS les patients qui présentent des tests cutanés d'allergie positifs à plusieurs allergènes. En effet, certaines positivités des tests d'allergie (cutanés ou dosage d'IgE spécifiques) n'ont pas de pertinence clinique, notamment parce que le sujet est peu ou pas exposé à ces allergènes ou parce que la sensibilisation a été acquise par le biais de réactivités immunologiques croisées. Il revient donc à l'allergologue de déterminer le poids respectif, dans la symptomatologie du patient, de chacun des allergènes identifiés par ces tests. Les recommandations « Asthme et allergie » émises en 2007 par la SPLF (Société de Pneumologie de Langue Française) préconisent de choisir des allergènes pour lesquels une efficacité et une sécurité ont été démontrées. Dans le domaine des allergies polliniques, il s'agit principalement des graminées, du bouleau et de l'ambroisie. Il n'y a pas de recommandations formelles concernant le choix de la voie d'administration d'une désensibilisation aux pollens, néanmoins le rapport bénéfice/risque est clairement en faveur de la voie sublinguale, sauf cas exceptionnel (demande du patient, contraintes organisationnelles). Les suspensions d'allergènes, qu'elles soient administrées par voie injectable ou par voie sublinguale, nécessitent une montée de dose progressive (3, 36, 38).

La dose maximale utilisée est généralement atteinte en 11 à 13 jours pour la voie sublinguale, contre quelques semaines par voie injectable. Les doses maximales atteintes par voie sublinguale pour obtenir l'efficacité sont de 300 à 400 fois supérieures à celles utilisées avec la voie injectable. Pour la voie sous-cutanée, l'injection est en général réalisée par voie sous-cutanée profonde à la face externe du bras ou à sa face postérieure. Pour la voie sublinguale les allergènes sont déposés sous la langue. La solution doit être gardée en bouche deux minutes avant d'être déglutie (3, 36, 38).

I. Immunothérapie spécifique injectable :

Quelques règles doivent être respectées pour réduire les risques de survenue d'accidents.

1. Avant l'injection :

a. Contrôler l'état du patient :

Avant l'injection, le médecin interroge les patients 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 ou maladies intercurrentes avec symptômes systémiques survenant dans les jours précédant l'injection. Elle 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 patient 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 (17, 23).

b. 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(17, 29).

C. Contrôler la trousse d'urgence :

Le médecin pratiquant l'ITS doit disposer d'une trousse d'urgence contenant :

1. Adrénaline, 1 mg/ml.
2. Matériel pour l'administration d'oxygène.
3. Matériel pour l'administration de liquide intraveineux.
4. Antihistaminiques injectables et oraux.
5. Corticoïdes oraux et pour injection intraveineuse.
6. Bronchodilatateur sous forme d'aérosol.

L'emploi convenable de ces produits et matériel par un personnel entraîné à leur usage devrait permettre un premier traitement efficace de la plupart des réactions systémiques aux vaccins allergéniques. Le diagnostic précoce de réactions systémiques et l'usage immédiat d'adrénaline sont essentiels dans le traitement des réactions systémiques (23, 29).

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 GA3/8). 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 (16, 17, 29).

3. Après l'injection :

Le patient doit rester au moins 30 minutes après l'injection sous surveillance médicale avant de quitter la consultation; s'assurer de l'absence de réactions locales majeures au point d'injection avant que le patient ne quitte la consultation; mesure du débit expiratoire de pointe en cas d'asthme; en cas de réactions systémiques retardées le patient devra prendre contact avec son médecin traitant ou consulter les urgences. Le patient doit avoir chez lui un bronchodilatateur à courte durée d'action en cas de gêne respiratoire; conseiller au patient d'éviter les exercices violents pour le reste de la journée. Noter toutes les réactions dans le carnet de désensibilisation. Le risque de survenue de réactions systémiques est moindre pendant la phase d'entretien que pendant la phase d'initiation (17, 29).

4. Protocoles d'immunothérapie spécifique (ITS) par voie injectable :

Selon les allergènes en cause, la désensibilisation est mise en route pour la pollinose saisonnière, la forme la plus classique entre la fin du mois de septembre et la fin du mois de novembre. L'essentiel du traitement a donc lieu sur un mode pré-saisonnier. Ce traitement comporte une phase d'initiation qui dure en moyenne trois mois (Figure8). Pendant cette période, les injections sont faites toutes les semaines avec une augmentation rapide des doses jusqu'à une dose maximale, qui peut être variable en fonction de la tolérance du patient. La concentration de départ est en fonction du degré de sensibilité du patient : flacon à 0,001 IR ou IC/ml, ou flacon à 0,1 IR ou IC/ml. Pendant la phase d'entretien, la dose maximale 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 (15, 28).

Lors de la saison pollinique, il est possible de poursuivre les injections de désensibilisation sur un mode Co-saisonnier. Pour des raisons de sécurité, la dose injectée doit alors être diminuée de 50 %, voire plus. Les années suivantes, la désensibilisation est reprise avec les mêmes modalités (15). 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 (16).

Dans les protocoles per-annuels, le traitement est poursuivi en per-annuel sur trois ans jusqu'à cinq ans consécutifs sans interruption. Il est généralement admis qu'il faut effectuer un traitement sur trois ou cinq saisons consécutives, sous réserve d'une efficacité de la première année, pour observer un effet rémanent à l'arrêt du traitement. Cette attitude empirique tend à être validée par les études récentes portant sur les formes comprimés. Il n'y a actuellement aucune étude permettant de conclure quant à l'efficacité supérieure d'un mode d'administration par rapport à l'autre, protocole Co-saisonnier versus per-annuel (3, 29).

En résumé :

- On choisit une immunothérapie pour des allergènes dont l'efficacité et la sécurité ont été démontrées.
- Les suspensions d'allergènes, que ce soit par voie injectable ou par voie sublinguale, doivent être administrées à doses progressives.
- Le rapport bénéfice—risque est en faveur de la voie sublinguale (3).

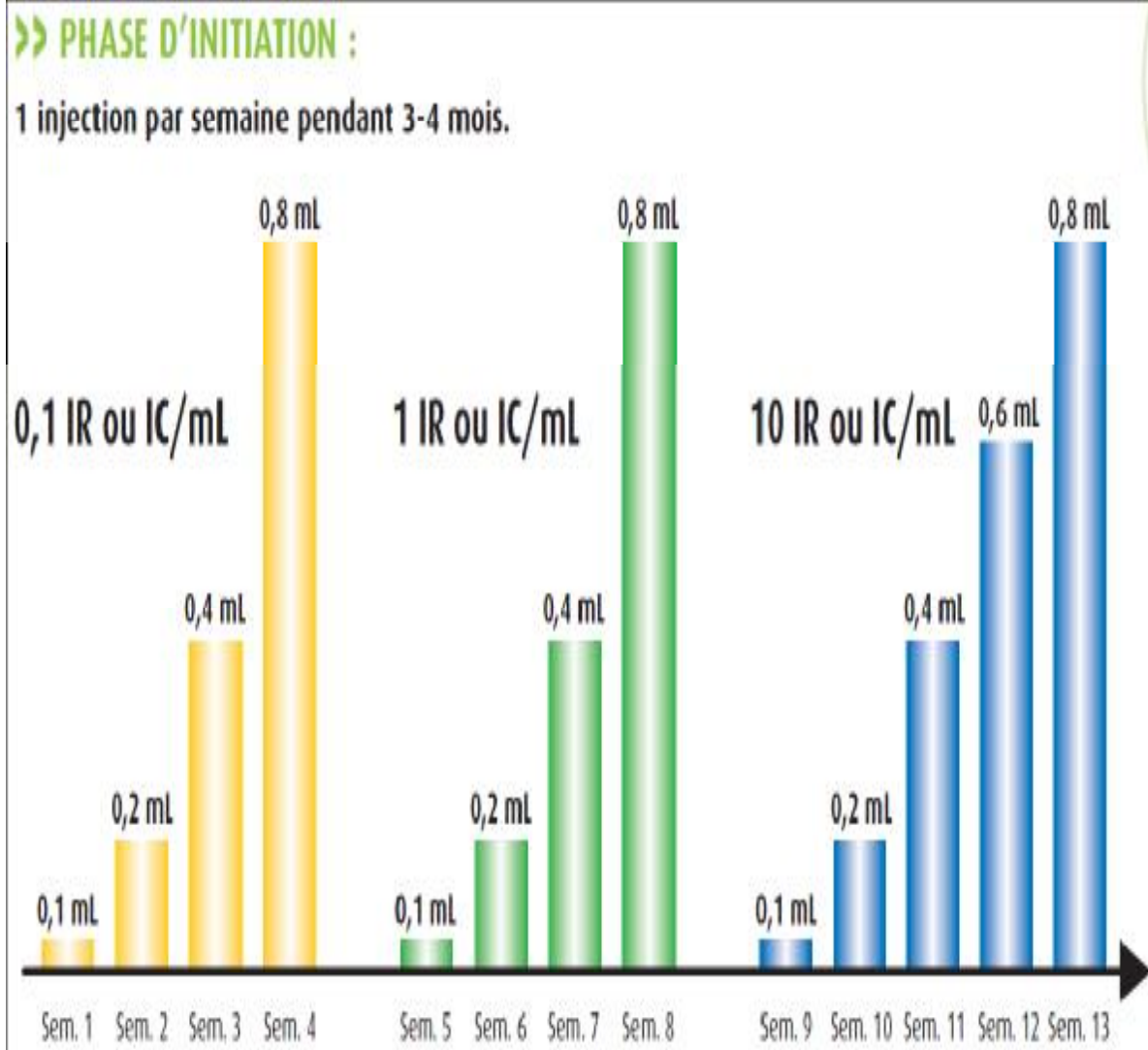


Figure 8 : Protocole de l'ITSC pendant la phase d'initiation (29).



Figure 9 : ALUTARD (Alk-Abello) pour l'ITSSC.



Figure 10 : ALUSTAL® (STALLERGENES) pour l'ITSSC.



Figure 11 : PHOSTAL® (STALLERGENE) pour l'ITSSC.

II. Immunothérapie spécifique sublinguale :

Le traitement étant pris au domicile, le patient doit être parfaitement informé 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.

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 (16). L'avantage de cette méthode est d'éviter les injections, mais ce traitement demande une observance très régulière du traitement et une auto surveillance (17).

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 (16).

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. 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 le patient 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 (11, 15, 16).

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. 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 (16, 23).

3. Protocoles d'immunothérapie spécifique (ITS) par voie sublinguale :

Il est recommandé de la débiter deux à trois mois avant le début de la pollinisation en cas de pollinose saisonnière : vers les mois de décembre-janvier pour les pollens de bétulacées, et vers la fin du mois de janvier-début du mois de février pour les pollens de graminées, elle débute à n'importe quel moment de l'année pour le protocole per annuel. Lors d'une ITS sublinguale, les prises d'allergène sont quotidiennes(15,11). Après la montée des doses (Figure12), le traitement est assuré avec de fortes doses de l'ordre de 250 à 300 IR. La première prise doit être réalisée au cabinet du médecin (3). 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 dans le cas de pollinose saisonnière. Le traitement Co-saisonnier 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 Du patient lors de la période estivale. Pour le protocole per annuel la dose d'entretien est maintenue de façon continue pendant toute la durée du traitement éventuellement 5 ans (15, 23).

Pour la forme comprimé la dose maximale est administrée d'emblée dès le 3^{ème} jour. La première prise doit être réalisée au cabinet du médecin. Le traitement est ensuite quotidien. Elle présente une facilité d'administration et de prise (1 comprimé par jour) par rapport à la forme en suspension.

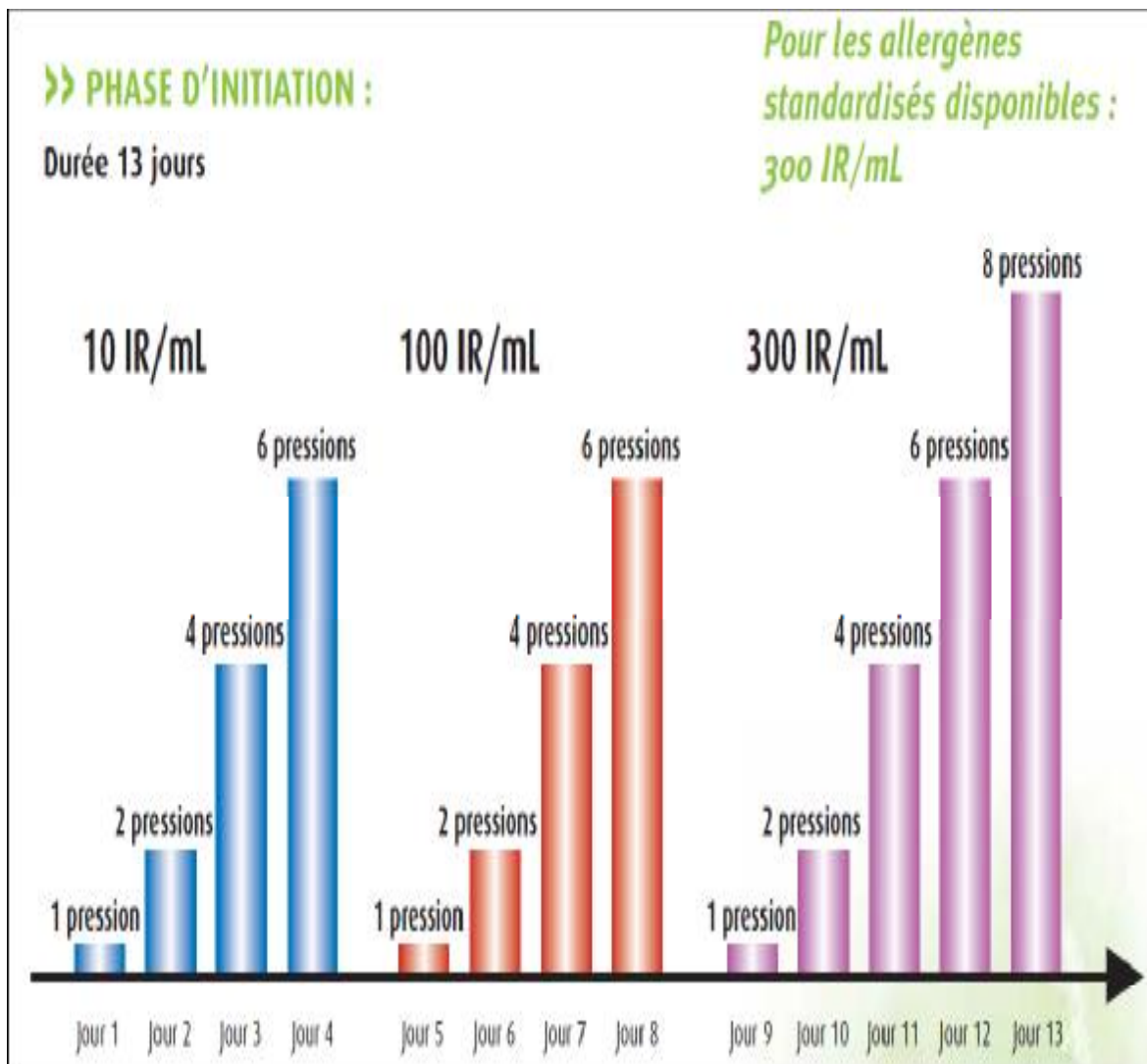


Figure 12 Protocoles d'initiation de l'ITSSL en forme gouttes(29).

