UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2016 THÈSE N°

Le traitement de l'allergie par immunothérapie spécifique

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 15 février 2016

par

Marie ZAPPA

née le 5 mars 1991, à Melun

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. BUXERAUD Jacques	Président
Mme MOREAU Jeanne	Directrice de thèse
M. MARQUET Olivier	Juge
M. TOURAINE François	Juqe



UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2016 THÈSE N°

Le traitement de l'allergie par immunothérapie spécifique

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 15 février 2016

par

Marie ZAPPA

née le 5 mars 1991, à Melun

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. BUXERAUD Jacques	Présiden
Mme MOREAU Jeanne	Directrice de thèse
M. MARQUET Olivier	Juge
M. TOURAINE Francois	Juge



Remerciements

A mon Président de jury,

Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD,

Professeur Emérite

Je vous suis extrêmement reconnaissante d'avoir accepté de présider ce jury de soutenance de thèse. Je vous remercie de l'interêt que vous portez à ce travail mais également pour l'ensemble de vos enseignements, délivrés durant ces six années d'études, auxquels j'ai gouté avec assiduité et passion. Je suis admirative et envieuse devant la somme de connaissances que vous possédez. Je tiens à vous témoigner l'expression de mon plus profond respect.

A ma directrice de thèse,

Madame Jeanne MOREAU,

Maître de Conférences en Microbiologie-Parasitologie-Immunologie à la faculté de Pharmacie de Limoges

Soyez assurée de ma plus profonde gratitude pour avoir accepté de diriger mes travaux et de m'avoir si gentiment guidée. Je vous remercie sincèrement pour votre engagement, votre disponibilité et vos précieux conseils. La pertinence de vos remarques et la justesse de vos corrections m'ont beaucoup apporté. Je tiens également à saluer vos différentes interventions durant mon cursus. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance et mon plus grand respect.

A Monsieur Oliver MARQUET.

Docteur en Pharmacie

Pharmacie Carles-Marquet à Tulle

Vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse. Vos qualités professionnelles et votre rigueur sont pour moi des exemples à suivre. Ma demande s'est révélée évidente car vous avez été le premier à m'accueillir, conjointement avec le Docteur Carles, en stage en officine et à me guider lors de mes travaux dès la fin de la première année. Je vous remercie de tout l'intérêt que vous avez porté à ma formation, du temps et des conseils prodigués tout au long de mes cycles d'études. Recevez ma plus grande reconnaissance.

A Monsieur François TOURAINE,

Médecin spécialiste en Pneumologie et Allergologie

Service de Pathologie respiratoire et allergologie de l'hôpital Le Cluzeau à Limoges

La complémentarité des deux professions, médecin et pharmacien, est pour moi évidente et indispensable. Il m'apparaît dès lors nécessaire qu'un représentant de votre art siège et juge mes travaux. Vous m'honorez de votre présence, je vous en suis reconnaissante. Recevez l'expression de ma gratitude et de mon respect.



Je tiens également à adresser un grand Merci

A l'ensemble des enseignants et intervenants de la Faculté de Pharmacie de Limoges ;

Aux équipes des pharmacies Carles-Marquet et de Laguenne, où j'ai effectué mes différents stages ;

Au Docteur Benslimane, médecin allergologue

Pour le partage de leurs connaissances et expériences diverses et nombreuses.

A mes parents

Je vous remercie de m'avoir permis de réaliser ces études, de m'avoir fait confiance, de m'avoir soutenue jusque dans les moments de doutes, et surtout de m'avoir supportée dans toutes les situations. Sans vous et votre patience, je n'en serai pas là aujourd'hui. Je vous dois tout.

Maman, merci pour ta présence et ton amour sans faille.

Papa, merci pour les nombreuses réponses et heures de relecture.

Cette thèse, c'est en grande partie la vôtre.

A mes frères, Olivier et Clément

Des exemples et une grande fierté pour moi!

Merci pour votre soutien et vos remises en place judicieuses et nécessaires lorsqu'il le fallait.

A mes quatre grands-parents que j'adore

Pour tout l'amour qu'ils me portent.

A mes amis;

A Thibault

Pour tous les bons moments vécus ensemble, leurs encouragements et leur soutien.

Droits d'auteurs



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** » disponible en ligne

http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/

Liste du corps enseignant

<u>DOYEN DE LA FACULTE</u>: Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

<u>1^{er} VICE-DOYEN</u>: Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

PROFESSEURS:

BATTU Serge CHIMIE ANALYTIQUE

CARDOT Philippe CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

DESMOULIERE Alexis PHYSIOLOGIE

DUROUX Jean-Luc BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET

INFORMATIQUE

LIAGRE Bertrand BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

MAMBU Lengo PHARMACOGNOSIE

ROUSSEAU Annick BIOSTATISTIQUE

VIANA Marylène PHARMACOTECHNIE

<u>PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES</u>

DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES:

MOESCH Christian HYGIENE HYDROLOGIE

ENVIRONNEMENT

PICARD Nicolas PHARMACOLOGIE

ROGEZ Sylvie BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

SAINT-MARCOUX Franck TOXICOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES:

BASLY Jean-Philippe CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET

INFORMATIQUE

CLEDAT Dominique CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

COMBY Francis CHIMIE ORGANIQUE ET

THERAPEUTIQUE

COURTIOUX Bertrand PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

DELEBASSEE Sylvie MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-

IMMUNOLOGIE

DEMIOT Claire-Elise PHARMACOLOGIE

FAGNERE Catherine CHIMIE ORGANIQUE ET

THERAPEUTIQUE

FROISSARD Didier BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE

GRIMAUD Gaëlle CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU

MEDICAMENT

JAMBUT Anne-Catherine CHIMIE ORGANIQUE ET

THERAPEUTIQUE

LABROUSSE Pascal BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE

LEGER David BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

MARION-THORE Sandrine CHIMIE ORGANIQUE ET

THERAPEUTIQUE

MARRE-FOURNIER Françoise BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

MERCIER Aurélien PARASITOLOGIE

MILLOT Marion PHARMACOGNOSIE

MOREAU Jeanne MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-

IMMUNOLOGIE

PASCAUD Patricia PHARMACIE GALENIQUE –

BIOMATERIAUX CERAMIQUES

POUGET Christelle CHIMIE ORGANIQUE ET

THERAPEUTIQUE

TROUILLAS Patrick BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET

INFORMATIQUE

VIGNOLES Philippe BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET

INFORMATIQUE

PROFESSEUR DE LYCEE PROFESSIONNEL:

ROUMIEUX Gwenhaël ANGLAIS

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

CHEMIN Guillaume (01.09.2015 au 31.08.2016) BIOCHIMIE FONDAMENTALE ET

CLINIQUE, CANCEROLOGIE

FABRE Gabin (01.10.2015 au 31.08.2016) CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE

PROFESSEURS EMERITES:

BUXERAUD Jacques

DREYFUSS Gilles

OUDART Nicole

Sommaire

Introduction

- 1. L'allergie : généralités
 - 1.1. Définition
 - 1.2. Physiopathologie de l'hypersensibilité de type 1
 - 1.3. Epidémiologie
 - 1.4. Principaux allergènes responsables
 - 1.5. Symptomatologie
- 2. La prise en charge de l'allergie
 - 2.1. Diagnostic
 - 2.2. Traitement
- 3. L'immunothérapie allergénique
 - 3.1. Définition
 - 3.2. Les prémices
 - 3.3. Principe : la tolérance immunologique
 - 3.4. Indications et contre-indications au traitement
 - 3.5. Les extraits allergéniques
 - 3.6. Les différentes voies d'administration, les produits utilisés et les protocoles associés
 - 3.7. Le cas particulier des allergies alimentaires
 - 3.8. Perspectives d'avenir ou alternatives au traitement

Conclusion

Liste des abréviations

Ac Anticorps

ADN Acide Désoxyribo Nucléique

Ag Antigène

AMM Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

APSI Allergène Préparé Spécialement pour un Individu

ARIA Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

ASMR Amélioration du Service Médical Rendu

C₆H₆ Benzène

CI Complexe Immun

CIA Collegium Internationale Allergologicum

CMH II Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe II

CO Monoxyde de Carbone

COX-1 et 2 Cyclooxygénases 1 et 2

CPA Cellule Présentatrice d'Antigène

CSP Code de la Santé Publique

CTLA-4 Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4

DAG Diacylglycérol

DBD Domaine de liaison à l'ADN des glucocorticoïdes

DEP Débit Expiratoire de Pointe

DME Dose Minimale Efficace

EAACI Académie Européenne d'Allergie et d'Immunonolgie Clinique

ECF Eosinophil Chemotactic Factor

EMA European Medicines Agency

EPIT Immunothérapie par voie Epicutanée

FDA Food and Drug Administration

GAFA Glaucome Aigu par Fermeture de l'Angle

GR Récepteur aux Glucocorticoïdes

GRE Elément de Réponse aux Glucocorticoïdes

HBD Domaine de liaison au ligand des glucocorticoïdes

HEPA Haute Efficacité pour les Particules Aériennes

IC Indice de Concentration

IDR Intra Dermo Réaction

IEC Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IFN γ Interféron gamma

Ig A, D,

E, G, M Immunoglobulines A, D, E, G et M

IL Interleukine

IM Voie Intramusculaire

IP3 Inositol 1,4,5-triphosphate

IR Indice de Réactivité

ITA Immunothérapie Allergénique

ITAM Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif

ITIL Immunothérapie par voie Intralymphatique

ITIM Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motif

ITO Immunothérapie par voie Orale

ITSC Immunothérapie par voie Sous-Cutanée

ITSL Immunothérapie par voie Sublinguale

IUIS Union Internationale des Sociétés d'Immunologie

IV Voie Intraveineuse

LB Lymphocyte B

LT Lymphocyte T

LTh0 Lymphocyte T Helper ou auxiliaire

LTreg Lymphocyte T régulateur

LTP Lipid Transfert Proteins

MCD peptide Mast Cell Degranulating

MPL MonoPhosphoryl Lipid A

NAC Nouveaux Animaux de Compagnie

nGRE Elément de Réponse Négative aux Glucocorticoïdes

NCF Neutrophil Chemotactic Factor

NO₂ Dioxyde d'azote

O₃ Ozone

OGM Organisme Génétiquement Modifié

OMS Organisation Mondiale de la Santé

PAF Platelet Activating Factor

PD-1 Programmed Death-1

PGs Prostaglandines

PKC Phosphokinase C

PLA 1 et 2 Phospholipase A1 et A2

PLCy1 Phospholipase Cy1

PR-10 Pathogenesis Related Protein

PRI Préparation de Référence Interne

PTK Protéine Tyrosine-Kinase

RAST Radio Allergo Sorbent Test

RFc&RI Récepteur Fc&RI de forte affinité pour les IgE

RFcERII Récepteur FcERII de faible affinité pour les IgE

SC Voie Sous-Cutanée

SH2 Src Homology 2

SMR Service Médical Rendu

SNARE Soluble N-éthylmaleimide-sensitive-factor Attachement protein REceptor

SO₂ Dioxyde de soufre

SQ-T Standardised Quality Tablet unit

T1/2 Demi-vie d'élimination

TGF β Transforming Growth Factor

TLP Thaumatin-Like Proteins

TLR Récepteur Toll-like

TNF α Tumor Necrosis Factor alpha

TPB Test de Provocation Bronchique

TPC Test de Provocation Conjonctival

TPN Test de Provocation Nasal

TPO Test de Provocation Oral

U AB Unités d'allergène bioéquivalentes

VEMS Volume Expiratoire Maximun Seconde

VRS Virus Respiratoire Syncytial

Introduction

L'allergie est une pathologie fréquente affectant un nombre important de personnes. Sa prévalence ne cesse d'augmenter depuis les dernières décennies et ne s'inversera pas dans un avenir proche, prévisible. D'ici une quarantaine d'années, la moitié de la population mondiale sera affectée. Diverses prises en charge sont disponibles mais l'immunothérapie spécifique de l'allergène en représente aujourd'hui l'unique traitement curatif.