III. Particularités :

1. La gestion des interruptions du traitement :

En dehors d'un oubli, le traitement peut être interrompu de manière volontaire en cas d'affection intercurrente ou pour des raisons pratiques (voyage). La poursuite du traitement sera gérée selon la durée d'interruption du traitement et selon la voie d'administration que la patient utilise (Figure 13) (16).



PHASE	DUREE DE L'INTERRUPTION	ITS SUBLINGUALE 	ITS SOUS-CUTANEE 
PHASE D'INITIATION	1 à 2 semaines	Continuer la montée progressive des doses sans aucun changement.	Répéter la dose précédente puis poursuivre la phase d'initiation.
	2 semaines à 1 mois	Répéter la dose précédente puis poursuivre la phase d'initiation.	Reprendre à 0,1 mL de la même concentration puis poursuivre la phase d'initiation.
	Plus d'1 mois	Reprendre la montée progressive des doses avec le même flacon puis poursuivre la phase d'initiation.	Reprendre la montée progressive des doses avec le flacon 10 fois moins concentré, puis poursuivre la phase d'initiation.
PHASE D'ENTRETIEN	Moins de 6 semaines	Aucun changement dans le dosage et la concentration.	Aucun changement dans le dosage et la concentration.
	6 semaines à 6 mois	Réduire la dose de 50 %, puis poursuivre avec la dose d'entretien précédemment tolérée.	Reprendre la phase d'initiation à partir de 0,1 mL du flacon à 1 IR/mL ou IC/mL jusqu'à la dose d'entretien, puis poursuivre le traitement.

Figure 13 : Tableau de gestion des interruptions de traitement pour l'ITSSL et l'ITSSC (29).

2. Changement du mode d'administration :



Figure 14 Protocoles de changement du mode d'administration de l'ITS (29).



Figure 15 : STALORAL® (STALLERGENES) pour l'ITSSL en formes gouttes.



Figure 16 : SLITone[®] (Alk-Abello) pour l'ITSSL en forme gouttes.



Figure 17 : STALORAL®, ORALAIR® (STALLERGENES) pour l'ITSSL en forme comprimés et GRAZAX® (Alk-Abello) pour l'ITSSL en forme comprimés.

Algorithme pour l'ITA

1° ETAPE. Bilan pour le patient, identifier les critères d'inclusion ou d'exclusion et tester avec des allergènes de qualité

2° Discussion avec le patient pour le protocole. Expliquer que l'ITA est associée avec le traitement préventif et symptomatique

3° Au cours de l'ITA le patient est vu tous les 3 mois pour vérifier la tolérance, la compliance et la survenue de nouveaux critères d'exclusion

4° Lors d'un épisode symptomatique prescrire un traitement approprié pour maintenir le contrôle de la maladie. Eventuellement réajuster la dose

5° Evaluer l'efficacité clinique et éventuellement réévaluer la sensibilisation. En ca d'échec réévaluer la sensibilisation qui peut être due à d'autres allergies

GA2LEN/EAACI Pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma Zuberbier Allergy 2010;65:1525

Figure 18 : Récapitulatif des différentes étapes d'indication des modalités de prescription et de suivi des patients traités par ITS (47).

3. Les extraits allergéniques :

Les préparations pour l'ITS injectable et pour l'ITS sublinguale en suspension, élaborées spécialement pour chaque individu, sont préparées par le laboratoire sur prescription du praticien et adressées directement au patient. Leur stabilité est garantie pendant six mois avant ouverture des flacons. La stabilité est de 30 jours à température ambiante, après ouverture du flacon. Pour les comprimés, la spécialité Grazax[®], ayant obtenu une AMM en France pour la rhinoconjonctivite allergique aux pollens de graminées est disponible en pharmacie et délivrée sur prescription médicale. La spécialité Oralair[®] qui a une AMM européenne n'est pas encore commercialisée en France. Cette forme galénique permet une excellente reproductibilité de la dose administrée à chaque prise et n'impose pas les contraintes de conservation dans un lieu réfrigéré comme les solutions d'allergènes. En France, l'unité biologique exprimant l'activité allergénique : (IR). La valeur de 100 IR correspond à une concentration de solution d'allergènes produisant par prick test une papule de diamètre géométrique moyen comparable à celle obtenue avec un extrait de référence sur une population de 30 sujets sensibles à l'allergène testé. La spécialité Grazax utilise une autre unité biologique de standardisation, le Standardized quality Tablet unit (SQ-T) (3, 15).

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 allergoïdes 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 (16).

De nouvelles approches d'ITS allergénique font défaut en partie à cause des coûts élevés de développement et d'un marché relativement restreint. Les problèmes de développement sont aggravés par des procédures strictes d'enregistrement, parfois incohérentes et lourdes, par l'absence de phénotypes prédictifs ou de biomarqueurs mesurables pouvant caractériser les répondeurs versus les non répondeurs et par l'utilisation de paramètres différents pour évaluer la réponse, rendant ainsi difficile la comparaison des résultats des différentes études cliniques. Plusieurs approches immunothérapeutiques nouvelles pourraient améliorer l'immunogénicité de l'ITS sans augmenter son allergénicité, et améliorer par voie de conséquence le profil du rapport risque-bénéfice. De telles approches ont inclus l'addition d'un traitement à l'ITS standard, une modification de l'extrait allergénique, l'utilisation de nouveaux adjuvants ou la modification du mode d'administration de l'extrait allergénique. L'ajout d'omalizumab (Anti-IgE) à l'ITSC améliore la sécurité d'emploi et la tolérance au cours de la première phase d'injections (build-up), la probabilité pour le patient d'atteindre la phase d'entretien et l'efficacité globale du traitement. L'application de la technologie de l'ADN recombinant pour le clonage des protéines allergéniques a permis de produire des vaccins ayant des caractéristiques moléculaires, immunologiques et biologiques bien définies (21, 27, 37).

En outre, le génie génétique permet de modifier la structure moléculaire, ce qui peut diminuer l'activité allergénique, ou augmenter l'immunogénicité, voire les deux. Les agents qui induisent une réponse immunitaire innée, comme les agonistes des TLR, peuvent modifier l'équilibre entre les deux types de cytokines, de TH2 vers TH1, et donc de réduire les symptômes des affections allergiques. Des agonistes de 4 récepteurs TLR (TLR-1, TLR-4, TLR-8, et TLR-9) ont été étudiés dans le cadre d'études cliniques sur les maladies allergiques. Parmi ceux-ci, les ligands des TLR-4 et TLR-9 avec et sans allergènes ont été plus précisément étudiés. Le TLR-4 (CD284) est exprimé à la surface cellulaire avec la molécule adaptatrice CD14. Des fragments courts d'ADN avec des motifs CpG, qui sont des agonistes du récepteur TLR-9 ont été utilisés de plusieurs manières différentes, en tant qu'immunothérapie. Des motifs CpG (des régions de l'ADN où une cytosine nucléotide se produit à côté d'une guanine nucléotide linéaire dans la séquence de bases le long de sa longueur) de type A, avec et sans allergènes ont également été étudiés. Les molécules CpG de type A sont des inducteurs plus puissants de l'IFN- γ que les molécules CpG de type B. Cette approche, utilisée avec ou sans allergène, a montré son efficacité et sa tolérance au cours de plusieurs études cliniques dans la rhinite allergique (16, 21, 37, 43).

EFFICACITE DE L'IMMUNOTHERAPIE

I. Efficacité de l'immunothérapie injectable dans le traitement de la Rhinite allergique :

Une méta-analyse récente effectuée selon la méthodologie Cochrane s'est intéressée à l'efficacité de l'ITS injectable dans la rhinite allergique. Ce travail a retenu 51 études méthodologiquement satisfaisantes. Il a confirmé l'existence d'un effet significatif sur les scores symptomatiques et sur la consommation médicamenteuse au cours de la saison pollinique : deux index classiques d'efficacité de l'ITS dans cette pathologie. Dans le document ARIA (Allergic Rhinitis and its impact on Asthma) actualisé consacré à la prise en charge de la rhinite allergique l'ITS injectable a obtenu un niveau de preuve Ib (élevé) concernant son efficacité dans cette pathologie (18, 23, 28, 40).

Au total, il y avait 2871 participants : 162 actifs contre 1226 inactifs, chacun recevant en moyenne 18 injections. Toutes les études ont inclus des patients qui présentaient une rhinite allergique saisonnière. Les données de score des symptômes de 15 essais étaient convenables pour la méta-analyse. Six études ont précisé que les patients n'ont pas d'asthme associé, dans 27 études, les patients ont un asthme saisonnier léger à modéré ; 18 études ne précisent pas le statut asthmatique de leurs participants. Toutes les études incluses étaient des essais cliniques en double aveugle contre placebo contrôlés et randomisés (19, 23, 28).

L'efficacité sur la symptomatologie de rhino-conjonctivite est généralement appréciée par des scores de symptômes et par la quantification de la consommation médicamenteuse. Certaines études comportent aussi une évaluation de la qualité de vie, en général par un questionnaire spécifique de la qualité de vie dans la rhinite, le Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) (18, 23, 28, 32) (Figure 19).

Le RQLQ dispose de 28 questions en 7 domaines (limitation d'activité, des problèmes de sommeil, des symptômes de nez, des symptômes oculaires, les symptômes non-nez/œil, les problèmes pratiques et de la fonction émotionnelle) (Figure 19). Il y a 3 questions spécifiques au patient dans le domaine d'activité qui permettent aux patients de choisir 3 activités dans lesquelles ils sont plus limités par leur rhinoconjonctivite. Le score global de RQLQ est la moyenne des 28 réponses et les scores de domaine individuels sont les moyens des éléments dans ces domaines (32, 33, 34, 35).

La quantification de la consommation médicamenteuse fait appel soit à un score en attribuant une valeur arbitraire à chaque type de traitement de secours utilisé (antihistaminique, corticoïdes locaux, corticoïdes par voie générale), soit à l'évaluation du nombre de jours avec et sans prise de traitement symptomatique (3, 23, 28, 46).

Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire
Self-Administered
 ©McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada, 1996

Patient ID: _____ Date: _____

ACTIVITIES

We would like you to think of ways in which your nose/eye symptoms trouble you in your life. We are particularly interested in activities that you still do, but which are limited by your nose/eye symptoms. You may be limited because you do these activities less often, or less well, or because they are less enjoyable. These should be activities which you do frequently and which are important in your day-to-day life. These should also be activities that you intend to do regularly throughout the study.

Here is a list of activities in which some people with nose/eye symptoms are limited. We hope that this will help you to identify the 3 most important activities in which you have been limited by your nose/eye symptoms during the last week.

1. Bicycling	16. Singing
2. Reading	17. Doing regular social activities
3. Shopping	18. Having sexual relations
4. Doing home maintenance	19. Tennis
5. Doing your housework	20. Talking
6. Gardening	21. Eating
7. Watching TV	22. Vacuuming
8. Exercising or working out	23. Visiting friends or relatives
9. Golf	24. Going for a walk
10. Using a computer	25. Walking the dog
11. Mowing the lawn	26. Outdoor activities
12. Playing with pets	27. Carrying out your activities at work
13. Playing with children or grandchildren	28. Sitting outdoors
14. Playing sports	29. Taking children to the park
15. Driving	

Please write your 3 most important activities on the lines below and then tell us how much you have been troubled by your nose/eye symptoms in each activity during the last week by checking the box with the appropriate rating.

HOW TROUBLED HAVE YOU BEEN BY EACH OF THESE ACTIVITIES DURING THE LAST WEEK AS A RESULT OF YOUR NOSE/EYE SYMPTOMS?

	Not troubled	Hardly troubled at all	Somewhat troubled	Moderately troubled	Quite a bit troubled	Very troubled	Extremely troubled	Not done
	0	1	2	3	4	5	6	9
1. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SLEEP

HOW TROUBLED HAVE YOU BEEN BY EACH OF THESE SLEEP PROBLEMS DURING THE LAST WEEK AS A RESULT OF YOUR NOSE/EYE SYMPTOMS?