Quotidiennement, le pharmacien d'officine est confronté à plusieurs situations en lien avec ce sujet. Il délivre des ordonnances contenant des thérapeutiques symptomatiques comme des antihistaminiques H1, des antiasthmatiques ou encore de l'adrénaline autoinjectable. Il reçoit des individus venant s'automédiquer, de manière plus ou moins récurrente. Ses conseils sont sollicités par des patients présentant des manifestations cliniques non spécifiques, mais répandues, de l'allergie, gênés et à la recherche de solutions. Enfin, il est questionné sur une désensibilisation future ou en cours. Il est donc important et indispensable que le pharmacien, derrière son comptoir, possède et maîtrise les connaissances nécessaires sur la pathologie et ses traitements afin de pouvoir comprendre, dialoguer, conseiller et rassurer sa patientèle en fonction des différents cas rencontrés.

En outre, ce domaine me touche particulièrement. Présentant personnellement plusieurs allergies, je suis en cours de désensibilisation depuis plus de trois ans. J'ai ainsi la volonté de concevoir ce travail comme un guide reprenant tous les points nécessaires à la compréhension de la maladie et particulièrement, de son traitement étiologique.

Cette thèse d'exercice relate, en premier lieu, la nécessaire description de généralités concernant l'allergie. Après un rappel de sa définition, de sa physiopathologie et de l'épidémiologie, les principaux allergènes responsables ainsi que les symptômes engendrés sont évoqués.

La prise en charge de l'allergie est développée dans une deuxième partie. L'étape essentielle du diagnostic, sans lequel un traitement par immunothérapie spécifique serait impossible, est abordée avec insistance. Dans un second temps sont passées en revue les différentes classes pharmacologiques utilisées classiquement pour lutter contre les manifestations cliniques initialement décrites.

Enfin, la troisième partie est entièrement consacrée à son traitement par immunothérapie spécifique. Une définition et un bref historique précèdent son principe, ses indications et utilisations actuelles. Les évolutions et techniques futures sont présentées pour conclure.

1. L'allergie : généralités

L'allergie est un terme général. En effet, il est parfois fait référence aux maladies allergiques, tant elle peut être le résultat de plusieurs mécanismes, induite par des causes diverses et variées et amenant à un grand nombre de manifestations cliniques différentes. Elle montre une certaine hétérogénéité et englobe de vastes domaines de la médecine. Elle implique, en réponse à de nombreux intervenants, la quasi-totalité des organes du corps, notamment les voies respiratoires, les yeux, la peau, le tractus digestif, au sein de combinaisons variables d'un sujet à l'autre. Sa gravité et son évolution diffèrent également au sein de la population.

1.1. Définition

Le mot allergie est un nom féminin venant du grec *allos* (autre) et *ergon* (action), défini couramment comme étant une réaction anormale et spécifique de l'organisme au contact d'une substance étrangère (allergène) qui n'entraîne pas de trouble chez la plupart des sujets. Il fut introduit en 1906 par le pédiatre autrichien Clemens von Pirquet lorsqu'il observa un ensemble de symptômes locaux et systémiques, tels qu'un rash cutané ou encore de la fièvre, chez les patients atteints par la scarlatine et traités par sérothérapie. Les mêmes symptômes avaient été également observés chez des patients traités de la même manière contre la diphtérie et le tétanos. Il comprit que dans les trois cas l'introduction du sérum, un agent extérieur, induisait une hypersensibilité et non une immunité [1] [2].

L'hypersensibilité est une réponse inattendue de l'organisme, au niveau de la peau et des muqueuses, entraînant un ensemble de symptômes objectivement reproductibles et initiés par une exposition à un stimulus défini à une dose tolérée par des sujets normaux. La notion de reproductibilité est utilisée ici pour exprimer un lien prouvé entre les symptômes et les facteurs environnementaux accusés d'en être la cause. De plus, la réaction est définie comme inattendue ou inexpliquée ce qui distingue l'hypersensibilité de l'hyperréactivité qui est elle une réponse normale mais exagérée face à un stimulus [3].

Il existe plusieurs types de réactions d'hypersensibilité donnant lieu à différentes classifications. La plus ancienne est basée uniquement sur la clinique et le délai d'apparition des symptômes. Sont alors distinguées les réactions d'hypersensibilité immédiates, semi-retardées et retardées.

La plus récente, de Johanson (figure 1), sépare l'hypersensibilité non allergique pour laquelle aucune preuve immunologique n'est apportée, de l'hypersensibilité allergique pour laquelle un mécanisme immunologique est prouvé, la réaction étant médiée soit par les immunoglobulines (Ig) E (IgE), soit par d'autres anticorps tels que les IgG ou des cellules comme les lymphocytes T [3].

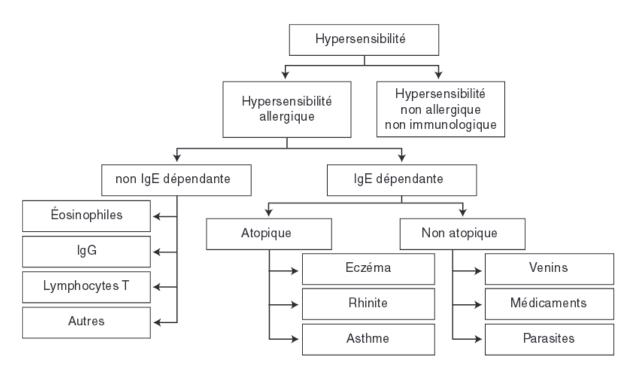


Figure 1 : Classification de Johanson [4]

La classification la plus utilisée date des années 1945. Gell et Coombs décrivent quatre types d'hypersensibilité.

• Type I. Le type I correspond à l'hypersensibilité immédiate ou anaphylactique caractérisée par l'apparition des symptômes généralement quinze à trente minutes après l'exposition à l'antigène. Il concerne les réactions à médiation humorale mettant en jeu les IgE après contact avec un antigène exogène nommé allergène. Ces réactions se déroulent en deux temps, une phase de sensibilisation puis de déclenchement lors d'un prochain contact [5].

Le terme anaphylaxie fut d'ailleurs introduit en 1902 par Richet et Portier, qui deviendront les fondateurs de la discipline d'allergologie [6]. Après avoir effectué une étude sur les physalies, ils ont travaillé sur un processus d'immunisation des chiens à partir d'un broyat de tentacules d'actinies. La première injection est bien supportée, mais une deuxième injection réalisée plus de dix jours après entraîne des réactions plus intenses allant jusqu'à la mort de l'animal. Ils définissent le phénomène comme contraire à la

prophylaxie. Il sera nommé anaphylaxie. Une substance est alors dite anaphylactique lorsque, après avoir été administrée à faible dose, elle diminue et ne renforce pas l'immunité [2] [7] [8]. Aujourd'hui, l'anaphylaxie est définie comme une réaction immune soudaine, grave et potentiellement mortelle.

- Type II. Le type II ou hypersensibilité cytotoxique est subdivisé en deux selon si l'anticorps (ici IgG ou IgM) se fixe à un antigène exogène présent sur la surface cellulaire ou bien directement sur un récepteur cellulaire reconnu comme antigène. La réaction engendrée, qui peut être ou non complément-dépendante, aboutit à une cytotoxicité. Ce mécanisme se produit lors des phénomènes d'allo-immunisation mais aussi dans certaines maladies auto-immunes. Dans ce cas, le traitement devra contenir anti-inflammatoires et immunosuppresseurs [5].
- Type III. Nommé aussi hypersensibilité semi-retardée, car l'apparition des symptômes survient trois à dix heures après l'exposition, ou hypersensibilité à complexes immuns, le type III concentre un ensemble de réactions généralisées ou localisées à différents organes, lors desquelles l'antigène, qu'il soit exogène ou endogène, rencontre un anticorps, IgG le plus souvent ou possiblement IgM. En résulte la formation d'un complexe immun (CI) qui, dans les conditions normales, est éliminé par phagocytose. Lors de phénomènes pathologiques, le CI persiste et se dépose sur différents organes. En découle une réaction inflammatoire soit suite à la fixation et à l'activation du complément, soit après recrutement, par chimiotactisme, des cellules effectrices, dont les polynucléaires neutrophiles [5]. Ces réactions de type III sont rencontrées dans trois situations : lors d'infections persistantes ou chroniques comme pour la maladie sérique (antigène exogène), de maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux disséminé ou encore l'arthrite rhumatoïde (antigène endogène), ou d'inhalation de substances antigéniques comme lors de la réaction localisée d'Arthus, des maladies du poumon des fermiers, des éleveurs d'oiseaux et des travailleurs de malt.
- Type IV. Nommé aussi hypersensibilité retardée, le type IV regroupe l'ensemble des réactions nécessitant plus de douze heures pour se développer. Ce sont des réactions à médiation cellulaire mettant en jeu les lymphocytes T puis les cytokines libérées ce qui donne lieu à une réponse cytotoxique [5]. Pour exemples, sont des réactions d'hypersensibilité de type

IV l'hypersensibilité de contact provoquée par le nickel, les parfums ou encore les conservateurs contenus dans les produits cosmétiques, l'hypersensibilité de type tuberculinique et l'hypersensibilité granulomateuse.

L'allergie est une réaction d'hypersensibilité résultant d'une réponse immunitaire, à médiation humorale ou cellulaire, suite à un contact avec un antigène [3]. La réaction n'apparaît généralement pas lors du premier contact avec l'organisme. Une phase de sensibilisation est alors nécessaire avant le déclenchement de la réaction lors des contacts ultérieurs. Une réaction pouvant se produire à la suite de chaque nouveau contact, l'allergie dure dans le temps ce qui fait d'elle une maladie chronique. De nombreux antigènes peuvent être responsables. Ils induisent une allergie uniquement chez les personnes sensibles et, étant normalement inoffensifs ou tolérés, aucune manifestation dans le reste de la population.

Le mécanisme en cause appartient donc au groupe des réactions d'hypersensibilité allergique. Concernant la classification de Gell et Coombs, lors de maladies allergiques après contact avec un allergène, les réactions les plus souvent rencontrées sont du type I, à médiation humorale par les IgE, et moins fréquemment du type IV, à médiation cellulaire par les lymphocytes T, avec l'hypersensibilité de contact. C'est pourquoi, tout au long de la présentation, seule l'hypersensibilité de type I sera évoquée et prise en compte.

1.2. Physiopathologie de l'hypersensibilité de type l

1.2.1. Historique

Henry Hallett Dale a découvert, au cours de recherches visant à détecter la substance responsable des symptômes de l'anaphylaxie, que la substance étrangère introduite, l'allergène, n'était pas directement en cause mais plutôt un élément présent dans l'organisme. En 1910, il étudie l'action physiologique de l'histamine et décrit son effet sur les muscles lisses de plusieurs organes et l'absence d'effet sur les muscles squelettiques. Il place alors l'histamine comme étant à l'origine de l'anaphylaxie. Il exposera, plus tard, la présence d'anticorps fixés à la surface cellulaire et voués à reconnaître les antigènes.

Ceci sera prouvé en 1921 par Prausnitz et Küstner par la présence d'anticorps dans le sérum appelés « réagines ». Ces derniers étant capables de transférer une hypersensibilité au poisson à un individu initialement non allergique à partir du sérum d'une personne allergique [7]. Il est injecté à Prausnitz, non allergique, du sérum de Küstner, allergique au

poisson. Vingt quatre heures plus tard, il est administré à Prausnitz, au même endroit, un extrait de poisson entraînant une réaction locale avec œdème et érythème. La même expérience sera réalisée à partir du sérum de Prausnitz, allergique aux pollens, sans pouvoir obtenir de résultats semblables [6] [10].

En 1953, une découverte place l'histamine à l'intérieur des mastocytes en plus de sa présence dans les basophiles. Ces cellules libérant l'histamine lors des réactions allergiques en cas de stimulation par d'autres composés [9].

L'immunoglobuline E fut identifiée en 1966 par Tekuro et Kimishige Ishikaza. Elle a été visualisée pour la première fois par des méthodes de précipitation. Les chercheurs, à partir du sérum d'une personne très allergique à l'ambroisie, ont isolé une fraction riche en réagines et l'ont injectée à des lapins qui ont alors synthétisé des anticorps. Ils réussiront à réaliser un antisérum qui, mélangé au sérum du patient allergique, permet la disparition de la réaction allergique. Ceci prouvant que les réagines sont des immunoglobulines qu'ils nommeront IgE car n'appartenant pas aux autres groupes d'immunoglobulines IgA, IgG, IgM et IgD. Parallèlement en Suède, Johanson et Bennich trouvent dans le sérum du malade N.D. atteint d'un myélome, une protéine en grande quantité qui est aussi présente dans le sérum des individus sains mais en très faible quantité : la protéine ND ou IgND. Ils la découvrent aussi, en très grande quantité, dans le sérum de patients allergiques, asthmatiques ou présentant un rhume des foins, et mettent en évidence sa capacité à bloquer la réaction décrite par Prausnitz et Küstner. Les Ishikaza, Johanson et Bennich concluront à la même découverte, officialisée en 1968 : l'IgE [6].

Très rapidement son récepteur de haute affinité FcɛRI est retrouvé sur les mastocytes et les basophiles. C'est à la suite qu'un lien a été établi entre la fixation de l'IgE sur son récepteur FcɛRI (RFcɛRI) et la libération d'histamine, alors qualifiée d'IgE-dépendante, après l'introduction d'un allergène.

Il aura fallu plus d'un siècle après leur découverte en 1878 et 1879, pour déterminer le rôle des mastocytes et des polynucléaires basophiles dans les réactions allergiques médiées par les IgE. Les mastocytes, présents en abondance dans la peau et les muqueuses (rôle de barrière avec l'extérieur), et les basophiles, circulant dans le sang périphérique, sont identifiés comme étant des cellules effectrices qui vont libérer de nombreux médiateurs biologiques comme l'histamine en réponse à une stimulation par un allergène [9].

1.2.2. Mécanisme immunologique

L'allergie est une réaction provoquée par une réponse anormale et exagérée du système immunitaire face à un allergène chez les individus génétiquement prédisposés possédant alors un terrain atopique.

Le terme atopie venant du grec *a* (privatif) et *topos* (lieu), fut introduit en 1923 par Arthur Fernandez Coca [6]. Il est défini comme une tendance personnelle ou familiale à produire des anticorps IgE, en réponse à de faibles doses d'allergènes, et à développer des symptômes typiques comme l'asthme, la rhinoconjonctivite ou l'eczéma [4]. Un terrain est alors dit atopique lorsqu'à la suite d'une stimulation par un antigène se déclenche une importante production d'IgE [10]. Certaines allergies, comme les allergies aux médicaments ou aux venins d'hyménoptères, sont indépendantes de la présence d'un terrain atopique. L'hypersensibilité de type IV ou allergie de contact est, elle aussi, indépendante de l'atopie.

Le mécanisme se déroule en deux temps.

- La phase de sensibilisation, cliniquement muette, lors du premier contact avec l'allergène qui aboutit à la production d'IgE.
- Le déclenchement de la réaction, avec apparition des symptômes, suite à un contact ultérieur avec l'allergène avec une phase précoce et une phase tardive.

1.2.2.1. La phase de sensibilisation

Lorsque l'allergène pénètre dans l'organisme, il rencontre les tissus frontières, la peau ou les muqueuses selon la voie d'introduction. A ce niveau, il est capté, via un mécanisme d'endocytose ou de phagocytose, par les cellules dendritiques tissulaires comme les cellules de Langerhans présentes au niveau de l'épiderme par exemple. Ce sont des cellules présentatrices d'antigène (CPA). L'allergène est alors clivé en peptides puis associé à des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II). Le complexe ainsi formé migre jusqu'à la membrane cellulaire afin d'en être extériorisé. Pendant ce temps, les CPA, devenues matures, se déplacent vers le cortex profond des ganglions lymphatiques locorégionaux et prennent la forme de cellules dendritiques interdigitées, afin de présenter l'allergène aux lymphocytes T helper ou auxiliaires, les LTh0 ou CD4+ car capables de reconnaître un antigène couplé à une molécule du CMH II [11]. Les LTh0 vont reconnaître le complexe peptide antigénique-CMH II via leurs récepteurs TCR [12].

Le terrain atopique oriente préférentiellement vers une maturation des cellules dendritiques favorable à une réponse humorale de type Th2 [10] [13], la prédisposition existant dès la naissance. Il en est de même pour les autres allergies sans terrain atopique. Les LTh2 sécrètent différentes interleukines dont l'IL-4, l'IL-5, l'IL-6, l'IL-10 et l'IL-13 et pas d'interféron γ (IFN γ) (inducteur de la voie Th1) [14]. L'IL-4 et l'IL-13 sont nécessaires au maintien d'une réponse Th2 par inhibition des cytokines pro-inflammatoires responsables d'une réponse cellulaire cytotoxique. De plus, elles vont stimuler la prolifération des lymphocytes B et les recruter, ceux-ci possédant un récepteur commun pour ces deux interleukines [13]. Enfin, elles vont engendrer un recrutement des cellules effectrices intervenant plus tard dans la réaction. L'IL-6 participe à la maturation des lymphocytes B et à la production d'anticorps. L'IL-10 a pour rôle de bloquer la réponse cellulaire cytotoxique Th1 en inhibant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires en synergie d'action avec l'IL-4, et d'induire la différenciation finale des lymphocytes B en plasmocytes. Enfin l'IL-5 va permettre le recrutement et l'activation des polynucléaires éosinophiles.

Les lymphocytes B (LB) matures, dans les organes lymphoïdes secondaires que sont les ganglions, vont reconnaître l'allergène. Ils vont alors se différencier en lymphoblastes puis en plasmocytes qui ne sont plus capables de reconnaître un antigène mais seulement de synthétiser des anticorps. L'IL-4 favorisant la commutation isotypique des LB IgM+ en LB IgG4+ puis en LB IgE+, les anticorps synthétisés sont des IgE [15]. La réponse faisant suite au contact avec l'allergène demeure localisée, les IgE et les plasmocytes restent donc au niveau du lieu d'introduction. Les plasmocytes persisteront seulement pendant deux ou trois semaines [13].

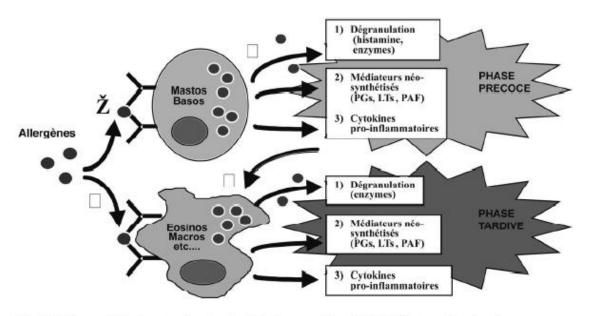
Certains IgE vont rester libres dans le sang et n'auront une durée de vie que de quelques jours, ce sont les IgE circulants. Mais pour la majorité, ils vont être captés et aller se fixer, par l'intermédiaire de leur fragment Fc sur les cellules effectrices de l'hypersensibilité immédiate. Dans ce cas, ils auront une demi-vie de plusieurs mois [16].

Deux types de récepteurs pour le fragment Fc des IgE, le fragment Fc \mathcal{E} , existent. Il s'agit des RFc \mathcal{E} I et RFc \mathcal{E} II. \mathcal{E} correspond à la chaîne lourde des immunoglobulines qu'ils fixent, ici les IgE. Le RFc \mathcal{E} I est un récepteur de forte affinité pour les IgE, ce qui explique le faible taux d'IgE circulantes et la demi-vie augmentée après fixation. Il est retrouvé sur les mastocytes, localisation tissulaire, et les polynucléaires basophiles, cellules circulantes. Ce récepteur est une molécule multimérique appartenant à la famille des immunorécepteurs impliqués dans la reconnaissance de l'antigène [17]. Il est constitué de quatre sous-unités : une chaîne α , une chaîne β et deux chaînes γ . L'IgE vient se lier à la sous-unité α [16]. Le RFc \mathcal{E} I est activateur et déclenchera donc des signaux d'activation cellulaire en cas de fixation d'un allergène sur l'IgE [17]. Le RFc \mathcal{E} II ou CD23 est un récepteur de faible affinité,

présent sur d'autres cellules effectrices qui auront plutôt un rôle dans la phase tardive de la réaction allergique : les monocytes/macrophages, les polynucléaires éosinophiles, les plaquettes mais aussi les lymphocytes T et B. L'IgE ne viendra se fixer sur ce récepteur que lorsqu'il sera associé à un antigène sous forme de complexe immun [18] [19].

1.2.2.2. Le déclenchement de la réaction

Lors de la réintroduction de l'allergène dans l'organisme, celui-ci va être capté par les IgE fixées sur les RFc&l des cellules (mastocytes et basophiles) préalablement sensibilisées lors du premier contact. Ces récepteurs étant des récepteurs activateurs, ils vont être à l'origine d'une cascade de réactions aboutissant à la synthèse, plus ou moins rapidement, de nombreux médiateurs responsables des symptômes chez l'individu sensible. Selon l'instant de libération de ces médiateurs, deux phases seront décrites (figure 2).



Abréviations: PGs (prostaglandines), LTs (leucotriènes), PAF (facteur d'activation plaquettaire)

Figure 2 : Conception physiopathologique récente de la réaction allergique de type immédiat [10]

Le mastocyte joue un rôle important dans le déclenchement de la réaction allergique. En effet, il est retrouvé dans les tissus au niveau des voies aériennes, de la muqueuse intestinale, des vaisseaux, du derme ou encore de la conjonctive. Il est présent au niveau de la quasi-totalité des portes d'entrée possibles pouvant être empruntées par l'allergène. Le basophile est lui une cellule circulante qui pourra rejoindre les tissus en cas de réaction allergique ou autre réaction inflammatoire [20].

L'allergène va venir se fixer sur deux IgE voisines à la surface d'une même cellule. Ceci conduit au pontage des RFc&l ainsi qu'à leur agrégation, déclenchant alors l'activation de voies métaboliques intracellulaires. En effet, les chaînes β et y des RFcEl possèdent, sur leur fraction intracytoplasmique, des résidus de leucine et de tyrosine formant un ou plusieurs motifs ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motifs). Un pool de protéine tyrosine-kinase (PTK) lyn, de la famille Src, est associé de manière constitutive à la chaîne β de chaque récepteur. Suite à l'agrégation des récepteurs, la protéine lyn induit la phosphorylation des motifs ITAM. Cependant, non susceptible d'exercer le mécanisme de transphosphorylation sur les tyrosines du récepteur auquel elle est associée, elle n'agira que sur les motifs du récepteur adjacent. Les motifs ITAM deviennent des sites de liaison et de recrutement pour d'autres molécules intracellulaires dont la PTK syk, cytoplasmique, via ses deux domaines SH2 (Src Homology 2), SH2 étant présent sur toutes les PTK de la famille Src. Syk permet la phosphorylation de la phospholipase C γ 1 (PLCγ1) qui, une fois activée, clive les phospholipides membranaires et conduit à la production de deux composés : le diacylglycérol (DAG) et l'inositol 1,4,5-triphosphate (IP3). Le DAG permet l'activation de la phosphokinase C (PKC). Parallèlement l'IP3 se fixe sur la membrane du reticulum endoplasmique entraînant la libération du stock de Ca2+ dans le cytoplasme de la cellule (mastocyte ou basophile) puis l'ouverture des canaux calciques. La concentration intracellulaire reste inférieure à la concentration extracellulaire et provoque une entrée de Ca²⁺ [16] [17] [18].