	Not troubled	Hardly troubled at all	Somewhat troubled	Moderately troubled	Quite a bit troubled	Very troubled	Extremely troubled
	0	1	2	3	4	5	6
4. Difficulty getting to sleep	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Wake up during night	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Lack of a good night's sleep	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Figure 19 : Questionnaire de RQLQ : score symptomatique le plus utilisé dans l'évaluation de l'efficacité de l'ITS (32, 33, 34, 35).

NON-NOSE/EYE SYMPTOMS
HOW TROUBLED HAVE YOU BEEN BY THESE PROBLEMS DURING THE LAST WEEK AS A RESULT OF YOUR NOSE/EYE SYMPTOMS?

	Not troubled	Hardly troubled at all	Somewhat troubled	Moderately troubled	Quite a bit troubled	Very troubled	Extremely troubled
	0	1	2	3	4	5	6
7. Fatigue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Thirst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Reduced productivity	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Tiredness	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Poor concentration	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Headache	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Worn out	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PRACTICAL PROBLEMS
HOW TROUBLED HAVE YOU BEEN BY EACH OF THESE PROBLEMS DURING THE LAST WEEK AS A RESULT OF YOUR NOSE/EYE SYMPTOMS?

	Not troubled	Hardly troubled at all	Somewhat troubled	Moderately troubled	Quite a bit troubled	Very troubled	Extremely troubled
	0	1	2	3	4	5	6
14. Inconvenience of having to carry tissues or handkerchief	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Need to rub nose/eyes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Need to blow nose repeatedly	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

NASAL SYMPTOMS
HOW TROUBLED HAVE YOU BEEN BY EACH OF THESE SYMPTOMS DURING THE LAST WEEK?

	Not troubled	Hardly troubled at all	Somewhat troubled	Moderately troubled	Quite a bit troubled	Very troubled	Extremely troubled
	0	1	2	3	4	5	6
17. Stuffy/blocked	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Runny	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Sneezing	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Post nasal drip	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EYE SYMPTOMS
HOW TROUBLED HAVE YOU BEEN BY EACH OF THESE SYMPTOMS DURING THE LAST WEEK?

	Not troubled	Hardly troubled at all	Somewhat troubled	Moderately troubled	Quite a bit troubled	Very troubled	Extremely troubled
	0	1	2	3	4	5	6
21. Itchy eyes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Watery eyes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Sore eyes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Swollen eyes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EMOTIONAL
HOW OFTEN DURING THE LAST WEEK HAVE YOU BEEN TROUBLED BY THESE EMOTIONS AS A RESULT OF YOUR NOSE/EYE SYMPTOMS?

	None of the time	Hardly any time at all	A small part of the time	Some of the time	A good part of the time	Most of the time	All of the time
	0	1	2	3	4	5	6
25. Frustrated	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Impatient or restless	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Irritable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Embarrassed by your symptoms	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Figure 19 suite : Questionnaire de RQLQ : score symptomatique le plus utilisé dans l'évaluation de l'efficacité de l'ITS (32, 33, 34, 35).

1. Scores de symptômes (Figure 20) :

La plupart des études ont fait état des scores de symptômes, enregistrés dans les journaux des patients, comme mesure de résultats. Les données primaires obtenus de cette façon sont presque toujours non-normalement distribué (biaisé) et donc de nombreuses études ont rapporté des résultats des valeurs médianes, La différence moyenne standardisée combiné (SMD). Pour le score des symptômes suivants immunothérapie sous-cutanée était $-0,73$ (IC à 95 % $-0,97$ à $-0,50$, $p < 0,00001$) , ce qui indique une importante réduction des scores de symptômes. Il y' avait des preuves de significativité hétérogène entre les études ($p < 0,0005$) , mais pas de raisons d'unification ont été trouvées pour expliquer la différence de l'effet dans les études inclus. La qualité de vie de la rhino-conjonctivite après l'immunothérapie sous-cutanée était $-0,52$ (IC à 95 % $-0,69$ à $-0,34$, $P < 0,00001$) indiquant une amélioration cliniquement et statistiquement significative de la qualité de la rhino-conjonctivite de la vie dans le groupe traité par ITSC (19, 21, 23, 28).

Tableau 1
Scores de symptômes.

Maladie	Auteur	Etudes (n)	Population	Participants		Taille de l'effet SMD (IC 95 %)	Hétérogénéité I ²
				Actif (n)	Placebo (n)		
ITSC							
Rhinite	Calderon MA 2007	15	Adultes	597	466	-0,73 (-0,97, -0,50)	63 %
Asthme	Abramson MJ 2010	34	Adultes et enfants	727	557	-0,59 (-0,83, -0,35)	73 %
ITSL							
Rhinite	Wilson D 2003	21	Adultes et enfants	484	475	-0,42 (-0,60, -0,15)	73 %
Rhinite	Fenagos M 2006	10	Enfants	245	239	-0,56 (-1,01, -0,10)	81 %
Rhinite	Radulovic S 2011	49	Adultes et enfants	2333	2256	-0,49 (-0,64, -0,34)	81 %
Asthme	Calamita Z 2006	9	Adultes et enfants	150	153	-0,38 (-0,79, 0,03)	64 %
Asthme	Fenagos M 2008	9	Enfants	232	209	-1,14 (-2,10, -0,18)	94 %
Conjonctivite	Calderon MA 2011	36	Adultes et enfants	1725	1674	-0,41 (-0,53, -0,28)	59 %
Acariens	Comptant E 2009	8	Adultes et enfants	194	188	-0,95 (-1,77, -0,14)	92 %
Pollen de graminées	Di Bona D 2010	19	Adultes et enfants	1518	1453	-0,32 (-0,44, -0,21)	56 %

Taille de l'effet (SMD) : faible <-0,20 ; moyenne = -0,50 ; élevée >-0,80

Hétérogénéité (I²) : 0 % à 40 % : pourrait ne pas être importante ; 30 % à 60 % : peut correspondre à une hétérogénéité moyenne ; 50 % to 90 % : peut correspondre à une hétérogénéité importante ; 75 % à 100 % : hétérogénéité considérable.

Figure 19 : Comparaison La taille de l'effet obtenu à la fois avec l'ITSC et l'ITSL sur les scores des symptômes (21).

2. Score des médicaments (Figure 21) :

Tableau 2
Scores de médicaments.

Maladie	Auteur	Etudes (n)	Population	Participants		Taille de l'effet SMD (IC 95 %)	Hétérogénéité I ²
				Actif (n)	Placebo (n)		
ITSC							
Rhinite	Calderon MA 2007	13	Adultes	549	414	-0,57 (-0,82, -0,33)	64 %
Asthme	Abramson MJ 2010	20	Adultes et enfants	485	384	-0,53 (-0,80, -0,27)	67 %
ITSL							
Rhinite	Wilson D 2003	17	Adultes et enfants	405	398	-0,43 (-0,63, -0,23)	44 %
Rhinite	Penagos M 2006	7	Enfants	141	138	-0,76 (-1,46, -0,06)	86 %
Rhinite	Radulovic S 2011	38	Adultes et enfants	1737	1642	-0,32 (-0,43, -0,21)	50 %
Asthme	Caamita Z 2006	6	Adultes et enfants	132	122	-0,91 (-1,94, 0,12)	92 %
Asthme	Penagos M 2008	7	Enfants	192	174	-1,63 (-2,83, -0,44)	95 %
Conjonctivite	Calderon MA 2011	13	Adultes et enfants	560	478	0,10 (0,22, 0,03)	34 %
Acariens	Compalati E 2009	4	Adultes et enfants	89	85	-1,88 (-3,65, -0,12)	95 %
Pollen de graminées	Di Bona D 2010	17	Enfants	1428	1358	-0,33 (-0,50, -0,16)	78 %

Taille de l'effet (SMD) : faible < -0,20 ; moyenne = -0,50 ; élevée > -0,80
Hétérogénéité = (12,0 % à 40 % : pourrait ne pas être importante ; 30 % à 60 % : peut correspondre à une hétérogénéité moyenne ; 50 % to 90 % : peut correspondre à une hétérogénéité importante ; 75 % à 100 % : hétérogénéité considérable.

Figure 20 : Comparaison La taille de l'effet obtenu à la fois avec l'ITSC et l'ITSL sur les scores des médicaments (21).

3. Réactions systémiques :

Trente-trois études ont rapporté des réactions systémiques dans leurs résultats; n = 1 051 sujets de l'immunothérapie active et n = 857 sujets du groupe placebo

- réaction systémique précoce (< 30 minutes) tous grades confondus :

Dix-sept études ont rapporté début systémique réactions de grade 2 minutes) dans leurs résultats; 154 évènements ont été signalé dans le groupe traité immunothérapie (22 %, le nombre de participants= 706) et 44 évènements dans le groupe placebo (8%, le nombre d'participants = 566) (19,28).

- grade réaction systémique précoce grade 3 (< 30 minutes) :

Treize études ont rapporté début systémique réactions de grade 3 dans leurs résultats; 43 évènements ont été rapportés dans le groupe traité par immunothérapie (7 % , le nombre des participants = 615) et de trois évènements dans le groupe placebo (0,65% , le nombre de participants = 463) (18,19,28,41).

- grade réaction systémique précoce grade 4 (< 30 minutes) :

Neuf études ont rapporté des réactions systémiques début de grade 4 (dans leurs résultats trois évènements ont été rapportés dans le groupe de l'immunothérapie traité (0,72 % , le nombre de participants = 417) et un évènement dans le groupe placebo (0,33 % , le nombre des participants = 303) (18, 19, 28, 41).

- réaction systémique tardive (> 30 minutes) :

Onze études ont rapporté des réactions systémiques tardives (> 30 minutes) dans leurs résultats, elles ont été rapportées dans le groupe traité par immunothérapie (89 % , le nombre des participants = 514) et 148 évènements dans le groupe placebo (36%,nombre de participants = 412) (18, 19, 28, 41).

Pour l'utilisation de l'adrénaline : treize études ont rapporté l'utilisation d'adrénaline : 19 événements ont été rapportés dans le groupe traité par immunothérapie (0,13 % , le nombre des injections donné = 14085) et un événement dans le groupe de placebo (0,01 % , le nombre d'injections = 8278) (18, 19, 28, 41).

II. Efficacité de l'immunothérapie spécifique sublinguale :

Pour l'ITS sublinguale, une première méta-analyse de 21 études, montrait en 2003 un résultat global en faveur d'un bénéfice sur les symptômes (-42 % en moyenne) et sur la consommation médicamenteuse (-43 % en moyenne). Néanmoins, dans l'analyse allergène par allergène, l'effet était significatif essentiellement pour les pollens de graminées et non pour les autres allergènes considérés, en particulier pas pour les acariens. Mais en 2009, une méta-analyse axée sur la désensibilisation de patients ayant une rhinite aux acariens a mis cette fois en avant des résultats positifs. Chez l'enfant, une méta-analyse rassemblant 484 patients atteints de rhinite allergique a montré l'efficacité de la voie sublinguale sur les symptômes et sur la consommation médicamenteuse. La revue systématique la plus récente inclut 60 études correspondant à plus de 4500 patients (18, 20, 22). Quarante essais concernaient l'ITS sublinguale aux pollens (pollens de graminées surtout, mais aussi de pariétaire, d'ambroisie et des pollens d'arbres). Cette publication confirme l'efficacité de la désensibilisation par voie sublinguale sur les critères d'évaluation habituels de la rhinite allergique que sont le score symptomatique et la consommation médicamenteuse. Pour les symptômes oculaires, une méta-analyse de 46 études utilisant la voie sublinguale (suspension ou comprimés) démontre que celle-ci est efficace sur le score global des symptômes oculaires et sur les scores de symptômes individuels (larmoiement, prurit oculaire...). Le développement des comprimés a donné lieu à des études multicentriques sur un nombre important de patients (en général autour de 600) en population adulte, et en population pédiatrique, certaines d'entre elles appréhendent le maintien de l'effet au cours de plusieurs saisons sous traitement. Ces études à grande échelle démontrent aussi une efficacité sur d'autres paramètres comme les symptômes considérés individuellement au niveau nasal ou oculaire ou la qualité de vie (18, 20, 22, 46).

Au terme de ces études, le document ARIA 2010 attribue à la désensibilisation sublinguale le niveau de preuve le plus élevé (IA) dans le traitement de la rhinite allergique de l'enfant et de l'adulte (3). Depuis quelques années, l'ITS sous forme de comprimés sublinguaux (Oralair1, Grazax1), a fait l'objet de développements cliniques complets et contrôlés au même titre que les autres thérapeutiques médicamenteuses, en vue de l'obtention d'autorisations de mise sur le marché (AMM) (Grazax1 et Oralair1 ont obtenu une AMM par le biais d'une procédure de reconnaissance mutuelle européenne respectivement en 2006 et en 2010). Ces développements sont dorénavant encadrés par des directives européennes (notamment la Directive CHMP/EWP/18504/2006), plaçant ainsi l'exigence de preuves d'efficacité pour l'ITS au niveau de celles demandées pour les autres classes médicamenteuses (18, 20, 22, 45).

Une étude d'ITS par comprimés sublinguaux (Étude VO34.04) a été conduite entre novembre 2004 et septembre 2005 dans dix pays européens (Autriche, Bulgarie, République Tchèque, Danemark, France, Allemagne, Hongrie, Italie, Slovaquie et Espagne), cette étude de phase IIb/III, randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo avait pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance de trois dosages d'Oralair1 (100IR, 300IR et 500IR) sur la réduction des symptômes et la consommation de traitements de secours chez des adultes des deux sexes âgés de 18 à 45 ans souffrant de rhino-conjonctivite allergique saisonnière déclenchée par les pollens de graminées. Le traitement des patients initié quatre à cinq mois avant le début de la saison pollinique s'est achevé à la fin de la saison pollinique (20, 40, 45).