Les deux phénomènes engendrent l'activation de la phospholipase A2 (PLA2) permettant la libération de l'acide arachidonique de la membrane cellulaire et sa métabolisation. La deuxième conséquence est la formation de microtubules intracellulaires conduisant au mouvement des granulations intracellulaires, au repos en l'absence de signal d'activation, vers la membrane cellulaire et leur exocytose à l'origine de la dégranulation de la cellule. La fusion des membranes met en jeu les protéines SNARE (soluble Nethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor) localisées au niveau des deux membranes à fusionner, capables de catalyser le rapprochement en formant un pont moléculaire entre les deux membranes. Le tout étant contrôlé par des protéines régulatrices comme la protéine Munc18-2, la complexine et la synaptotagmine [21] [22].

Il est important de noter qu'à ce stade la cellule ne meurt pas. Les pores, issus de la fusion entre la membrane des granulations et la membrane cellulaire, ayant permis

l'exocytose se referment. La cellule acquiert un nouveau stock de granulations et de médiateurs et va synthétiser d'autres molécules [23].

La dégranulation des mastocytes et des basophiles correspond à la phase précoce de la réaction allergique, de survenue rapide. Il y a libération massive de médiateurs préformés vasoactifs et constricteurs des muscles lisses responsables de symptômes aigus, type érythème, œdème et bronchospasme, apparaissant dans les cinq à trente minutes suivantes [24]. Les médiateurs concernés sont l'histamine principalement, les facteurs chimiotactiques NCF et ECF (Neutrophil/Eosinophil Chemotactic Factor) pour les polynucléaires éosinophiles et neutrophiles, des enzymes protéolytiques (tryptase et chymase), des protéoglycanes (héparine), la sérotonine mais seulement lors de la dégranulation des mastocytes et pas lors de celle des basophiles, des cytokines comme le TNFα ou encore l'IL-1α et les interleukines du type Th2 : l'IL-4, l'IL-5, l'IL-6, l'IL-13 [16].

Une autre résultante à cette dégranulation est la synthèse, trois à six heures après l'activation des mastocytes et des basophiles, de médiateurs lipidiques néoformés pro-inflammatoires, à partir de l'acide arachidonique présent dans la membrane cellulaire. Ceux-ci permettant le recrutement et l'activation de cellules effectrices secondaires : les monocytes/macrophages, les polynucléaires éosinophiles, les polynucléaires neutrophiles ou encore les plaquettes possédant des RFcɛII. Ils assurent aussi la continuité des effets sur les muscles lisses et les vaisseaux initiés par les médiateurs préformés. Cela se présente comme une phase intermédiaire ou phase semi-retardée. La métabolisation de l'acide arachidonique en éicosanoïdes peut emprunter deux voies. Une voie nécessitant l'action des cyclooxygénases 1 et 2 (COX-1 et COX-2), permet la synthèse de prostaglandines (PGs) dont la PGD2 et la PGF2α, et de thromboxanes. La deuxième voie met en jeu la 5-lipoxygénase pour la production de leucotriènes et du PAF (Platelet Activating Factor) [16] [24].

Les médiateurs préformés et néoformés vont tous participer à la mise en place d'une réponse inflammatoire. Ils auront trois types d'effets, isolés ou combinés. Certains vont avoir un effet spasmogène en agissant directement sur les fibres musculaires lisses. Ceci est notamment le cas pour l'histamine, la sérotonine, les prostaglandines ou encore les leucotriènes. D'autres, comme les leucotriènes de nouveau, le NCF ou l'ECF, ont des propriétés chimiotactiques et vont attirer les autres populations de cellules effectrices telles que les polynucléaires éosinophiles ou neutrophiles et plaquettes par exemple, sur le site de la réaction allergique. Enfin la tryptase et le PAF ont la capacité d'activer, directement,

respectivement le complément et les plaquettes [24]. Suivent, quelques exemples de médiateurs accompagnés de leurs actions.

- L'histamine, une fois fixée sur les récepteurs RH1, a pour effets une augmentation de la perméabilité vasculaire, une vasodilatation, une contraction des fibres musculaires lisses. Dans le cas d'allergies respiratoires, son action amène une bronchoconstriction ou encore une hypersécrétion de mucus participant à la crise d'asthme. Le tout faisant de cette molécule un des principaux responsables des manifestations de l'hypersensibilité immédiate [21].
- L'IL-4 favorise la production d'IgE, le maintien d'une réponse Th2 et l'expression des récepteurs de faible affinité RFcEII à la surface des cellules effectrices secondaires [19].
- Les prostaglandines sont à l'origine de l'augmentation de la perméabilité vasculaire et du flux sanguin, de la contraction des fibres musculaires lisses ou encore d'une vasodilatation.
- Le thromboxane A2 est un vasoconstricteur. Il joue aussi un rôle dans le phénomène de coagulation [21].
- Les leucotriènes ont une grande activité spasmogène sur les muscles lisses (LTC4 et LTD4) et un pouvoir chimiotactique sur les polynucléaires éosinophiles, neutrophiles et les monocytes/macrophages (LTB4). Le LTB4 favorise aussi, comme l'IL-4 et le PAF, l'expression des RFc&II [19].
- Le PAF provoque une vasodilatation, une bronchoconstriction et une activation des plaquettes et des polynucléaires neutrophiles [21].

Enfin, l'activation des cellules effectrices secondaires constitue la phase tardive de la réaction allergique, plus de six heures après l'introduction de l'allergène (figure 3). Ce sont des cellules inflammatoires et lymphocytaires. Les monocytes/macrophages et les polynucléaires éosinophiles induisent une réaction inflammatoire tandis que les plaquettes vont s'accumuler dans les vaisseaux. Toutes possèdent des RFc&II. Après que ces cellules aient été recrutées depuis le sang par les différents médiateurs libérés lors de la phase précoce, les complexes allergène-lgE présents au lieu d'introduction de l'allergène vont se fixer sur leurs RFc&II. Cette fixation entraîne, d'une manière identique à celle décrite précédemment avec les RFc&I, l'activation de ces cellules et la libération d'autres médiateurs. Ces derniers vont ainsi entretenir la réaction inflammatoire, qui va alors être lente à régresser, voire favoriser son passage vers la chronicité [24] [25].



Figure 3 : Conséquences de l'activation mastocytaire [16]

1.3. Epidémiologie

Considérée comme une maladie rare au début du XX^{ème} siècle, l'allergie représente de nos jours l'atteinte du système immunitaire la plus courante. Sa prévalence ne cesse d'augmenter depuis les quatre dernières décennies dans les pays développés principalement, mais aussi, de plus en plus, dans les pays en développement [26]. Celle-ci n'est pas uniforme, elle varie selon le statut social et économique.

L'allergie affecte aujourd'hui 10 à 30% de la population dont 15 à 20% des patients sont atteints de formes sévères potentiellement mortelles via une intense crise d'asthme ou un choc anaphylactique. Sont observés 0,48 décès par an pour 100 000 habitants suite à une piqûre d'hyménoptères, parmi lesquels près de la moitié des sujets ne possédaient aucun antécédent de réaction générale allergique [27]. Une sensibilisation, donc une présence d'anticorps sans manifestation clinique, est observée dans 40% de la population [26]. Il est vrai que les allergies respiratoires représentent la majorité des cas. Cependant, le problème concerne d'autres allergies telles que les allergies alimentaires, de plus en plus fréquentes et graves, ainsi que les allergies médicamenteuses, les allergies aux piqûres d'insectes et les allergies professionnelles.

En Europe, l'allergie concerne déjà plus de cent cinquante millions de personnes. Parmi elles, 30% souffrent de rhinites ou de conjonctivites allergiques, 15% d'affections cutanées allergiques, 8% d'allergies alimentaires et près de 20% présentent un asthme allergique [28].

Dans le monde, trois cent millions de sujets présentent un asthme, dont 15% impliquent une allergie professionnelle [26]. Un demi milliard est concerné par une rhinite allergique, soit 10 à 30% des adultes, dont 45% des adultes de 20 à 40 ans [29], et 40% des enfants. D'autres symptômes y sont fréquemment associés. Plus de 40% des patients atteints d'une rhinite allergique présentent un asthme allergique concomitant, et plus de 80%

des asthmatiques souffrent également de rhinite allergique [26]. L'allergie alimentaire atteint environ un demi milliard de personnes, soit 2% des adultes et 5% des enfants [30]. Un eczéma atopique est retrouvé chez 2 à 10% des adultes et plus de 20% des enfants, ceux-ci l'exprimant très jeunes, durant leur première année de vie ou au moins avant leurs cinq ans. Les allergies médicamenteuses affectent 10% de la population, et jusqu'à 20% des personnes hospitalisées [26]. Elles représentent 5% des motifs d'hospitalisation. L'allergie aux venins d'hyménoptères, quant à elle, concerne 0,3 à 8,9% de la population, la prévalence étant plus faible chez les enfants que chez les adultes [31]. L'anaphylaxie induite par une piqûre d'hyménoptères compte pour 20% des anaphylaxies fatales de toutes causes confondues [32]. Le taux annuel de réactions anaphylactiques est de 80 à 210 par million d'habitants, avec un taux de létalité inférieur à 1%. Au maximum 2% de la population seront touchés par un épisode d'anaphylaxie au cours de leur vie [26].

Ces chiffres sont certainement plus élevés encore en réalité. En effet, les patients ne signalent pas forcément leurs symptômes ou sont, quelques fois, non diagnostiqués.

Les maladies allergiques, que sont l'asthme, les rhinites, les conjonctivites, l'anaphylaxie, l'eczéma, l'urticaire et les allergies médicamenteuses, alimentaires et aux piqûres d'insectes, se situent au quatrième rang mondial des maladies chroniques selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), derrière les maladies néoplasiques, cardiovasculaires et le SIDA. En Europe, elles représentent, d'ores et déjà, la maladie chronique la plus fréquente, selon l'Académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique (EAACI) [28]. Une maladie chronique étant un problème de santé nécessitant une prise en charge durant plusieurs années. A ce rythme, selon l'OMS, 50% de la population seront atteints d'une allergie en 2050.

L'allergie peut apparaître à tout âge aussi bien chez l'adulte, que pendant l'adolescence ou très tôt chez le jeune enfant et, dans ce cas, évoluer et/ou persister ou non de façon continue ou intermittente tout au long de la vie, l'allergie ne guérissant pas ou peu.

Elle a un impact négatif sur la qualité de vie des patients en affectant le sommeil, l'humeur, la concentration, et impose ainsi un retentissement néfaste sur leur développement personnel et leur carrière. L'ensemble est, également, préjudiciable pour l'économie par le biais de coûts directs incluant les traitements mais aussi le diagnostic, les consultations et les éventuelles hospitalisations, et de coûts indirects générés par la diminution des performances, la perte de productivité et l'absentéisme induit par augmentation du nombre

de jours de maladie. Ce fardeau économique est de plus en plus important et ne va pas évoluer positivement avec l'augmentation constante de la prévalence de l'allergie.

L'atopie montre une forte composante génétique. Elle est héréditaire. De cette façon, le risque pour qu'un enfant, né de deux parents allergiques, développe une allergie est de 60 à 80%. Il sera de 30% chez l'enfant dont un seul des deux parents est allergique. Les jumeaux monozygotes nés de parents atopiques, auront un terrain atopique dans 65% des cas s'ils vivent séparément, à 90% des cas s'ils vivent ensemble, contre 40% pour les enfants non jumeaux [24]. L'allergie peut alors être différente de celle présentée par les parents et même sauter une génération. Elle peut, également, apparaître en dehors de tout contexte familial chez une personne ne possédant aucun antécédent. Un enfant de deux parents non allergiques, développera une allergie dans 5 à 10% des cas.

L'augmentation de la prévalence de l'allergie est, cependant, trop rapide pour être expliquée par une évolution du patrimoine génétique. Elle est principalement associée à divers facteurs accompagnant les phénomènes d'urbanisation et de mondialisation. Interviennent alors des changements environnementaux tels que les variations climatiques (température, humidité, vent), la pollution, la diminution des affections bactériennes et virales par l'intermédiaire de la vaccination notamment, à l'origine d'une diminution de la production d'anticorps protecteurs. Le mode de vie concourt également via l'augmentation de l'hygiène, le tabagisme, la vie urbaine, la sédentarité, la diversification de l'alimentation, le stress. Tous les facteurs cités jouent sur l'augmentation de la nature et de l'intensité des expositions allergéniques.

1.4. Principaux allergènes responsables

1.4.1. Définition

Un allergène est avant toute chose un antigène (Ag). Un Ag étant une molécule biologique ou synthétique telle qu'une protéine, un polysaccharide, un acide nucléique, un lipide ou glycolipide ou un métal, étrangère à l'organisme, en contact avec lui, et capable d'être reconnue par un récepteur spécifique du système immunitaire. Il est doué de deux aptitudes.

 L'antigénicité qui est la capacité de l'Ag à être reconnu par un récepteur spécifique donc à se lier à un anticorps (Ac), via la partie Fab de l'Ac, ou à une cellule, via les récepteurs membranaires BCR des lymphocytes B et les TCR des lymphocytes T par exemple. Le terme d'allergénicité est employé pour les allergènes. L'immunogénicité qui est la capacité de l'Ag à induire une réponse immunitaire humorale ou cellulaire. Il faut savoir que plus un Ag provient d'une espèce éloignée phylogéniquement de l'organisme, plus il sera immunogène. Il en est de même avec la taille de la molécule. La voie d'introduction peut aussi influencer cette immunogénicité, en effet, les voies SC ou IM augmentent la capacité d'induction d'une réponse immunitaire. Enfin, il existe une certaine catégorie d'Ag, les haptènes. Ce sont de petites molécules dont la taille ne leur permet pas d'être immunogènes. Afin de le devenir, elles devront s'associer à une protéine porteuse de l'organisme.

L'Ag représente la molécule dans son ensemble. Il est caractérisé par la présence d'un ou plusieurs épitopes ou déterminants antigéniques, parties qui interagissent et qui seront reconnues par une partie du récepteur spécifique : le paratope. Chaque épitope peut être à l'origine d'une réponse immunitaire. Chaque individu ne développe pas une réaction contre tous les épitopes mais seulement contre les épitopes définis comme dominants. Il est possible que deux molécules antigéniques possèdent un ou plusieurs épitopes identiques ou de structure proche qui seront alors à l'origine de réactions allergiques croisées [33].

Il existe plusieurs groupes d'Ag selon leur origine. Les xénoantigènes sont des Ag du non soi appartenant à une espèce différente de celle de l'organisme receveur, c'est le cas des allergènes. Les alloantigènes sont des Ag du non soi aussi mais provenant d'un organisme de la même espèce que le receveur. La réaction de rejet suite à une greffe d'organe est provoquée par les alloantigènes. Enfin, les autoantigènes sont eux des Ag du soi donc des constituants normaux qui vont provoquer une réponse immunitaire contre leur propre organisme notamment lors de maladies auto-immunes.

Un allergène est un xénoantigène le plus souvent de nature protéique. C'est un Ag de l'environnement qui ne déclenchera, suite à la synthèse d'IgE spécifiques, une réaction inflammatoire, responsable des manifestations cliniques, que chez les sujets allergiques ou atopiques, préalablement sensibilisés. Les allergènes majeurs touchent plus de 50% des patients allergiques. Les allergènes mineurs touchent moins de 50% des patients allergiques.

1.4.2. Nomenclature des allergènes et notions d'allergène moléculaire et de familles biochimiques

Dans le langage courant, le terme d'allergène est employé pour désigner dans sa globalité l'entité provoquant une allergie comme un végétal ou une partie d'un animal qui est

en réalité la source allergénique. En effet, ce sont les allergies au bouleau, aux pollens de graminées ou généralement aux poils d'animaux qui sont décrites. L'allergène moléculaire est la protéine précise responsable de la réaction donc reconnue par le système immunitaire. L'identification des ces allergènes a commencé durant les années 1960-1970. Au début, les protéines trouvées étaient nommées par leurs auteurs comme « allergen M » pour la parvalbumine de morue, aujourd'hui Gad c 1, ou « antigen E » pour le composant principal du pollen d'ambroisie l'Amb a 1.

Aujourd'hui, chaque allergène est identifié selon une codification simple utilisant le nom latin de l'organisme source, les trois premières lettres du genre puis la première lettre de l'espèce, suivies d'un numéro correspondant à son ordre de découverte et de purification ou reflétant son importance clinique. Initialement la nomenclature était écrite en italique suivie de chiffres romains. De nos jours, elle n'est plus en italique et utilise les chiffres arabes [34] [35]. Pour reprendre les exemples précédents : l'Amb a 1 est la première molécule allergène découverte de l'ambroisie ou Ambroisia artemisiifolia et le Gad c 1 provient de la morue de l'atlantique ou Gadus callarias. C'est ainsi que plus de cinq cent soixante-dix allergènes sont actuellement officiellement identifiés par une dénomination mise en place en juillet 1980 par les docteurs David Marsh, Henning Lowenstein et Thomas Platts-Mills lors du treizième colloque du Collegium Internationale Allergologicum (CIA), fondée sur le modèle de la nomenclature binomiale du naturaliste suédois Carl von Linné permettant de nommer tous les êtres vivants. Adoptée par l'OMS et l'union internationale des sociétés d'immunologie (IUIS), après avoir défini les critères d'inclusion que chaque allergène doit satisfaire pour en faire partie (annexe 1), la dénomination IUIS fut publiée au bulletin de l'OMS en 1986 puis révisée en 1994 [34] [35].

Aucune autre nomenclature n'est reconnue pour les allergènes. D'autres exemples peuvent être cités : Fel d 1 est l'allergène majeur du chat ou *Felis domesticus*, Bet v 1 et Bet v 2 issus du bouleau ou *Betula verrucosa*, PhI p 1 et PhI p 12 issus de la phléole ou *Phleum pratense*, Ara h 1, Ara h 2 et Ara h 3 issus de l'arachide ou *Arachis Hypogaea*.

Pour certains allergènes, il existe des isoallergènes correspondant à différentes formes d'un même allergène dont les séquences en acides aminés sont identiques à plus de 67%. Deux chiffres sont ajoutés à la suite du numéro d'ordre de découverte pour les différencier de 01 à 99. L'Amb a 1 possède 4 isoallergènes : Amb a 1.01, Amb a 1.02, Amb a 1.03 et Amb a 1.04. Il existe aussi des isoformes ou variants dont les séquences sont identiques à plus de 90%. Ils sont distingués par l'ajout de deux chiffres supplémentaires. L'allergène de

Dermatophagoïdes pteronyssinus Der p 1 possède 23 isoformes (Der p 1.0101 à Der p 1.0123), et le Der p 2 en possède 13 (Der p 2.0101 à Der p 2.0113). Le Bet v 1, pollen de bouleau, possèdent 31 isoallergènes de Bet v 1.01 à Bet v 1.31, et 42 isoformes comme le Bet v 1.0101 [34].

Cette dénomination peut parfois être précédée des lettres « n » pour un allergène issu d'un produit naturel par purification ou « r » pour un allergène recombinant.

Face au grand nombre d'allergènes découverts, une classification a dû être mise en place. Il existe une grande hétérogénéité structurelle parmi tous les allergènes ce qui amène à une multitude de propriétés biochimiques différentes. Mais quelques uns peuvent se rapprocher, se ressembler en ayant des similitudes de structure et donc de la même façon des propriétés biochimiques étroitement liées. Ceci a conduit à la définition de familles biochimiques de molécules responsables d'allergies, d'origine animale ou végétale [36] (tableau 1). Cette classification facilitant ainsi notamment la compréhension des phénomènes d'allergies croisées. Des allergènes de provenances totalement différentes faisant partie d'une même famille biochimique pouvant en être la cause. Voici quelques unes des principales familles retrouvées.

- Les PR-10 (pathogenesis related protein) regroupent une quarantaine de protéines de stress, généralement thermolabiles retrouvées dans de nombreux fruits dont les rosacées (pomme, pêche, poire, prune, framboise, cerise, abricot), la mangue, le kiwi, la noix, la noisette, le soja ou l'arachide mais aussi dans le pollen de bouleau. Elles sont responsables du syndrome oral. Etant thermolabiles, les fruits cuits sont normalement tolérés chez les personnes sensibilisés. Elles sont aussi dénaturées par les enzymes gastriques.
- Les LTP (lipid transfert proteins) rassemblent une quarantaine de protéines de défense de l'organisme stables à la chaleur et à la digestion, provoquant des réactions systémiques, retrouvées dans l'ensemble des fruits de la famille des rosacées mais aussi dans les céréales, la laitue, le chou, l'asperge et les fruits à coques, par exemple.
- Les Tropomyosines sont des protéines musculaires stables à la chaleur, induisant des réactions sévères et retrouvées chez beaucoup d'invertébrés comme les crevettes, les acariens, les escargots et les blattes.
- Les Profilines réunissent une centaine de petites protéines intervenant dans la régulation des transports intracellulaires, faisant partie pour la plupart des allergènes

mineurs des pollens de bouleau, graminées ou oléacées. Elles sont retrouvées aussi dans le latex, la pêche et le melon. Elles sont dégradées par la chaleur et les enzymes gastriques.

Tableau 1 : Principales familles biochimiques et allergènes [33] [37]

ALLERGENES D'ORIGINE VEGETALE		
PR-10 ou Bet v 1-like	Bouleau (Bet v 1), arachide (Ara h 8), pomme (Mal d 1), kiwi (Act d 8), pêche (Pru p 1), poire (Pyr c 1), carotte (Dau c 1), céleri (Api g 1), noisette (Cor a 1)	
LTP	Armoise (Art v 3), arachide (Ara h 9, Ara h 16, Ara h 17), pomme (Mal d 3), kiwi (Act d 10), pêche (Pru p 3), banane (Mus a 3), prune (Pru d 3), poire (Pyr c 3), noisette (Cor a 8)	
TLP (Thaumatin Like Proteins)	Pomme (Mal d 2), kiwi (Act d 8), pêche (Pru p 2), banane (Mus a 4)	
Profilines	Bouleau (Bet v2), pollens de graminées (PhI p 12, Dac g 12, LoI p 12, Zea m 12, Ant o 12, Poa p 12), armoise (Art v 4), latex (Hev b 8), arachide (Ara h 5), pêche (Pru p 4), pomme (Mal d 4), kiwi (Act d 9), prune (Pru d 4), poire (Pyr c 4), banane (Mus a 1), carotte (Dau c 4), céleri (Api g 4), noisette (Cor a 2)	
Polcalcines	Bouleau (Bet v 4), pollens de graminées (PhI p 7), armoise (Art v 5), olivier (Ole e 3)	
Bêta expansines	Pollens de graminées (PhI p 1, LoI p 1, Dac g 1, Poa p 1, Zea m 1, Ant o 1)	
ALLERGENES D'ORIGINE ANIMALE		
Tropomyosines	Acariens (Der p 10), blatte (Bla g 7, Per a 7), crevette (Pen a 1), crabe (Cha f 1)	
Parvalbumines	Morue (Gad c 1), carpe (Cyp c 1), saumon (Sal s 1)	
Lipocalines	Chat (Fel d 4), chien (Can f 1, Can f 2, Can f 4, Can f 6), rat (Rat n 1), souris (Mus m 1), cheval (Equ c 1, Equ c 2), blatte (Bla g 4)	
Albumines	Chat (Fel d 2), chien (Can f 3), vache (Bos d 6), cheval (Equ c 3)	

1.4.3. Allergènes rencontrés

Plusieurs grandes familles d'allergènes existent selon leur voie d'introduction dans l'organisme. En effet, ils peuvent être inhalés, ingérés, injectés ou juste en contact avec la peau. C'est la voie épicutanée. Ces derniers sont à l'origine d'une hypersensibilité de contact de type IV.