Au total, 628 patients ont été randomisés dans l'étude, en quatre groupes équilibrés. Le critère principal de jugement était le Average Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score (ARTSS) correspondant à la moyenne des scores journaliers Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score, tout au long de la saison pollinique ; score basé sur l'évaluation de six symptômes de rhinite et de conjonctivite, chaque symptôme étant évalué sur une échelle en quatre points [0 : absent, 1 : léger, 2 : modéré, 3 : sévère]. Si l'on prend en considération l'ARTSS, les 136 patients du groupe Oralair1 300 IR avaient un ARTSS de 3,58 avec une déviation standard de 2,98 . Les 148 patients du groupe placebo avaient un ARTSS de 4,93 avec une déviation standard de 3,23 (20, 40, 45).

Dans cette étude, les patients du bras actif ont consommé statistiquement moins de traitements de secours que les patients du bras placebo, ce qui est en faveur d'une efficacité thérapeutique de l'ITS par Oralair1 300 IR. La différence de 1,39 (ARTSS) entre le bras traité et le bras placebo était statistiquement significative, en faveur d'Oralair1. L'amélioration relative versus placebo était de 27,3 %.

Par la suite une étude d'ITS par comprimés sublinguaux (Étude VO52.06) a été conduite entre janvier 2007 et fin septembre 2007 dans cinq pays européens (Danemark, France, Allemagne, Pologne et Espagne) cette étude de phase III, randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo avait pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'Oralair1 300 IR sur la réduction des symptômes et la consommation de traitements de secours chez des enfants et adolescents des deux sexes âgés de cinq à 17 ans souffrant de rhino-conjonctivite allergique saisonnière déclenchée par les pollens de graminées. Le traitement des patients initié quatre à cinq mois avant le début de la saison pollinique s'est achevé à la fin de la saison pollinique (20, 45).

Au total, 278 patients pédiatriques ont été randomisés dans l'étude, selon un ratio 1:1. Le critère principal de jugement était le score ARTSS. Si l'on prend en considération l'ARTSS, les 131 patients du groupe Oralair1 avaient un ARTSS de 3,25 avec une déviation standard de 2,86. Les 135 patients du groupe placebo avaient un ARTSS de 4,51 avec une déviation standard de 2,93. Dans cette étude, les patients du bras actif ont consommé statistiquement moins de traitements de secours que les patients du bras placebo. La différence de 1,13 (ARTSS) entre le bras traité et le bras placebo était statistiquement significative, en faveur d'Oralair1. L'amélioration relative versus placebo était de 28,0 % (20, 22).

Une étude (VO56) a été Conduite sur 89 patients adultes âgés de 18 à 50 ans, souffrant de rhino conjonctivite allergique saisonnière déclenchée par les pollens de graminées, cette étude a été menée en tant qu'outil d'évaluation pharmacodynamique dans une « chambre à pollens » à Vienne (Autriche) permettant le contrôle artificiel de l'exposition pollinique, et évitant ainsi les biais d'imprévisibilité de l'exposition aux pollens de graminées. Cette étude, randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo avait pour but d'évaluer l'efficacité et le moment de début de l'effet du comprimé d'Oralair1 300 IR sur la réduction des symptômes allergiques. Les évaluations cliniques avaient lieu toutes les 15 minutes avant le début du traitement, après une semaine puis un, deux et quatre mois de traitement (20, 22, 28).

Le critère principal de jugement était le score ARTSS. Aucun traitement de secours n'était autorisé. Par ailleurs le recours aux traitements symptomatiques était interdit tout au long de l'étude. La différence entre le bras traité et le bras placebo (ARTSS) était statistiquement significative, en faveur d'Oralair1 après un, deux et quatre mois de traitement. L'amélioration relative versus placebo était de 29,3 % (20, 45).

Une étude d'ITS (GT08) de phase III, randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo a été conduite dans huit pays européens (Danemark, Allemagne, Autriche, Pays Bas, Royaume-Uni, Italie, Espagne et Suède) durant la saison pollinique 2005. Elle avait pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance de Grazax1 75 000 SQ-T sur la réduction des symptômes et la consommation de traitements de secours chez des patients adultes des deux sexes âgés de 18 à 65 ans souffrant de rhino conjonctivite allergique saisonnière déclenchée par les pollens de graminées. Le traitement des patients initié quatre mois avant le début de la saison pollinique s'est achevé à la fin de la saison pollinique. Le critère d'évaluation principal était le score moyen des symptômes de la rhino conjonctivite durant la saison pollinique (20, 22). Au total, 634 patients (316 patients sous traitement actif, 318 patients sous placebo) ont été randomisés dans l'étude. Les résultats portant sur 89 patients analysés ont objectivé un effet statistiquement significatif en faveur du traitement actif dès la fin du premier mois de traitement ($p = 0,0042$), qui a été maintenu jusqu'à la fin de l'étude. La différence entre le bras traité et le bras placebo était de 1,97 (ARTSS) après quatre mois de traitement, ce qui est comparable aux résultats obtenus en conditions naturelles (20, 22).

Le critère primaire d'évaluation était le score moyen de rhino conjonctivite mesuré sur toute la durée de la saison pollinique. Si l'on prend en considération ce score, les 282 patients du groupe Grazax1 75 000 SQ-T avaient un score moyen de rhino conjonctivite de 2,4 avec une déviation standard de 1,6 dans la publication .Les 286 patients du groupe placebo avaient un score moyen de rhino conjonctivite de 3,4 avec une déviation standard de 2,2. Des réajustements sont été demandés pour le dossier d'AMM (20, 22).

Dans cette étude, les patients du bras actif consommaient statistiquement moins de traitements de secours que les patients du bras placebo, ce qui était en faveur d'une efficacité thérapeutique de l'ITS par Grazax1 75 000 SQ-T. La différence entre le bras traité et le bras placebo était statistiquement significative, en faveur de Grazax1 75 000 SQT. L'amélioration relative versus placebo était de 30 % (20, 22).

Une autre étude d'ITS (GT12) de phase III, randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo a été conduite en Allemagne durant la saison pollinique 2007, pour évaluer l'efficacité et la tolérance de Grazax1 75 000 SQ-T sur la réduction des symptômes et la consommation de traitements de secours dans une population d'enfants des deux sexes âgés de cinq à 16 ans souffrant de rhino-conjonctivite allergique saisonnière déclenchée par les pollens de graminées, avec ou sans asthme. Le traitement des patients initié huit à 23 semaines avant le début de la saison pollinique s'est achevé à la fin de la saison pollinique. Le critère d'évaluation principal était le score moyen des symptômes de la rhino conjonctivite durant la saison pollinique (20, 22, 45).

Au total, 253 patients (126 patients sous traitement actif, 127 patients sous placebo) ont été randomisés dans l'étude. Le critère primaire d'évaluation était le score moyen de rhino conjonctivite mesuré sur toute la durée de la saison pollinique. Si l'on prend en considération ce score, les 126 patients du groupe Grazax1 75 000 SQ-T avaient des scores moyens de rhino conjonctivite statistiquement différents de ceux du groupe placebo : le score moyen de rhino conjonctivite du groupe Grazax1 75 000 SQ-T était de 2,8 et se compare au score moyen de rhino conjonctivite du groupe Placebo qui était de 2,18 pendant toute la saison pollinique dans la publication. Des réajustements ont été demandés pour le dossier d'AMM et la saison pollinique a été redéfinie à plus de 30 grains par millimètre cube au lieu de dix (20, 22). Dans cette étude, les patients du bras actif consommaient statistiquement moins de traitements de secours que les patients du bras placebo, ce qui était en faveur d'une efficacité thérapeutique de l'ITS par Grazax1 75 000 SQ-T. La différence entre le bras traité et le bras placebo était statistiquement significative, en faveur de Grazax1 75 000 SQT. L'amélioration relative versus placebo était de 22% sur toute la durée de la saison pollinique. Une analyse en « tertiles », qui permet de reconstituer trois groupes de centres investigateurs sur la base des scores symptômes dans le bras placebo, a été réalisée a posteriori pour les études Oralair1. Dans les tertiles élevés, la moyenne des scores symptômes des patients sous placebo est élevée et se rapprochent des valeurs les plus élevées, constatées dans les études évaluant les traitements symptomatiques (corticostéroïdes locaux) (20, 22).

Les rares publications comparant la voie sous cutanée et la voie sublinguale ont retrouvé des résultats comparables sur l'amélioration des symptômes et sur la diminution de l'utilisation des médicaments chez des patients respectivement allergiques aux acariens, aux graminées ou aux pollens de bouleau. Les médecins recourant actuellement à la voie sublinguale estiment que l'observance est nettement meilleure que celle de la voie sous-cutanée (20, 45).

De plus, la sécurité est renforcée puisque les effets secondaires, locaux dans la très grande majorité (prurit et œdème buccal, douleurs gastro-intestinales voire nausées), sont au moins mille fois moins fréquents que lors des injections d'allergènes, asthmes et urticaires sont exceptionnels, un seul choc anaphylactique et aucun décès n'ont été rapportés. Cette voie permet l'auto-administration par le patient des différentes doses d'allergènes et le prescripteur devra l'informer précisément des modalités d'administration et de la conduite à tenir en cas d'effets secondaires, de façon à favoriser l'observance. Le développement des comprimés sublinguaux apporte la puissance des grands essais et confirme les résultats des méta-analyses pour l'immunothérapie sublinguale de la RA (30, 42).

EFFETS
SECONDAIRES DE
L'IMMUNOTHERAPIE

Ils surviennent plus volontiers lors de la phase initiale du traitement, lors de l'augmentation des doses, mais peuvent également survenir à n'importe quel moment de l'immunothérapie en fonction de la réactivité spécifique du patient et de son environnement. Les réactions peuvent être locales, avec érythème, œdème et prurit, fréquentes, mais doivent inciter à la plus grande vigilance lorsqu'elles dépassent 5 cm de diamètre. L'injection peut également provoquer de façon immédiate une réaction syndromique (rhino conjonctivite ou asthme) et/ou des manifestations systémiques à type d'urticaire, d'œdème de Quincke ou de choc anaphylactique, nécessitant un traitement urgent (16, 21, 23).

Des réactions retardées peuvent aussi survenir, plus rarement, à type de maladie sérique, nécessitant l'arrêt du traitement. Une étude rétrospective sur les effets secondaires de l'immunothérapie par voie sous-cutanée (protocoles accélérés) a été menée de 1990 à 1997, sur 657 patients (10 369 injections). Les effets secondaires systémiques, la plupart bénins, ont concerné 4,4 % des injections. Il y a eu moins de 1 % de réactions anaphylactiques (16, 23).

Les accidents majeurs anaphylactiques surviennent essentiellement lorsque les règles de bonnes pratiques de l'immunothérapie par voie sous cutanée ne sont pas respectées. Les réactions systémiques surviennent habituellement dans les 20 à 30 minutes après l'injection, ce qui justifie une surveillance prolongée chez le médecin et le respect d'un certain nombre de règles (16, 21, 23) :

- ❖ Prescription par un allergologue et administration par des praticiens entraînés à prendre en charge les manifestations anaphylactiques qui pourraient survenir.
- ❖ Mono sensibilisation ou sensibilisation prédominante à l'allergène en cause.
- ❖ Absence d'indication si les symptômes sont déclenchés par des substances autres que les allergènes.
- ❖ Utilisation d'extraits allergéniques standardisés, de bonne qualité.
- ❖ Absence de symptôme au moment de l'injection, surtout chez les asthmatiques.
- ❖ Volume expiratoire maximum-seconde sous traitement au moins égal à 70 % de la théorique.

Chez les personnes décédées d'immunothérapie spécifique, les erreurs qui ont été faites et les causes de décès étaient : la présence de symptômes respiratoires avant une injection ; une hypersensibilité immunologique importante (tests cutanés, IgE spécifiques) ; l'existence de réactions systémiques antérieures ; les traitements par bêtabloquants; la désensibilisation accélérée (rush) ; les fortes doses d'allergènes ; les erreurs de flacon ou de dosage des allergènes. Entre 1985 et 1989, sur une estimation de 33 millions de doses d'allergènes injectées aux États-Unis, le taux de mortalité annuel a été de 1 pour 2 millions d'injections (17, 23).

Dans une enquête de 3 ans effectuée entre 2007 et 2009, ayant inclus environ 8 millions de visites par an au cours desquelles une injection était pratiquée, le taux rapporté de réactions systémiques après ITSC est d'environ 0,1 % des injections, sans aucun décès observé. La majorité des réactions systémiques (86 %) sont survenues dans les 30 minutes suivant l'administration de l'ITSC. La plupart des réactions systémiques retardées étaient discrètes mais des réactions retardées sévères ont été rapportées (22, 23).

Dans certaines régions du monde, principalement en Europe, l'ITSL représente au moins 80 % des nouvelles prescriptions d'ITS. L'ITSL possède un meilleur profil de tolérance que l'ITSC, permettant ainsi une administration à domicile. Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec l'ITSL sont des réactions locales (prurit de la cavité et des muqueux buccaux ou légers œdèmes local) survenant généralement au cours des premiers jours du traitement et disparaissant ensuite sans intervention médicale au fur et à mesure de la poursuite du traitement. Les réactions systémiques après ITSL sont peu fréquentes et aucun décès liés à un tel traitement n'a été rapporté. Avec l'ITSL, aucun facteur de risques de réactions systémiques n'a été clairement établi (21). Les événements les plus fréquents, sont des symptômes locaux, essentiellement oraux ou pharyngés, à type de démangeaison, de brûlure et de gonflement des lèvres, de la bouche ou de la gorge, associés ou isolés (Figure 22) (22, 23).

Système	Fréquence	Effet indésirable
Troubles du système nerveux	<i>Fréquent</i>	Céphalée, paresthésie
	<i>Peu fréquent</i>	Dysgueusie, sensation vertigineuse
Troubles oculaires	<i>Fréquent</i>	Conjonctivite, prurit oculaire
	<i>Peu fréquent</i>	Prurit des paupières
Troubles au niveau de l'oreille et du labyrinthe	<i>Fréquent</i>	Prurit de l'oreille
	<i>Peu fréquent</i>	Vertige
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	<i>Très fréquent</i>	Irritation de la gorge
	<i>Fréquent</i>	Dyspnée, gonflement oropharyngé, congestion nasale, rhinorrhée, rhinite, sécheresse de la
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Fréquent</i>	Fatigue, sensation de corps étranger dans la bouche
	<i>Peu fréquent</i>	Douleur au point d'application, tuméfaction locale, gêne thoracique, œdèmes périphériques
Troubles du système immunitaire	<i>Peu fréquent</i>	Hypersensibilité
Troubles psychiatriques	<i>Peu fréquent</i>	Anxiété
Troubles gastro-intestinaux	<i>Très fréquent</i>	Prurit oral
	<i>Fréquent</i>	Epigastralgie, nausées, dyspepsie, glossite, glossodynie, gonflement de la langue, œdème de la langue, vésicules buccales, paresthésie orale, œdème buccal, douleur buccale, gêne buccale, sécheresse buccale
	<i>Peu fréquent</i>	Colite, stomatite, œsophagite, gastrite, dysphagie, hyperchlorhydrie, ptyalisme, gêne abdominale, diarrhée, éructation, hypoesthésie buccale, œdème palatin, vésicules linguales, sensations anormales au niveau de la langue, vésicule labiale.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Fréquent</i>	Œdème de la face, gonflement du visage, prurit, urticaire
	<i>Peu fréquent</i>	Angioœdème, urticaire localisé
Infection et infestations	<i>Fréquent</i>	Rhinite

Figure 21 : Effets secondaires de la voie sublinguale (20).

ETAT DE
L'IMMUNOTHERAPIE
AU MAROC

I. Gammes thérapeutiques commercialisés au Maroc :

1. PRODUIT POUR L'IMMUNOTHERAPIE SUBLINGUALE (STALORAL®) :

Solution sublinguale d'extraits allergéniques pour Immunothérapie Spécifique dont les flacons contiennent 10 ml de solution d'extraits allergéniques pour administration par voie sublinguale. Le flacon est muni d'une Pompe doseuse et chaque pression correspond à 0,1 ml. Le nombre de pressions utile par flacon (après amorçage de la pompe) est de 96 pressions. Les concentrations (en IR/ml ou IC/ml) disponibles sont :

COULEUR DE LA CAPSULE	BLEU	ROUGE	VIOLET [®]
Concentration en IR/ml ou IC /ml	10	100	300 IR/mL

- IR (Indice de Réactivité) : un extrait allergénique titre 100 IR/ml lorsque, utilisé en prick-test à l'aide d'un test cutané allergologique chez 30 sujets sensibilisés à cet allergène, il provoque une papule d'un diamètre de 7 mm (moyenne géométrique). La réactivité cutanée de ces sujets est simultanément démontrée par la positivité d'un prick-test au Phosphate de codéine à 9 % ou à l'histamine à la concentration de 10 mg/ml.
- IC (Indice de Concentration) : un extrait allergénique a un indice de concentration de 100 IC/ml lorsque ses paramètres de fabrication correspondent au même rapport de dilution moyen que celui des extraits standardisés à 100 IR/ml de la même famille, ces extraits étant alors pris en référence.

Les précautions d'emploi sont restreints à la péremption : ne jamais utiliser l'extrait après la date d'expiration indiquée en clair sur le flacon et la conservation : conserver les flacons entre +2 et +8°C (29).

II. PRODUIT POUR L'ITSSC (ALUSTAL®) :

Suspension injectable d'extraits allergéniques : extraits adsorbés sur Hydroxyde d'Aluminium pour Immunothérapie Spécifique, dont les flacons contiennent 5 ml à administrer par voie sous-cutanée. Les concentrations disponibles sont :

COULEUR DE LA CAPSULE	GRIS [†]	JAUNE	VERT	BLEU
NUMÉRO DE FLACON	0	1	2	3
Concentration en IR/mL ou IC/mL	0,01	0,1	1	10

Les précautions d'emplois sont en rapport avec la péremption : ne jamais utiliser l'extrait après la date d'expiration indiquée en clair sur le flacon, et la conservation : conserver les flacons entre +2 et +8°C. Ne pas congeler (risque de désorption) (29).

III. Protocoles avec un allergène ou un mélange d'allergènes apparentés :

1. Immunothérapie sublinguale (ITSL) (Staloral 300®) :

Le produit est administré quotidiennement pendant la phase d'initiation à doses progressivement croissantes selon 2 protocoles : le 1^{er} le plus utilisé qui est (10-100-300) et qui dure 13j (Figure 23) et le 2^{ème} qui est : (10,100) et qui dure 11j (Figure24) (29):

	J.1	J.2	J.3	J.4	J.5	J.6	J.7	J.8	J.9	J.10	J.11	J.12	J.13
10 IR/ml Nombre de pressions	1	2	4	6									
100 IR/ml Nombre de pressions					1	2	4	6					
300 IR/ml Nombre de pressions									1	2	4	6	8

Figure 22 : Protocole de l'ITSSL pendant la phase d'initiation (29).

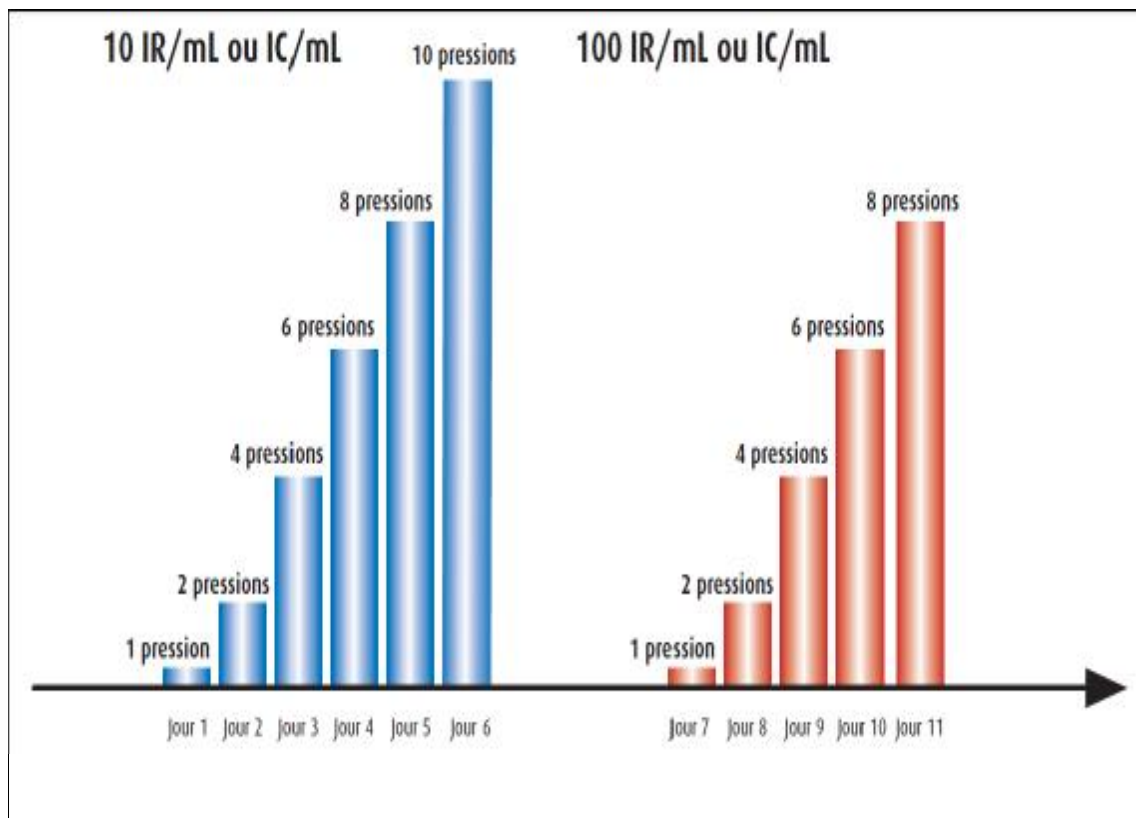


Figure 23 : 2ème protocole de l'ITSSL pendant la phase d'initiation (29).

La dose d'entretien est de 4 à 8 pressions par jour pour la concentration 300 IR/ml, soit entre 120 et 240 IR, la dose optimale étant de 8 pressions par jour (240 IR) lorsque le traitement est bien toléré. La dose minimale recommandée : 8 pressions 3 fois par semaine ou 4 pressions par jour. La désensibilisation est reconnue par les sociétés savantes et Les recommandations de la Société Française d'Allergologie, en partenariat avec la SFORL-CCF Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou), la SFDRMG (Société Française de Documentation et de Recherche en Médecine Générale) et la SFP (Société Française de Pédiatrie) et L'OMS, et positionnent la désensibilisation comme un traitement de la rhinite et/ou conjonctivite allergique modérée à sévère et de l'asthme léger, qui réduit les symptômes et qui traite la cause de la maladie (32). La durée d'un traitement de l'ITS recommandée par les consensus, si une efficacité est observée, est en moyenne de 3 à 5 ans (31). S'il n'y a pas d'amélioration des symptômes à l'issue de la première année du traitement d'une allergie per-annuelle ou à l'issue de la saison pour une allergie pollinique, l'indication du traitement devra être réévaluée. Pour le protocole per annuel la dose d'entretien obtenu après la phase d'initiation est administrée pendant toute la durée du traitement et en ce qui concerne le protocole pré et Co-saisonnier notamment pour la pollinose, le schéma est le suivant :

>> 1ère année : Commencer le traitement si possible 2 à 3 mois avant la saison pollinique (en incluant la phase d'initiation), continuer tout au long de la saison pollinique (2 à 4 mois) et arrêter à la fin de la saison.

>> 2^{ème} année : Recommencer le traitement si possible 2 à 3 mois avant la saison directement avec le flacon d'entretien en effectuant une montée progressive des doses jusqu'à la dose d'entretien maximale tolérée et continuer le traitement pendant toute la saison pollinique (2 à 4 mois). Arrêter à la fin de la saison.

>> 3^{ème} année et éventuellement 4^{ème} et 5^{ème} années : Répéter la même démarche que pour la 2^{ème} année (Figure 25).

	J.1	J.2	J.3	J.4	J.5	...et tout au long de la saison pollinique
300 IR/mL Nombre de pressions	1	2	4	6	8	8 pressions 3 fois par semaine ou 4 pressions par jour. Arrêter le traitement à la fin de la saison.

Figure 24 : Le protocole de l'ITSSL au cours de la 2^{ème} 3^{ème} 4^{ème} 5^{ème} année du traitement (29).

2. Immunothérapie sous-cutanée (ITSSC) (ALUSTAL) :

Pendant la phase d'initiation la dose est d'une injection par semaine pendant 3 à 4 mois(13 semaines en moyenne). Le produit est injecté exclusivement par voie sous-cutanée profonde, à doses progressivement croissantes, à raison d'une injection par semaine jusqu'à la dose maximale tolérée, selon le protocole suivant (tableau ci-dessous) :

Semaine	Injection	Flacon (concentration)	Volume (en ml)	Dose en IR ou en IC	Rythme
S1	1	0,1 IR/ml ou	0,10	0,01	1 injection par semaine
S2	2	0,1 IC/ml	0,20	0,02	
S3	3		0,40	0,04	
S4	4	(capsule jaune)	0,80	0,08	
S5	5	1 IR/ml ou	0,10	0,1	1 injection par semaine
S6	6	1 IC/ml	0,20	0,2	
S7	7		0,40	0,4	
S8	8	(capsule verte)	0,80	0,8	
S9	9		0,10	1	1 injection par semaine
S10	10	10 IR/ml ou	0,20	2	
S11	11	10 IC/ml	0,40	4	
S12	12		0,60	6	
S13	13	(capsule bleue)	0,80	8	

Pendant la phase d'entretien : la dose d'entretien est répétée tous les 15 jours pendant 2 mois, puis tous les mois : une injection de la dose maximale tolérée, sans jamais dépasser un intervalle de 6 semaines entre 2 injections. Afin de diminuer le risque d'effets secondaires, lors de l'utilisation d'un nouveau flacon, réduire la dose d'au moins 50% puis, revenir à la dose d'entretien habituelle lors de l'injection suivante. **Il est formellement recommandé de réduire les doses d'entretien d'au moins 50 % durant la saison pollinique en cas de pollinose saisonnière.**

IV. Cout du traitement :

	CODE POLYMEDIC	CODE STALLERGENES	COMPOSITION & ALLERGENES	PRESENTATION	PPM
A L U S T A L	075101A	350	ALUSTAL DPT/DF 50/50 0,1-1-10IR	3 Flacons (0,1-1-10 IR)	533,35
	075101E	350	ALUSTAL DPT/DF 50/50 10IR	1 Flacon 10 IR	300,95
	075102E	315	ALUSTAL DPT 10IR	1 Flacon 10 IR	300,95
	075103E	314	ALUSTAL DF 10IR	1 Flacon 10 IR	300,95
	075104A	338	ALUSTAL DPT/DF/BLOMIA 1/3 1/3 1/3 0,1-1-10IR	3 Flacons (0,1-1-10 IR)	533,35
	075104E	338	ALUSTAL DPT/DF/BLOMIA 1/3 1/3 1/3 10IR	1 Flacon 10 IR	300,95
	075105A	651	ALUSTAL OLIVIER 0,1-1-10IR	3 Flacons (0,1-1-10 IR)	533,35
	075105E	651	ALUSTAL OLIVIER 10IR	1 Flacon 10 IR	300,95
	075106A	688	ALUSTAL 5 GRAMINEES 0,1-1-10IR	3 Flacons (0,1-1-10 IR)	533,35
	075106E	688	ALUSTAL 5 GRAMINEES 10IR	1 Flacon 10 IR	300,95
075107E	690	ALUSTAL 5 GRAMINEES / 4 CEREALES 10IR	1 Flacon 10 IR	300,95	
S T A L O R A L	075201A	350	STALORAL DPT/DF 50/50 1-10-100-300IR	4 Flacons (1-10-100-300 IR)	917,20
	075201E	350	STALORAL DPT/DF 50/50 300IR	1 Flacon 300 IR	749,10
	075204A	338	STALORAL DPT/DF/BLOMIA 1/3 1/3 1/3 1-10-100-300IR	4 Flacons (1-10-100-300 IR)	917,20
	075204E	338	STALORAL DPT/DF/BLOMIA 1/3 1/3 1/3 300IR	1 Flacon 300 IR	749,10
	075205A	651	STALORAL OLIVIER 1-10-100-300IR	4 Flacons (1-10-100-300 IR)	917,20
	075205E	651	STALORAL OLIVIER 300IR	1 Flacon 300 IR	749,10
	075206A	688	STALORAL 5 GRAMINEES 1-10-100-300IR	4 Flacons (1-10-100-300 IR)	917,20
	075206E	688	STALORAL 5 GRAMINEES 300IR	1 Flacon 300 IR	749,10
	075207E	690	STALORAL 5 GRAMINEES / 4 CEREALES 300IR	1 Flacon 300 IR	749,10

Figure 26 : Cout des produits Alustal et Staloral (différents flacons) en DH(29)

DPT : Dermatophagoides ptérynyssinus.