Leur capacité à déclencher une réaction allergique va dépendre de plusieurs facteurs notamment de l'individu lui-même tels que les facteurs génétiques et socioéconomiques, le tabagisme, mais aussi de l'allergène en question par la durée d'exposition, la quantité, la taille des particules.

Certains ne sont rencontrés que dans le cadre de l'activité professionnelle de l'individu. Par exemple, les boulangers et les farines, les coiffeurs et les produits pour coloration entre autres, les professionnels travaillant dans des laboratoires au contact d'animaux, les professionnels du bâtiment et les poussières ou les produits chimiques, les professionnels de santé et les gants en latex. L'allergie sera alors dite professionnelle et sera le plus souvent nettement améliorée lors des congés mais récidivante ou aggravée à la reprise de l'activité [38].

1.4.3.1. Les pneumallergènes

Appelés également aéroallergènes, ils représentent l'ensemble des allergènes présents dans l'environnement intérieur ou extérieur, entrant en contact avec l'organisme par inhalation de l'air ambiant. Leur contact avec les muqueuses de l'appareil respiratoire entraîne la sensibilisation puis le déclenchement de la réaction allergique de type immédiate. Ils peuvent aussi engendrer une sensibilisation allergique en empruntant la voie cutanée [39]. Ils proviennent de différentes sources, ce qui amène à les classer en deux groupes distincts [24].

En premier lieu, les allergènes provenant de l'environnement domestique ou intérieur et responsables des allergies perannuelles, soit tout au long de l'année. Les principaux sont les acariens, les blattes, les phanères (poils et squames) d'animaux, les moisissures par l'intermédiaire de leurs spores, tous se retrouvant bien souvent dans la poussière de maison.

Dans un deuxième temps, les allergènes provenant de l'environnement extérieur. Ils sont à l'origine d'allergies saisonnières pour la majorité. Les pollens en représentent la majeure partie mais certaines moisissures sont également retrouvées. La pollution joue aussi un certain rôle.

1.4.3.1.1. Les acariens

Les acariens sont des arthropodes de la classe des arachnides tout comme les scorpions et les araignées. Il en existe cinq familles, dix-huit genres et environ cinquante mille espèces. Parmi elles, quatre familles induisent des réactions allergiques : les Pyroglyphidés, les Glycophagidés, les Acaridés et les Echimyopopidés [40]. La cinquième famille étant les Cheyletidés. Tous se nourrissent de squames humaines et animales, de débris alimentaires et de moisissures. Une forte humidité, de 60 à 80% selon les espèces, et une température aux alentours des 25°C favorisent leur développement [40].

Les acariens domestiques, les Pyroglyphidés, sont retrouvés principalement dans la literie (matelas, sommier, oreillers, couette, draps) mais aussi dans les tapis, la moquette, les fauteuils et canapés, tous textiles dont les vêtements, les peluches et bien sûr dans la poussière. Ils sont aussi bien retrouvés au domicile que dans des lieux publics comme le cinéma, les écoles ou même les hôpitaux [41]. Les principaux représentants sont Dermatophagoides pteronyssinus, possèdant 23 allergènes (Der p 1 à Der p 23), Dermatophagoides farinae, possèdant 24 allergènes (Der f 1 à Der f 24), Dermatophagoides microceras et Euroglyphus maynei [42]. Les allergènes majeurs de D. pteronyssinus et de D. farinae possèdant une forte homologie de structure [43]. La majorité de leurs allergènes sont des enzymes: amylases, collagénases, chymotrypsines, trypsines, cystines-protéases. Parmi les Echimyopopidés, un acarien est souvent impliqué, Blomia tropicalis. Il est normalement présent dans les régions tropicales et subtropicales mais peut être retrouvé en Europe et être rattaché aux acariens domestiques [40]. Il possède 21 allergènes (Blo t 1 à Blo t 21) [44]. Les acariens de stockage, les Acaridés et les Glycophagidés, sont rencontrés dans les produits alimentaires ainsi que dans les farines ou les graines, les nourritures pour animaux mais aussi dans les murs moisis ou humides comme dans les salles de bain [41] [43]. Ils sont représentés par Acarus siro, Tyrophagus putrescentia, Tyrophagus casei pour les Acaridés, et Glycophagus domesticus, Lepidoglyplus domesticus, Lepidoglyplus destructor pour les Glycophagidés [40].

Les allergènes sont contenus dans les débris fécaux, les sécrétions salivaires ou encore les débris de corps entiers, les débris de cuticules ou les débris cellulaires [42]. Ils sont classés selon leurs propriétés en vingt trois groupes. En voici quelques exemples [41].

Le groupe 1 correspond à des cystine-protéases, présentes uniquement chez les acariens domestiques et non chez les acariens de stockage, comme Der p 1 ou Der f
 1. Elles vont permettre une augmentation de la perméabilité de l'épithélium bronchique et la libération de médiateurs pro-inflammatoires [40].

- Les allergènes du groupe 2, dont Der p 2, Der f 2, Eur m 2, Lep d 2, Gly d 2 ou Tyr p 2, sont, comme ceux du groupe 1, des allergènes majeurs. Ils ont la capacité de se lier fortement aux IgE.
- Les allergènes du groupe 3, comme Der p 3 ou Der f 3, ont une activité trypsine-like.
- Les allergènes du groupe 4, comme Der p 4, sont des amylases.
- Le groupe 6 est constitué d'allergènes à fonction chymotrypsine, comme Der p 6.
- Le groupe 10 regroupe les tropomyosine, comme Der p 10.

1.4.3.1.2. Les blattes

Les blattes sont aussi responsables d'allergies. En effet, des déjections et débris de mue de blattes sont retrouvés dans la poussière de maison dont ils représentent un constituant allergénique majeur. Il est important de noter qu'une allergie est dans la plupart des cas associée à celle des acariens [45]. Il existe environ trente mille espèces de blattes. Seules les blattes domestiques sont allergisantes. Trois blattes sont particulièrement en cause dans les phénomènes allergiques. Il s'agit de la blatte germanique, notamment présente en Europe, *Blattella germanica*, la blatte orientale, *Blattella orientalis*, et la blatte américaine, *Periplaneta americana* [46]. De nombreux allergènes ont été décrits. Les allergènes majeurs de la blatte germanique sont Bla g 1 et Bla g 2, une protéase aspartique. Pour citer quelques uns des autres allergènes, Bla g 4 est une lipocaline, Bla g 5 une glutation-S-transférase, Bla g 6 une troponine, Per a 3 une protéine hémocyanique et Per a 7 une tropomyosine [47]. Bla g 1 et Per a 1 sont deux allergènes homologues, appartenant au groupe 1 mais dont la fonction biochimique n'a pas encore été identifiée.

1.4.3.1.3. Les phanères d'animaux

Tous les animaux sont susceptibles de provoquer une réaction allergique par l'intermédiaire d'allergènes se retrouvant sur leurs poils, dans leur salive ou encore dans les squames. Le principal animal mis en cause est le chat, *Felix domesticus*. L'allergène majeur, Fel d 1, est une phéromone. Sa production étant sous contrôle hormonal, un chat castré sera moins allergisant [46]. Il est retrouvé dans la salive et au niveau des glandes sébacées et anales du chat. Il est volatil et très résistant. Il peut persister dans l'air jusqu'à six mois après l'éviction de l'animal et se retrouve partout même dans les foyers ne possédant pas de chat, les moyens de transport, les salles de classe, à l'hôpital. D'autres allergènes existent chez le chat notamment une albumine Fel d 2, un inhibiteur de cystéine protéase Fel d 3, tous deux

étant des allergènes mineurs. Un deuxième allergène majeur est connu, la lipocaline Fel d 4 [48] [49].

Le chien, *Canis familiaris*, est moins concerné, son pouvoir allergisant étant moins élevé que chez le chat. Trois allergènes majeurs sont tout de même connus, Can f 1, Can f 2 et Can f 6, qui sont tous trois des lipocalines présentes dans la salive puis déposées sur le pelage par le chien lorsqu'il se lèche. Une quatrième lipocaline existe. Il s'agit de Can f 4 produite au niveau de la peau donc retrouvée dans les squames. Un animal atteint d'une affection cutanée en se grattant va alors augmenter la quantité de squames et donc la quantité d'allergènes [46]. Des allergènes mineurs sont aussi identifiés tels que Can f 3, une albumine ou Can f 5, une kallikréine [38] [49].

D'autres animaux sont impliqués comme le cheval ou les nouveaux animaux de compagnie (NAC). Le cheval, *Equus caballus*, est responsable de nombreuses allergies, la plupart ne se produisant pas par contact direct avec l'animal mais plutôt avec des vêtements ou équipements provenant d'autres personnes. Les deux principaux allergènes majeurs du cheval, Equ c 1 et Equ c 2, sont des lipocalines retrouvées dans la salive, les squames et l'urine de l'animal. Parmi les allergènes mineurs, il existe une albumine Equ c 3 ou encore deux lathérines, Equ c 4 et Equ c 5 [38].

Les NAC sont des animaux de compagnie autres que le chat et le chien. Les « anciens NAC » regroupent les oiseaux et les petits rongeurs comme les rats dont l'allergène majeur Rat n 1 est une lipocaline, les souris dont l'allergène majeur, Mus m 1 est aussi une lipocaline [38], les lapins également porteurs d'une lipocaline, Ory c 1 [46], les hamsters, les cochons d'Inde. Les « nouveaux NAC » s'étendent, en plus des animaux à sang chaud, à des amphibiens, des arachnides, des reptiles par exemple. Ces animaux provoquent des allergies par l'intermédiaire de leurs protéines mais aussi possiblement via leur environnement (habitat, alimentation et même parasites). Ils peuvent être responsables de réactions d'hypersensibilité immédiate mais aussi de réactions d'hypersensibilité retardée, de type IV, les allergies de contact [50].

Parmi les allergènes des animaux sont retrouvés de nombreuses lipocalines et quelques albumines. Ces homologies de fonctions expliquent, dans certains cas, les phénomènes d'allergies croisées pouvant exister entre différentes espèces animales.

1.4.3.1.4. Les moisissures

Les moisissures allergisantes sont des champignons appartenant majoritairement aux Deutéromycètes. La source allergénique étant les spores, suffisamment petites pour être inhalées. Elles sont séparées en deux groupes selon si elles sont présentes dans l'environnement intérieur ou extérieur.

Les moisissures domestiques (Aspergillus et Penicillium) se développent dans les endroits humides comme les murs et joints des cuisines et salles de bain et plus précisément sur les zones de condensation, en présence d'un humidificateur, d'air conditionné, autour des plantes et notamment au niveau des réserves d'eau comme les bacs sous les pots. Elles sont la cause d'allergies perannuelles. Parmi les Penicillium, trois espèces sont prédominantes et possèdent de nombreux allergènes : *Penicillium chrysogenum*, *P. olsoni* et *P. brevicompactum*. De même dans le genre Aspergillus avec *Aspergillus fumigatus*, *A. niger* et *A. terreus* [51].

Les moisissures atmosphériques se développent principalement sur des matières végétales en décomposition. Leurs spores sont produites en fonction de la chaleur et de l'humidité ambiante ainsi que de la croissance des plantes sur lesquelles elles se développent. Elles vont être présentes dans l'air extérieur entre juillet et septembre et responsables d'allergies principalement saisonnières. Cinq genres sont allergisants : Cladosporium, le plus courant avec comme principale espèce *Cladosporium herbarum* présente sur les feuilles de graminées, Alternaria avec l'espèce *Alternaria alternata*, dont l'allergène majeur est Alt a 1, sur les plantes maraîchères, les céréales mais aussi les sols ou encore les textiles [46] [52], et moins couramment Botrytis comme *Botrytis cinerea* sur les fruits, les fleurs, les légumes et les sols, Stemphyllium et Epicoccum [53].

1.4.3.1.5. Les pollens

Le terme de pollinose est employé pour regrouper les manifestations induites par une allergie aux pollens. Les pollens impliqués varient selon les saisons, la situation géographique ou encore les conditions météorologiques. En Europe, la majorité des allergies aux pollens est due aux graminées. Dans les pays nordiques, les principaux responsables sont les arbres et particulièrement le bouleau. Aux Etats-Unis, il s'agit plutôt de l'ambroisie connue là bas sous le nom de ragweed. Au Japon, l'allergie au cèdre est prédominante [53].

Le pollen constitue l'organe de reproduction mâle des plantes. Les grains de pollen sont recouverts de deux couches membranaires, l'intime et l'exine, renfermant les antigènes [46]. Ils seront libérés par la plante en cas de temps chaud et sec, le froid retardant le phénomène. Ce n'est pas pour autant que les individus sensibles sont épargnés lors de mauvais temps. En effet, par temps de pluie, il y a une augmentation de la charge atmosphérique en allergènes. Les gouttes d'eau entraînant une rupture des grains de pollen

donc une libération des particules d'allergènes. En cas de pluies abondantes par contre, les réactions allergiques diminuent, les grains de pollen étant dans ce cas rabattus au sol et non plus dispersés dans l'atmosphère [45]. Deux types de pollens sont rencontrés selon leur mode de dissémination.

- Les pollens entomophiles qui sont transportés par les insectes et représentés par les pollens de plantes dont les fleurs sont colorées, parfumées et riches en nectar afin de les attirer. Ils sont produits en petite quantité et ne sont pas abondants dans l'atmosphère de part leur mode de transport. Ils sont donc peu allergisants.
- Les pollens anémophiles qui sont dispersés par le vent. Les plantes sont ici plus discrètes, sans odeur ni nectar, mais libèrent de grandes quantités de pollen. Les grains ont des formes différentes mais toutes le plus aérodynamique possible afin d'être portés par le vent sur de longues distances. Ce sont eux qui sont allergisants [38]. Les plus connus sont les pollens d'arbres, de graminées et d'herbacées.

Le recueil des pollens présents dans l'atmosphère, dans une région donnée, permet l'établissement de calendriers polliniques renseignant sur le type et la quantité, en nombre de grains par m³ d'air, de pollens présents dans l'air à un moment précis de l'année. En effet, sont définis les dates d'apparition des pollens ainsi que la date du pic pollinique et l'intensité accompagnée de la durée de la pollinisation. Les calendriers ne sont pas établis définitivement, des variations existant d'une année sur l'autre.

Comme dans presque tous les pays possédant un climat tempéré, en France trois saisons polliniques sont distinguées, entre janvier et septembre-octobre, durant lesquelles différents pollens vont se succéder dans l'air [54].

La première est la saison précoce s'étendant de l'hiver au début du printemps, ce qui correspond aux mois de janvier à avril-mai chez nous. Les pollens concernés sont les pollens d'arbres et d'arbustes dont les Bétulacées avec le bouleau, l'aulne, le noisetier, le charme, les Cupressacées avec le cyprès, le thuya, le genévrier, les Oléacées avec le frêne, le troène et l'olivier, et les Fagacées avec le chêne, le hêtre et le châtaignier. Les plus impliqués étant le bouleau, plus précisément dans le nord du pays, le cyprès vert commun ou *Cupressus sempervirens* et le cyprès bleu d'Arizona ou *Cupressus arizonica* sur le bassin méditerranéen [55]. Le bouleau ou *Betula verrucosa ou pendula*, possède un allergène majeur Bet v 1 de la famille des protéines PR-10 ou Bet v 1-like. D'autres allergènes lui sont

connus comme Bet v 2 une profiline, Bet v 4 une polcalcine. Les allergènes majeurs des cyprès sont pectases lyases, Cup s 1 et Cup a 1.

La deuxième est la saison la plus intense, la grande saison, durant la fin du printemps et l'été soit de mai à juillet. La plus grande famille incriminée est celle des graminées ou Poacées avec une vingtaine d'espèces concernées. Il existe les graminées fourragères telles que la phléole des prés ou *Phleum pratense*, l'ivraie ou *Lolium perenne*, le dactyle ou *Dactylis glomerata*, le pâturin ou *Poa pratensis*, la flouve odorante ou *Anthoxantum odoratum*, et les graminées céréalières dont l'avoine, le blé, le maïs ou *Zea mays*, le seigle, l'orge. Les allergènes des graminées sont classés en différentes familles en fonction de leurs propriétés. Les allergènes majeurs font partie des groupes 1 et 5. Les allergènes du groupe 1, des bêta expansines, comme Lol p 1, Dac g 1, Phl p 1, Poa p 1, Ant o 1, Zea m 1, sont présents chez toutes les espèces. Les autres allergènes ne sont retrouvés que chez certaines espèces. Le groupe 5 rassemble des ribonucléases comme Dac g 5, Lol p 5, Phl p 5, Poa p 5, Ant o 5. Le groupe 7 est constitué de polcalcines dont Phl p 7, le groupe 12 des profilines comme Phl p 12, Poa p 12, Dac g 12, Lol p 12, Ant o 12, Zea m 12 [44].

La dernière saison est la saison tardive de la mi-été au début de l'automne, de juillet à septembre-octobre. Elle correspond à la période de pollinisation de nombreuses herbacées. Les Astéracées ou composées et plus particulièrement l'armoise commune ou *Artemisia vulgaris*, et l'ambroisie ou *Ambroisia artemisiifolia* ainsi qu'une Urticacée, la pariétaire ou *Parietaria officinalis*, sont les principales concernées. L'allergène majeur de l'armoise est une défensine, Art v 1, comme Amb a 4 chez l'ambroisie. Les autres sont des allergènes mineurs comme Art v 3, une LTP, Art v 4, une profiline, Art v 5, une polcalcine ou encore Art v 6 une pectase lyase [56]. Chez l'ambroisie, les deux allergènes majeurs sont des pectases lyases, Amb a 1 et Amb a 2. Parmi les allergènes mineurs se trouvent une profiline Amb a 8, ou encore des polcalcines comme Amb a 9 et Amb a 10 [57].

Certains allergènes des différentes familles de plantes décrites se trouvent dans la même famille biochimique. En effet, de nombreuses polcalcines et profilines sont présentes dans les pollens. Ceci pouvant être une nouvelle fois à l'origine de réactions allergiques croisées entre différentes plantes mais aussi avec d'autres allergènes végétaux ou animaux issus de la même famille biochimique.

1.4.3.1.6. Implication de la pollution atmosphérique

L'air respiré est en partie chargé de gaz et de particules issus des rejets de l'industrie, de la circulation automobile, du chauffage entre autres, donc issus de l'urbanisation et de

l'industrialisation en général qui ne cessent d'augmenter. Ces polluants ne sont pas allergisants mais vont jouer un rôle dans l'allergie en favorisant la pathogénicité et la pénétration des allergènes dans l'organisme. Ils vont participer à l'engagement de la réponse allergique vers la voie Th2 et augmenter la réaction inflammatoire. Sont impliqués des polluants gazeux comme le dioxyde de soufre (SO₂), le dioxyde d'azote (NO₂), le monoxyde de carbone (CO), le benzène (C₆H₆) ou encore l'ozone (O₃). S'y ajoutent des polluants particulaires comme les métaux associés aux particules de l'air ambiant (zinc, magnésium, cuivre, plomb) ou sous forme ionisée (aluminium, nickel, strontium), et les particules d'hydrocarbures du Diesel Exhaust Particles, un mélange complexe de particules provenant des émanations produites par les moteurs diesel [58], qui en activant les lymphocytes T entraînent une production d'IL-4 à l'origine d'une hyperproduction d'IgE [53].

1.4.3.2. Les trophallergènes

Les réactions secondaires à l'ingestion d'un aliment peuvent être de deux types. Il peut s'agir d'une allergie alimentaire mettant en jeu le système immunitaire ou bien d'une intolérance digestive causée par un problème métabolique, comme un déficit enzymatique (déficit en lactase à l'origine de l'intolérance au lactose par exemple), pharmacologique, impliquant les pseudo-allergènes, ou toxique [59]. Les deux provoquant des symptômes identiques, le type de réaction ne pourra être défini que par la réalisation de tests chez un spécialiste.

Un trophallergène, du grec *trophe* qui désigne nourriture, est un allergène contenu dans les aliments et introduit par voie digestive dans l'organisme. Les trophallergènes sont essentiellement des glycoprotéines. Il ne faut pas les confondre avec les pseudo-allergènes qui eux possèdent des propriétés histamino-libératrices comme les fraises, les fruits exotiques dont le kiwi, la papaye, l'ananas, les agrumes et le chocolat, ou qui sont euxmêmes source d'histamine ou de tyramine comme les fromages, la charcuterie, les aliments fermentés [59] [60].

Les aliments à l'origine de réactions allergiques ne sont pas les mêmes chez l'enfant et chez l'adulte. Les allergies chez l'enfant sont plus fréquentes. Elles sont causées principalement par des protéines d'origine animale [24] mais pas uniquement. Une partie d'entre elles, comme les allergies au lait ou aux œufs mais pas les allergies au poisson ni à l'arachide, vont généralement disparaître en grandissant [61]. Les cinq aliments les plus incriminés sont le lait de vache, les œufs, l'arachide, le poisson et la moutarde [62]. Chez les

adultes, les allergènes sont essentiellement des protéines d'origine végétale. Les fruits et légumes concernés sont, pour les plus courants, des Rosacées (pommes, poires, abricots, cerises, prunes, pêches, fraises, framboises), des Ombellifères (carotte, céleri, fenouil, aneth, persil, anis, cumin), les noisettes, le soja et le blé (mis en cause aussi chez l'enfant), la moutarde, l'arachide et d'autres fruits à coques comme les noix, ou encore l'avocat, le kiwi, la figue ou les bananes qui possèdent un allergène proche de celui du latex. Les poissons et les crustacées sont également responsables de nombreuses allergies chez l'adulte [59] [60].

Le lait de vache contient une trentaine de protéines toutes plus ou moins allergisantes nommées Bos d pour *Bos domesticus*. Bos d 8 regroupe l'ensemble des quatre caséines Bos d 9, Bos d 10, Bos d 11 et Bos d 12, résitantes à la chaleur. Il existe d'autres allergènes comme l'α lactalbumine Bos d 4, la β lactalbumine Bos d 5, l'albumine Bos d 6 et l'immunogluboline Bos d 7 [44] [63].

Les principaux allergènes de l'oeuf sont retrouvés dans le blanc. Les protéines Gal d (*Gallus* domesticus) responsables sont l'ovomucoïde Gad d 1, stable à la chaleur, l'ovalbumine Gal d 2, l'ovotransferrine Gal d 3 et le lysozyme Gal d 4 [44] [64].

Les trois allergènes majeurs de la cacahuète ou *Arachis* hypogea, sont Ara h 1, une vivilline, Ara h 2, une conglutine (comme Ara h 6 et 7), et Ara h 3, une glycinine. Beaucoup d'autres allergènes ont été identifiés. Ara h 5 est une profiline. Ara h 8 est une PR-10. Ara h 9, 16 et 17 sont des LTP. Ara h 10, 11, 14 et 15 sont des oléosines. Ara h 12 et 13 sont des défensines [44] [64].

Les allergènes majeurs des poissons sont des parvalbumines comme Cyp c 1 de la carpe, Gad c 1 du cabillaud, Sal s 1 du saumon. Chez les crustacés ce sont des tropomyosines comme Pen a 1 de la crevette, Cha f 1 du crabe, Hom a 1 du homard, Pan s 1 de la langouste [64].

Pour évoquer les allergènes de fruits et de légumes, de part leur nombre important, ils seront regroupés en familles biochimiques que sont principalement les PR-10, les profilines, les LTP, les TLP [65]. Ceci facilitera aussi ensuite la compréhension des phénomènes d'allergies croisées. Voici quelques exemples [44].