DF : dermatophagoides farinae.

1. Cout immunothérapie spécifique par voie sous cutané (ALUSTAL) :

Le cout de l'immunothérapie spécifique par voie sous cutané (ALUSTAL) pour le protocole pré et Co-saisonnier notamment pour la pollinose saisonnière est de 834.3 DH pour l'année. Le traitement est arrêté à la fin de la saison pollinique et repris l'année suivante en pré saisonnier selon les mêmes modalités. Pour toute la durée de traitement par immunothérapie spécifique par voie sous cutané qui est de 5 ans le cout est de 4171.5 DH.

Dans les protocoles per annuels (par exemple : allergie aux acariens), après un traitement d'initiation, le traitement d'entretien est poursuivi pendant toute la durée du traitement : 5 années consécutives sans interruption sous réserve d'une efficacité la première année, pour observer un effet rémanent à l'arrêt. le cout du traitement est de 4084.6 DH pour une durée de 5 ans.

2. Cout immunothérapie spécifique par voie sublinguale (STALORAL) :

Selon Protocole pré et Co saisonnier avec Staloral 300® pour l'immunothérapie sublinguale aux pollens le cout de la 1ere année est de 4662.7 DH pour une dose d'entretien à raison de 8 pressions par semaine et de 5412.5 DH pour une dose d'entretien à raison de 4 pressions par jour. Pour les années à suivre le cout d'un traitement par STALORAL est de 4497 DH pour une dose à raison de 8 pressions 3 fois par semaine et de 5246.5 DH pour une dose à raison de 4 pressions /jour pour un traitement d'une année.

Pour un protocole per annuel pour une allergie aux acariens par exemple, le cout de la première année de traitement est de 9159.7 DH pour une dose de 8 pressions 3 fois par semaine pendant la phase d'entretien et de 10 659 DH pour une dose à 4 pressions par jour. Pour les années à suivre le cout d'un traitement d'une année par STALORAL est de 8994 DH pour une dose de 8 pressions 3 fois par semaine et de 10 493 DH pour une dose de 4 pressions par jour pendant la phase d'entretien.

- Tableau comparatif entre cout de l'immunothérapie spécifique par voie sous cutanée et sublinguale pour une durée de traitement de 5 ans :

	Cout protocole pré et Co-saisonnier.	Cout protocole per-annuel.
Immunothérapie spécifique par voie sous cutanée (ALUSTAL)	4084.6 DH	4171.5 DH
Immunothérapie spécifique par voie sublinguale (STALORAL)	22 650.7 DH à 26 398.5 DH	45135.7 DH à 52631 DH

V. Cartographie des prescriptions pour les années 2011 et

2012 :

Les prescripteurs de l'immunothérapie spécifique sont en ordre du taux de prescriptions : les pneumo-allergologues, les oto-rhino-laryngologistes et les pédiatres (Figure 27). Les prescripteurs au Maroc ont recours dans 86 % des cas à l'immunothérapie par voie sous cutané (ALUSTAL) contre 14 % en ce qui concerne la voie sublinguale (STALORAL) vu que le traitement par STALORAL est 6.5 à 12.6 fois plus cher (selon les protocoles) que le traitement par ALUSTAL est qu'il n'est pas remboursé par la CNOPS.

Pourcentage des prescripteurs de l'ITS au Maroc selon les spécialités.

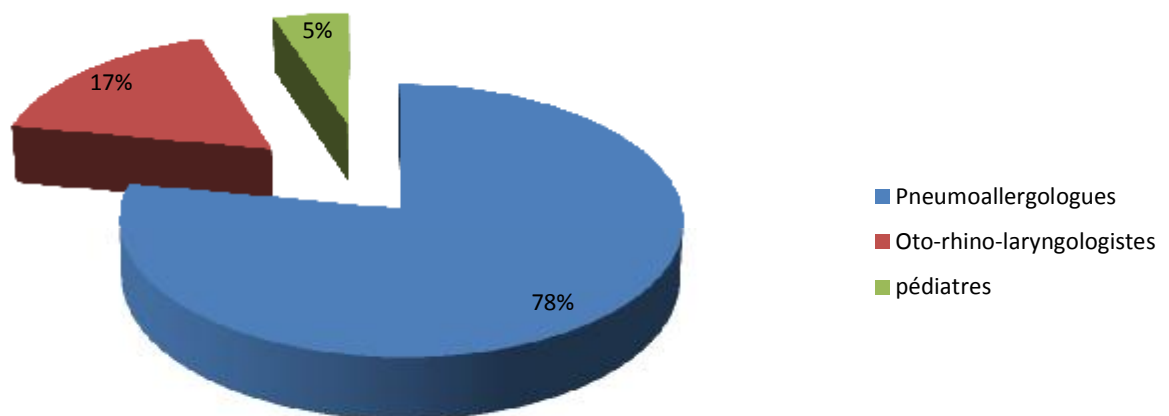


Figure 27 : Prescription de L'ITS au Maroc selon les spécialités.

Prescriptions Alustal et Staloral par zones.

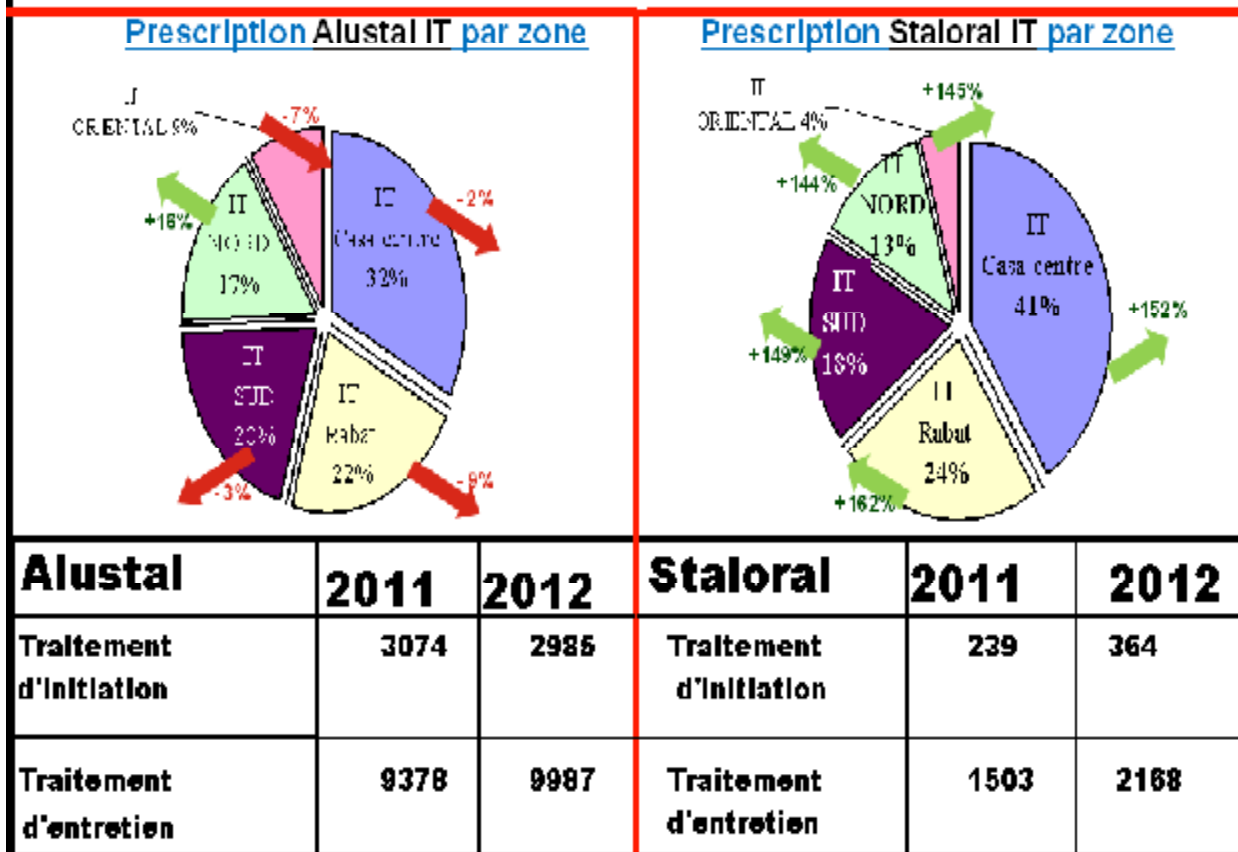


Figure 28 : Cartographie du total des prescriptions d'Alustal et Staloral durant les années 2011 et 2012 (29).

On note une baisse de prescriptions pour Alustal en ce qui concerne le traitement d'initiation entre l'année 2011 et 2012 sauf pour la région du nord et une progression continue des prescriptions pour le traitement d'entretien, que la prescription de l'ITS par voie sublinguale constitue 14% du total des prescriptions de l'ITS ainsi qu'une bonne évolution de prescriptions Staloral.

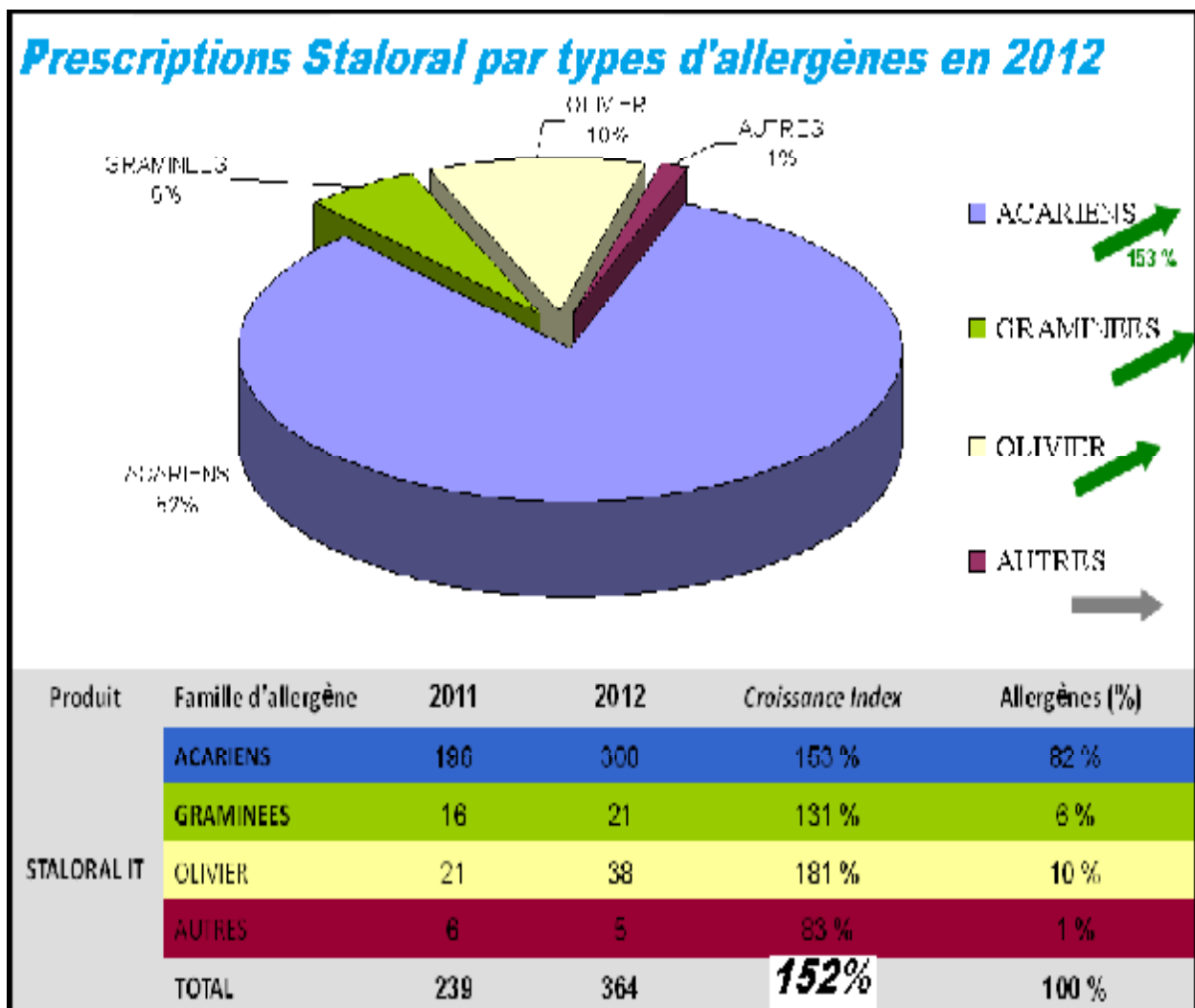


Figure 29 : Analyse des prescriptions Staloral par types d'allergènes en 2012 par rapport à l'année 2011(29).

DISCUSSION

La Rhinite allergique sévère a un retentissement Sur les performances scolaires et professionnelles et une altération des activités sociales et un lourd retentissement sur la vie quotidienne et sur la qualité de vie. En effet D'après une enquête effectuée par l'Institut CSA (conseil, sondage et analyse) entre le 26 mai et le 3 juin chez 1002 bacheliers âgés de 18 à 29 ans : 57 % des rhinitiques sévères souffrent de troubles du sommeil pendant la période d'examen classiquement liée à la recrudescence des pollinoses. 46 % se sont sentis épuisés au moment des examens. La plupart d'entre eux affichent une forme très moyenne le matin au réveil, Conséquence d'un sommeil de mauvaise qualité du fait des démangeaisons du nez et du pharynx, des éternuements en salves, et des difficultés à respirer en raison d'obstruction nasale. Le fait de devoir respirer par la bouche quand le nez se bouche provoque un surcroît de fatigue. Au-delà, quand le souffle se raréfie en cas d'asthme associé (33 % des rhinitiques), la fatigue est telle qu'elle empêche ou limite considérablement l'activité physique. Un absentéisme demeure justifié par le cortège de symptômes imputables à la rhinite sévère Sur une échelle de gravité, 41 % des étudiants allergiques sévères déclarent souffrir de 3 à 5 symptômes qui s'additionnent pour leur gêner la vie. 11 % expérimentent 6 à 7 symptômes différents de nature à perturber leurs révisions. Ils sont globalement 49 % à manquer des cours ou des révisions du fait de leur état. En effet, la gêne occasionnée en se mouchant ou en s'essuyant les yeux est suffisamment importante pour perturber la réflexion en pleine épreuve. Cette gêne nécessite, chez 34 % des étudiants souffrant d'allergies sévères, la prise d'un traitement symptomatique (en particulier antihistaminiques) pouvant entraîner par ailleurs des effets Secondaires de type somnolence ou trouble de l'attention. Des maux de tête fréquents, ce signe non spécifique est souvent associé à des états de stress (48).

Il n'empêche que 42 % des étudiants allergiques sévères le signalent comme suffisamment pénible pour entraver leurs révisions et leur vie au quotidien. Il faut savoir que la survenue d'une rhinite peut s'accompagner de sinusite de nature allergique avec son cortège de maux de tête.

Au total : une qualité de vie suffisamment dégradée. Il n'en va pas de même en Angleterre où une étude datant de 2007, encadrée par Samantha Walker, démontre que la rhinite allergique équivaut à une véritable perte de chance. 1834 collégiens âgés de 15 à 17 ans ont été observés au moment du passage du Certificat Général d'Education Secondaire. 38 à 43 % de ces collégiens souffraient de rhinite allergique et étaient considérablement gênés entre la mi-mai et la fin juin par leurs symptômes. Le handicap scolaire lié à la rhinite allergique est de nature à compromettre l'acquisition des grades décisifs pour l'obtention du Certificat Général d'Education Secondaire au Royaume-Uni. La perte d'un grade lié à une banale rhinite équivaut pour ces étudiants à une véritable perte de chance professionnelle puisqu'elle les condamne parfois à devoir renoncer à des professions comme avocat ou médecin.

Par ailleurs l'évaluation de l'efficacité de l'immunothérapie spécifique lors des études et des méta analyses sur ce traitement est appréciée sur la qualité de vie, en général par un questionnaire spécifique de la qualité de vie dans la rhinite, le Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) (Figure 19) et notamment sur la symptomatologie de rhinoconjunctivite par des scores de symptômes et par la quantification de la consommation médicamenteuse (34, 35, 48).

Vu cette dégradation importante de la qualité de vie des rhinitiques sévères et son impact sur leurs vies scolaires et professionnels à cause d'absentéisme, manque de concentration et des symptômes mal supportés tel l'obstruction nasale , éternuements , céphalées Le recours à l'immunothérapie spécifique qui est le seul traitement étiologique de cette maladie allergique est indispensable surtout que les études cliniques randomisées en double aveugle, contrôlées versus placebo et les méta-analyses ont démontré une amélioration significative des scores dont le score de la qualité de vie et que l'ITS peut modifier l'évolution de la maladie allergique et son histoire naturelle et avoir une efficacité à long terme, en induisant une tolérance spécifique à l'allergène. En pratique clinique courante, l'immunothérapie est administrée par voie sous-cutanée (ITSC) ou par voie sublinguale (ITSL). La durée de l'efficacité de l'ITSC ou de l'ITSL semble être de 12 ans , ces deux traitements peuvent prévenir le développement de l'asthme et l'apparition d'une sensibilisation à de nouveaux allergènes (21).

Le choix de la voie varie considérablement en fonction de différents facteurs, parmi lesquels la disponibilité des extraits ou l'obtention d'une AMM, le lieu géographique, le coût, les caractéristiques des patients ou la préférence du médecin/patient. Dans le cas de la rhinite allergique, Des études comparant le rapport coût/efficacité entre les patients traités pendant 3 ans par ITS traitement pharmacologique seul ont montré que l'ITS peut entraîner des économies pouvant atteindre 80 % 3 ans après la fin du traitement (39).

Le recours à l'immunothérapie par voie sublinguale reste préférable pour les prescripteurs et mêmes pour les patients car L'ITSL possède un meilleur profil de tolérance que l'ITSC, permettant ainsi une administration à domicile. Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec l'ITSL sont des réactions locales survenant généralement au cours des premiers jours du traitement et disparaissant ensuite sans intervention médicale au fur et à mesure de la poursuite du traitement. Les réactions systémiques après ITSL sont peu fréquentes et aucun décès liés à un tel traitement n'a été rapporté et aucun facteur de risque de réactions systémiques n'a été clairement établi. En effet dans certaines régions du monde, principalement en Europe, l'ITSL représente au moins 80 % des nouvelles prescriptions d'ITS.

A l'échelle nationale aucune étude n'a été faite sur la place de l'immunothérapie spécifique dans le traitement de la rhinite allergique notamment sévère alors que la prévalence de cette dernière ne cesse d'augmenter au Maroc et dans le monde entier et qui atteint actuellement un taux de 40 % de la population générale et qu'il a un impact important sur la détérioration de la qualité de vie des patients souffrant de rhinite allergique modérée à sévère d'où l'intérêt de cette immunothérapie spécifique qui est le seul traitement capable de guérir cette allergie et d'induire une réponse immunologique tolérogène.

Notre pays est en retard par rapport aux pays européens et nord-américains en termes d'immunothérapie spécifique (ou allergénique) puisque sur le marché pharmaceutique marocain il n'y a que deux produits disponibles : ALUSTAL pour la voie injectable remboursé par la CNOPS et STALORAL en forme gouttes pour la voie sublinguale et qui n'est pas remboursé par la CNOPS. Les prescriptions en matière d'ITSL ne représentent que 14% des prescriptions de L'ITS qui reste diminué en comparaison avec les autres pays, cela est dû au cout qui n'est pas accessible à toute la population ciblée pour le produit STALORAL. Ce qui rend la voie injectable la plus utilisé au Maroc et la plus accessible à la population souffrante de rhinite allergique sévère et qui représente 86 % des prescriptions d'ITS au Maroc. Parmi les causes du faible recours à l'immunothérapie spécifique en termes de rhinite allergique au Maroc :

- Sous-estimation de l'altération de la qualité de vie chez les patients suivis pour la RA par les praticiens. Plusieurs hypothèses peuvent être formulées pour l'expliquer: un désintérêt des praticiens pour cette pathologie banalisée, ou encore une négligence des symptômes par un grand nombre de patients : dans une étude de DEMOLY en 2008, 69 % des patients atteints de RA considéraient ne pas souffrir de « maladie » et par conséquent ne cherchaient pas d'aide médicale (10).

Cette deuxième hypothèse est confortée par la fréquence importante de l'automédication et de la consommation des médicaments vendus sans ordonnance. Ainsi, les patients qui consultent sont probablement ceux pour lesquels la RA a déjà un retentissement et une sévérité marqués depuis quelques temps déjà et consultant en dernier recours à la recherche d'un soulagement rapide. Ils pourraient représenter la partie émergée de l'iceberg « rhinite allergique ».

- Réticence des médecins face à l'immunothérapie spécifique ou une méconnaissance de son efficacité dans le traitement de la rhinite allergique et des recommandations ARIA 2001.
- Le cout du traitement qui reste inaccessible à plusieurs tranches de la population Marocaine.

L'ITS a atteint un bon niveau de robustesse comme traitement fondé sur les preuves. Elle présente un bon rapport cout /efficacité en permettant un gain sur la plan financier ,une amélioration de la qualité de vie des rhinitiques sévères, et réduction des symptômes liés à la rhinite allergique et même une prévention d'apparition de nouvelles sensibilisations (chez les patients mono sensibilisés) et le développement d'un asthme .

Dans les différentes approches où l'allergène est utilisé directement pour l'induction de tolérance, la question de la forme et de la qualité de l'allergène est essentielle. Afin de pallier les inconvénients de l'ITS avec des extraits naturels et d'améliorer son efficacité et sa tolérance, de nombreuses stratégies ont été mises en place pour standardiser la production et la composition des allergènes. En effet, les extraits naturels ont souvent une qualité et/ou une quantité insuffisante d'allergènes. Cela peut être dû au manque de disponibilité en grande quantité de l'allergène, à une instabilité de celui-ci ou bien à une grande variabilité de la quantité d'allergènes dans l'extrait. La présence de contaminations et de substances non allergéniques ou encore la faible immunogénicité de certains allergènes peut également être en cause. Il existe différentes stratégies visant à améliorer les allergènes qui ont toutes pour but, de limiter la variabilité inter patient, la variabilité de la composition des extraits utilisés et également de limiter les effets secondaires anaphylactiques. Pour cela plusieurs types d'allergènes ont été développés ces dernières décennies : les allergènes recombinants ainsi élaborés par génie génétique et exprimés dans divers organismes (principalement *Escherichia coli*) permettent d'obtenir des protéines ou parties de protéines dont les conformations sont capables de mimer un panel d'épitopes identiques à celui observé pour l'allergène naturel. Pour contourner les défauts des allergènes recombinants, de nombreuses études cherchent à créer des allergènes recombinants hypoallergéniques(21, 37, 44).

L'idée est de concevoir un allergène recombinant modifié qui présente une réduction de l'allergénicité (c'est-à-dire au moins une diminution de réactivité et de capacité à se fixer aux IgE spécifiques de l'allergène) et de l'activité allergénique (20,44). De nombreuses autres stratégies et formes d'allergènes sont explorées pour l'ITS. Les allergènes utilisés peuvent ainsi se présenter sous formes de protéines recombinantes hybrides où une seule protéine porte plusieurs allergènes ce qui permet d'augmenter l'immunogénicité de certains allergènes qui seuls ont une faible capacité à induire une réponse IgG. Parmi les nouvelles modalités thérapeutiques utilisées pour l'ITS, certaines basées sur la vaccination par ADN ou ARN sont en cours de développement. La vaccination ARN reste encore marginale comparée à la vaccination ADN. Concernant cette dernière, il s'agit d'injecter l'ADN codant pour des Séquences peptidiques immunodominantes d'allergène majeur, à la place d'extraits allergéniques standard, cela permettant une immunogénicité ciblée et une allergénicité moindre. Une des autres approches possibles, déjà étudiée dans des modèles préclinique de transplantation ou de maladie auto immune , consiste à administrer des cellules souches hématopoïétiques transduites avec un rétrovirus qui exprime des antigènes particuliers. Certains travaux ont déjà montré que l'on pouvait ainsi induire une tolérance dans des modèles Murins et notamment dans l'allergie (21, 37, 44).

CONCLUSION

La rhinite allergique (RA) correspond à l'ensemble des manifestations fonctionnelles nasales engendrées par le développement d'une inflammation IgE-dépendante de la muqueuse nasale en réponse à une exposition à différents types d'allergènes, c'est la pathologie allergique la plus fréquente avec une prévalence qui atteint 40 % et qui ne cesse d'augmenter, on estime qu'il atteint plus de 500 millions de personnes dans le monde. Elle constitue un problème de santé publique car, bien que non mortelle, elle peut altérer la qualité de vie de patients qui en sont atteints en réduisant notamment les capacités d'apprentissage des enfants et des adolescents, ou les performances au travail des adultes. Le coût qui lui est directement et indirectement attribué est important. Il n'existe qu'un traitement étiologique capable de guérir cette maladie allergique, de modifier son évolution et de prévenir l'apparition de nouvelles sensibilisations : c'est l'ITS qui repose actuellement sur l'administration d'allergènes obtenus sous forme d'extrait par différentes méthodes aux patients souffrants de rhinite allergique sévère et dont la qualité de vie est altérée sur une durée qui varie entre 3 et 5 ans pour la voie sous cutanée et sublinguale. Bien qu'elle est recommandée par l'OMS et le WAO et l'ARIA, l'ITS se limite à des indications précises vu ses effets secondaires, la durée du traitement et son coût.

Notre objectif était de faire un état des lieux et une mise au point des revues de la littérature sur la place de l'ITS dans la prise en charge de la rhinite allergique, ainsi qu'une évaluation de l'état de l'ITS au Maroc dans le but d'inciter les praticiens à recourir à ce traitement étiologique de la RA, sans oublier de sensibiliser les médecins généralistes face à cette ITS.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dutau G, Demoly P. Compte rendu de congrès Les 100 ans de l'immunothérapie
One hundred years of immunotherapy Revue française d'allergologie 2011 ; 51 :
517-527.
2. Dutau G. Les 100 ans de l'immunothérapie allergénique : une nouvelle ère
commence. Revue française d'allergologie 2011 ; 51 : 2-3.
3. Mailhol, Didier A, Charpin D. Immunothérapie allergénique dans le traitement de
l'allergie aux pollens .Allergen-specific immunotherapy in the treatment of pollen
allergy. SÉRIE « POLLENS ET POLLINOSES » 2013 ; 30 : 142-151.
4. Van Overtvelt L, Batard T, Fadel R, Moingeon P. Mécanismes immunologiques de
l'immunothérapie sublinguale spécifique des allergènes. Immune mechanisms of
allergen-specific sublingual immunotherapy. Revue française d'allergologie et
d'immunologie clinique 2006 ; 46 : 713-720.
5. Ndiaye M, Dhivert-Donnadieu H, Demoly P. Immunothérapie spécifique des
allergies respiratoires un traitement d'actualité. Masson (Paris) Presse Med 2003 ;
32 : 1508-16.
6. Botturia K , Pipet A, Birnbaum J, Lacoueillea Y, Vervloetd D, Magnan D.
Immunothérapie spécifique des allergènes : Un modèle unique d'induction de
tolérance chez l'homme. Allergen-specific immunotherapy : A unique model of
tolerance induction in humans. Revue française d'allergologie 2009 ; 49 : 206-
210.
7. Cyrille Hoarau, Frédéric Bérard. Mécanismes d'action de l'immunothérapie
Spécifique de l'allergène. REUNION ASSIM DU COLLEGE DES IMMUNOLOGISTES DE
MEDECINE 2011.

8. Scadding GW, Shamji MH, Jacobson MR, Lee DI, Wilson D, Lima MT, et al.
Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3-expressing cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B cells. ClinExp Allergy 2010 ; 40(4) : 598-606.
9. Wambre E, DeLong JH, James EA, LaFond RE, Robinson D, Kwok WW.
Differentiation stage determines pathologic and protective allergen-specific CD4+ T-cell outcomes during specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2012 ; 129(2) : 544-51.
10. Gaëtan GUIU. EVALUATION DE LA PRISE EN CHARGE DE LA RHINITE ALLERGIQUE EN MEDECINE GENERALE : ETAT DES LIEUX DANS LE VAL DE MARNE. THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE Discipline : Médecine Générale. CRETEIL (PARIS XII) 2010.
11. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. Allergy 2009 ; 64 (Suppl. 91) : 1-59.
12. Cyril Hoarau, Frédéric Bérard, Nisen Abuaf, Jacques Bienvenu, Sylvie Chollet-Martin, Jean François Nicolas, Joana Vitte. Physiopathologie de l'hypersensibilité immédiate (HSI). REUNION ASSIM DU COLLEGE DES IMMUNOLOGISTES DE MEDECINE 2010.
13. Wambre E, DeLong JH, James EA, LaFond RE, Robinson D, Kwok WW.
Differentiation stage determines pathologic and protective allergen-specific CD4+ T-cell outcomes during specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2012 ; 129(2) : 544-51.

14. Ndiaye M, Bousquet J, Dhivert-Donnadieu J, Godard P, Demoly P.
L'immunothérapie spécifique dans la rhinite allergique et l'asthme : quand et comment l'instituer puis l'arrêter ?. La désensibilisation spécifique en 2002. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2002 ; 42 : 324-9.
15. Rufin P. Désensibilisation aux pollens : indications et modalités pratiques. Pollen Immunotherapy: patient selection and practical aspects. Journal de pédiatrie et de puériculture 2006 ; 19 : 1-6.
16. Rufin P. Désensibilisation aux pollens : présaisonnier ou cosaisonnier ?. Pollen immunotherapy : pre-seasonal or co-seasonal treatment ? 2005 ; 45 : 555-560.
17. Neukirch. Allergies respiratoires de l'adulte : diagnostic et prise en charge thérapeutique. Respiratory allergies in adult Diagnosis and management. EMC-Médecine 2004 ; 1 : 295-305.
18. DIDIER A. Quel avenir pour l'immunothérapie spécifique dans le traitement de l'allergie pollinique ?. Séminaire FMC. Rev Mal Respir 2009 ; 26 : 683-97.
19. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis (Review) . Otolaryngol Head Neck Surg April 2007 vol. 136 no. 4 : 511-514.
20. Demoly P, Didier A, Blay F, Vervloet B, Devillier P. Taille de l'effet thérapeutique dans les essais cliniques de la rhinite allergique saisonnière. Effect size of various clinically tested treatments in seasonal allergic rhinitis. Revue française d'allergologie 2011 ; 51: 84-94.

21. Burks AW, et al. Mise à jour sur l'immunothérapie allergénique : Rapport de Consensus PRACTALL de l'AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology) et de l'EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Revue française d'allergologie 2013 ; <http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2013.10.001>.
22. Magnan A, Wessel F, Meunier JP, Chartier A. Grazax1 – Immunothérapie spécifique sous forme de lyophilisat oral d'un extrait de fléole dans la prise en charge de l'allergie aux pollens de graminées : étude observationnelle en médecine ambulatoire. Grazax1 – Safety of specific immunotherapy with tablets taken at home. Revue française d'allergologie 2010 ; 50 : 7-14.
23. Calderon A, Durham R et al. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: From meta-analysis to registration and beyond. Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 127, Issue 1, Pages 30-38 , January 2011.
24. Hiroyuki Fujita, Michael B Soyka, Mübeccel Akdis, Cezmi Akdis
Fujita et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. BioMed Central. Clinical and Translational Allergy 2012 ; 2 : 2.
25. Mark Larché, Cezmi Akdis, Rudolf Valenta. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. NATURE REVIEWS /IMMUNOLOGY VOLUME 6. Nature Publishing Group 2006.
26. Ruby Pawankar, Sachiko Mori, Chika Ozu, and Satoko Kimura. Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis. Nippon Medical School, (Tokyo) 113-8603, Japan. Asia Pac Allergy 2011 ; 1 : 157-167.
27. Adrian Young-Yuen Wu. Perspective Immunotherapy – Vaccines for allergic diseases Immunology and Allergy. Centre for Allergy and Asthma Care journal of Thoracic Disease, Vol 4, No2 2012 ; 4(2) : 198-202.

28. Feng.S, Xu.Y, Ma.R, Sun.Y, Luo.X, et al. Cluster Subcutaneous Allergen Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis 2014. PLoS ONE 9(1): e86529.
doi:10.1371/journal.pone.0086529.
29. Guide pratique STALLERGENES 2012.
30. Braun JJ, Devillier P, Wallaert B, et al. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et physiopathologie exclues) .SPLF. Édité par Elsevier Masson SAS. Rev Mal Respir 2010 ; 27 : S79-S10.
31. Bousquet J, Lockey R et al. Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases A WHO position paper. The Journal of Allergy and Clinical Immunology Volume 102, Issue 4, 1998 ; 558-562.
32. Juniper EF, Riis B, Juniper BA. Development and validation of an electronic version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. Allergy 2007 ; 62 : 1091-3.
33. MELTZER E.O, NATHAN R.A, SELNER J.C, STORMS W. Quality of life and rhinitic symptoms : results of a nationwide survey with the SF-36 and RQLQ questionnaires. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 1997 ; 99 : 815-819.
34. Elizabeth F, Juniper et al. A questionnaire to measure quality of life in adults with nocturnal allergic rhinoconjunctivitis ; Hamilton, Ontario, Canada, Newtown, Pa, and San Diego, Calif . J ALLERGY CLIN IMMUNOL ,VOLUME 111, NUMBER 3 2003.
35. Juniper EF, Thompson AK, Roberts JN. Can the standard gamble and rating scale be used to measure quality of life in rhinoconjunctivitis ? Comparison with the RQLQ and SF-36. Allergy 2002; 57: 201-206.

36. Cox L, Calderón M, Pfaar O. Subcutaneous allergen immunotherapy for allergic disease : examining efficacy, safety and cost-effectiveness of current and novel formulations. *Immunotherapy* 2012 ; 4(6) : 601-16.
37. Nguyen T-HT, Stokes JR, Casale TB. Future forms of immunotherapy and immunomodulators in allergic disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011 ; 31(2) : 343-65.
38. Matricardi PM, Kuna P, Panetta V, Wahn U, Narkus A. Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis : a comparison based on meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol* 2011 ; 128(4) : 791-9.
39. Hankin CS, Cox L, Bronstone A, Wang Z. Allergen-specific immuno- therapy : reduced healthcare costs in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013 [Sous presse].
40. Calderón MA, Casale TB, Togias A, Bousquet J, Durham SR, Demoly P. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2011 ; 127(1) : 30-8.
41. Cox L, Larenas-Linnemann D, LockeyRF, Passalacqua G. Speaking the same language : the world allergy organization subcutaneous immunotherapy systemic reaction grading system. *J Allergy Clin Immunol* 2010 ; 125(3) : 569-74.
42. Calderón MA, Simons FER, Malling H-J, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy : mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy* 2012 ; 67(3) : 302-11.
43. Massanari M, Nelson H, Casale T, BusseW, Kianifard F, Geba GP, et al. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010 ; 125(2) : 383-9.
44. Casale TB, Stokes JR. Future forms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011 ; 127(1) : 8-15 [quiz 16-17].

45. Danilo Di Bona, MD, Antonella Plaia, Maria Stefania Leto-Barone, Simona La Piana, Gabriele Di Lorenzo. Efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis : A meta-analysis-based comparison. J ALLERGY CLIN IMMUNOL Volume 130, Issue 5, Pages 1097–1107.e2.NOVEMBER 2012.
46. BOUSQUET et al. Recommendations for assessing Patient-Reported Outcomes and Health-Related quality of life in clinical trials on allergy : a GA2LEN taskforce position paper Baiardini. Allergy 2010 ; 65 : 290–5.
47. BOUSQUET et al. GA2LEN/EAACI Pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma Zuberbier Allergy 2010 ; 65 : 1525.
48. Walker S. Enquête effectuée par l'Institut CSA entre le 26 mai et le 3 juin chez 1002 bacheliers âgés de 18 à 29 ans. Étude parue dans J Allergy Clin Immunol 2008 Volume 120, Number 2.

RESUME

RESUME

La rhinite allergique affecte plus de 500 millions de sujets et représente un problème de santé publique à l'échelle mondiale car, bien que non mortelle, elle peut altérer la qualité de vie des patients qui en sont atteints en réduisant notamment les capacités d'apprentissage des enfants et des adolescents, ou les performances au travail des adultes. Le coût qui lui est directement et indirectement attribué est important pour les pays développés.

L'immunothérapie spécifique(ITS) est le seul traitement étiologique pouvant modifier l'évolution de la rhinite allergique et consiste à stimuler le système immunitaire en administrant habituellement des doses croissantes d'allergène afin d'induire une tolérance spécifique à l'allergène. Elle a des indications et des contre-indications et des modalités de prescription bien précises qu'il faut respecter par le praticien.

L'objectif de cette thèse est une mise au point sur l'ITS et sa place dans la prise en charge de la rhinite allergique en se basant sur les méta-analyses dans la littérature, ainsi qu'une évaluation de la pratique et de l'état de L'ITS au Maroc afin d'inciter les praticiens à recourir à l'ITS quand l'indication s'impose.

ABSTRACT

Allergic rhinitis affects more than 500 million subjects and represents a public health problem on a global scale as well as non-lethal; it can affect the quality of life of patients who are affected in particular by reducing the abilities of learning of children and adolescents, or work performance of adults. The cost that is directly and indirectly attributed is important for developed countries.

The specific immunotherapy (SIT) is the only etiological treatment that can alter the course of allergic rhinitis and consist of stimulating the immune system using increasing administration doses of allergen to induce specific tolerance to the allergen. It has indications and contraindications and specific modalities requirement that must be respected by the practitioner.

The objective of this thesis is an update on SIT and its place in the treatment of allergic rhinitis based on Meta -analyzes in the literature, and evaluating practice and the state of the SIT in Morocco to encourage practitioners to use the SIT when indication is required.

ملخص

يؤثر التهاب الأنف التحسسي على أكثر من 500 مليون نسمة، ويمثل مشكلة صحية عمومية على الصعيد العالمي، ورغم أنه ليس مميتاً، يمكن أن يؤثر على جودة حياة المرضى المصابين به عن طريق الحد من قدرات تعلم الأطفال والمراهقين، أو أداء عمل البالغين. وتعتبراً لتكلفة التي تنجم عنه بشكل مباشر وغير مباشر مهمة بالنسبة للبلدان المتقدمة.

يمثل العلاج المناعي العلاج الوحيد لسبب المرض والذي يمكن أن يغير مجرى تطور التهاب الأنف التحسسي ويتوقف على تحفيز الجهاز المناعي عن طريق تزويد الشخص المريض بجرعات متزايدة من مادة مسببة للحساسية للحث على تقبل هذه المادة. للعلاج المناعي دواعي وموانع استعمال خاصين ونمط علاج معين والتي يجب على الطبيب الممارس احترامها. الهدف من هذه الأطروحة هو الإحاطة بالعلاج المناعي ومكانته في علاج التهاب الأنف التحسسي من خلال الدراسات التي أجريت في هذا الصدد، وتقييم حالة استخدام هذا العلاج بالمغرب لتشجيع الممارسين لاستخدام العلاج المناعي عندما توجد دواعي الاستعمال.