PR-10: Mal d 1 de la pomme (Malus domestica), Act d 8 du kiwi (Actinidia deliciosa),
 Pru p 1 de la pêche (Prunus persica), Pyr c 1 de la poire (Pyrus communis), Dau c 1 de la carotte (Daucus carota), Api g 1 du céleri (Apium graveolens), Cor a 1 de la noisette (Corylus avellana).

- LTP: Mal d 3, Act d 10, Pru p 3, Pru d 3, Pyr c 3, Mus a 3, Cor a 8.
- TLP: Mal d 2, Act d 2, Pru p 2, Mus a 4.
- Profilines: Mal d 4, Act d 9, Pru d 4 de la prune (*Prunus domestica*), Pyr c 4, Mus a 1 de la banane (*Musa acuminata*), Dau c 4, Api q 4, Cor a 2.

Les chinitases de classe 1 sont des allergènes retrouvés chez les fruits du groupe latex comme le kiwi (Act d 11), l'avocat (Pers a 1), la mangue, la figue, le melon, la banane (Mus a 2) ou encore la châtaigne (Cas s 5). La chinitase de groupe 1 possède un domaine N-terminal identique à celui de l'hévéine Hev b 6.02 du latex à l'origine des réactions croisées. La 1,3 β-glucanase peut être retrouvée chez les mêmes fruits et être responsable de réactions croisées avec l'allergène du latex Hev b 2. [65].

Les trophallergènes peuvent aussi être des protéines non présentes naturellement dans l'aliment. En effet, les organismes génétiquement modifiés (OGM) ou encore les aliments transgéniques peuvent avoir une immunogénicité modifiée. De même, il est possible que l'aliment soit contaminé et que cette contamination soit la cause de la réaction allergique [24]. Les allergènes sont, dans ces cas, présents en de très faibles quantités dans l'aliment.

Ceci amène à dire que tous les trophallergènes décrits précédemment peuvent être responsables de réactions allergiques même si les quantités absorbées par l'individu sont très faibles. Il convient alors de faire attention à la composition de tous les aliments issus de l'industrie alimentaire ainsi que des traces de toutes substances qu'ils sont susceptibles de contenir. Le tout étant indiqué sur un étiquetage précis de chaque produit.

1.4.3.3. Allergies médicamenteuses

Les médicaments, introduits dans l'organisme par voie orale ou toutes autres voies conduisant à un effet systémique ou local, peuvent engendrer des réactions allergiques de type I, II, III ou IV. La voie parentérale est la plus immunogène. L'hypersensibilité de type I est le mécanisme le plus souvent retrouvé, suivi de l'hypersensibilité retardée de contact comme évoqué plus loin. Les réactions peuvent être causées par la molécule active, par un de ses métabolites ou par un des excipients de la formule. Les manifestations allergiques cesseront à l'arrêt du traitement et une fois l'allergène éliminé de l'organisme, soit au bout de 5 demi-vies (5 t1/2). Les allergies médicamenteuses sont à ne pas confondre avec d'autres effets secondaires à la prise d'un médicament tel que des intolérances ou des effets toxiques par le biais d'interactions médicamenteuses ou de surdosage.

Les classes médicamenteuses fréquemment mises en cause dans les mécanismes d'hypersensibilité de type I sont les anti-infectieux dont les antibiotiques et plus particulièrement les béta-lactamines (les pénicillines plus que les céphalosporines), les antalgiques non opiacés, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens et les produits anesthésiants notamment les curares.

1.4.3.4. Les venins

Les réactions allergiques aux piqûres d'hyménoptères sont très fréquentes et sont une des principales causes d'anaphylaxie. Les hyménoptères sont des arthropodes. Les espèces impliquées appartiennent à deux sous ordres. Tout d'abord des Apidae avec l'abeille ou *Apis mellifera* et le bourdon ou *Bombus terrestris*. Mais aussi des Vespidae avec les guêpes vespula (*Vespula vulgaris* et *Vespula germanica*) et poliste (*Polistes dominulus*) et le frelon ou *Vespa crabro* [66]. Dans la majorité des cas, les guêpes et les abeilles sont les responsables [27]. Les fourmis appartiennent à un troisième sous ordre, les Formiciadae. Elles peuvent aussi être à l'origine de piqûres et de phénomènes allergiques. Les réactions sont diverses et polymorphes selon les espèces, le nombre de piqûres, leur localisation, l'individu et ses éventuels antécédents. Le risque de gravité est augmenté pour une personne ayant présenté une ou plusieurs réactions lors de piqûres antérieures. Les manifestations peuvent être locales, locorégionales ou systémiques avec ou sans risque vital. Une réaction générale entraînant obligatoirement, la réalisation d'un bilan allergologique [59].

Chez ces insectes, seules les femelles piquent, uniquement pour se défendre. Le contenu du sac à venin des hyménoptères varie quantitativement et qualitativement en fonction de l'espèce ou même de l'âge de l'insecte. Il en est de même quant à la quantité délivrée lors d'une piqûre. Il est important de savoir aussi, afin de ne pas faire d'amalgame, que le contenu du sac ne possède pas seulement des molécules responsables d'une réaction allergique mais aussi des composants nocifs et toxiques entraînant des réactions immédiates non allergiques [31] comme c'est le cas pour les venins de serpents et de scorpions [67].

Les composants retrouvés dans les venins d'hyménoptères peuvent être classés en trois catégories [67] [68].

 Les amines biogènes comme l'histamine principalement, mais aussi la sérotonine, la dopamine, l'adrénaline ou encore l'acétylcholine qui vont être toxiques pour l'organisme.

- Les polypeptides et protéines comprenant des composants toxiques mais aussi des allergènes comme le peptide MCD (Mast Cell Degranulating) toxique, l'antigène 5 retrouvé chez les guêpes vespula Ves v 5 et chez les guêpes polistes Pol d 5, ou encore la mellitine ou Api m 4 qui est à la fois un allergène chez l'abeille et un composé toxique et hémolytique.
- Les enzymes protéiques, des allergènes à activité enzymatique plus ou moins forte comme la phospholipase A1 (PLA1) retrouvée chez Vespula vulgaris Ves v 1 mais aussi chez Vespa crabro Vesp c 1, la phospholipase A2 ou Api m 1 chez l'abeille, la hyaluronidase ou Api m 2 chez l'abeille, Ves v 2 chez Vespula vulgaris ou encore les protéases.

L'allergène majeur retrouvé chez les hyménoptères du sous ordre des Vespidae est l'antigène 5. Il n'est d'ailleurs rencontré que chez les Vespidae. Chez les abeilles, trois allergènes majeurs sont identifiés parmi les douze rencontrés (Api m 1 à Api m 12) : la PLA2 ou Api m 1, la hyaluronidase ou Api m 2 et la mellitine ou Api m 4 [69]. Les PLA1 et 2 et la hyaluronidase sont elles rencontrées dans les deux sous ordres.

A côté des hyménoptères, les diptères peuvent également être la cause de réactions allergiques suite à leur morsure. Le cas des moustiques du genre Aedes, du taon ou *Tabanus bovinus* ou encore de la simulie ou *Simulium ornatum* peuvent être évoqués [66]. Les moustiques sont capables d'induire aussi des allergies via leurs larves qui, portées par l'air, peuvent devenir des aéroallergènes.

1.4.3.5. Les allergènes de contact

Les allergènes de contact sont des composés manipulés ou apposés, volontairement ou non, au contact de la peau. Ils entraînent une réaction d'hypersensibilité de type IV dite retardée à médiation cellulaire. Les allergènes peuvent être de grosses molécules mais ce sont le plus souvent des haptènes, molécules dont la taille est trop petite pour permettre d'induire une réaction allergique seules. Elles devront être liées à une molécule organique pour devenir allergisantes. Ces molécules sont alors captées au niveau de la peau par les cellules de Langerhans puis associées à des molécules du CMH de classe 1 ou 2. Les cellules dendritiques migrent jusque dans les ganglions pour y stimuler les lymphocytes T qui vont alors se multiplier. Lors d'un contact ultérieur, les lymphocytes T seront attirés au niveau de la zone de contact avec l'allergène pour l'éliminer. Les manifestations sont

retardées. Elles apparaissent plus de douze heures après le contact et sont le plus souvent localisées sous forme d'urticaire, d'eczéma atopique ou de conjonctivite par exemple.

Il existe de nombreux allergènes de contact. Certaines plantes en sont un exemple. Les plantes de la famille des Anacardiacées comme le pistachier, l'anacardier, le manguier, le sumac de Virginie, sont les plus concernées et ce par la présence d'un principal allergène qu'est l'urushiol. Une deuxième famille est recensée, les Astéracées avec l'arnica, l'ambroisie, l'armoise, la marguerite, le pissenlit, l'artichaut, la chicorée, les chrysanthèmes, les tournesols. Ces plantes contiennent des lactones sesquiterpéniques. Hormis ces deux familles, d'autres plantes sont à l'origine de réactions allergiques retardées comme la tulipe, l'ail, le lierre commun, les hortensias, ainsi que d'autres végétaux comme certains lichens ou certains bois exotiques. Les produits extraits des plantes dont les gommes, les résines, les huiles essentielles sont aussi régulièrement responsables de réactions cutanées de type allergique [70].

Les métaux sont souvent mis en cause. Par exemple, le nickel, surtout chez les femmes, car il est retrouvé dans de nombreux bijoux, piercing ou accessoires métalliques comme les boutons de pantalon ou les boucles de ceinture. Le cobalt peut de même être impliqué.

Sont responsables également les produits cosmétiques de part la présence de conservateurs dont le formaldéhyde, d'excipients comme la lanoline, de colorants ou de parfums, les produits pour tatouage au henné, les produits capillaires comme les teintures, les produits d'hygiène tels que les gels douche, les savons, les dentifrices, et les produits ménagers avec les détergents principalement, les lessives. Enfin, peuvent être incriminés les topiques médicamenteux (anti-inflammatoires, dermocorticoïdes, antibiotiques locaux, antiseptiques surtout ceux contenant des ammoniums quaternaires, baume du Pérou) ou les dispositifs associés aux médicaments comme les formes adhésives ou patchs, certains textiles et même de nombreux aéroallergènes qui se déposent sur la peau ou sont manuportés jusqu'aux zones de réaction.

Le cas du latex est à prendre à part. Le latex ou caoutchouc naturel, est extrait de la sève de l'arbre à caoutchouc, l'hévéa ou *Hevea brasiliensis*. Il est retrouvé un peu partout comme dans les gants chirurgicaux, les ballons gonflables, de nombreux jouets, les tétines, les préservatifs, les cathéters, les sondes, certains pansements. Ceci en fait, d'ailleurs, une des principales causes d'allergie au sein des professionnels de santé. Il est à l'origine de réactions d'hypersensibilité retardée de type IV à l'origine de manifestations locales de

contact, et de réactions d'hypersensibilité immédiate de type I pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique lors d'un contact avec les muqueuses ou avec une zone où la barrière cutanée est lésée, ou d'utilisation de tubulure pour la voie intraveineuse [71]. Il est de plus, impliqué dans de nombreuses allergies croisées, notamment via deux de ses allergènes l'hévéine Hev b 6.02 et la 1,3 β-glucanase Hev b 2.

1.4.4. Allergies croisées

Une allergie croisée résulte d'une réponse allergique contre un allergène alors que le sujet n'y est pas préalablement sensibilisé mais qu'il est sensibilisé à un autre allergène issu d'une espèce proche phylogéniquement ou possédant une structure homologue. La réaction est alors dirigée contre un allergène reconnu par l'organisme de l'individu par l'intermédiaire d'une sensibilisation à un autre allergène structuralement proche ou présentant des similitudes avec l'agent déclencheur, appartenant le plus souvent à la même famille biochimique.

En effet, certains allergènes semblables car issus d'espèces phylogéniquement très proches, ou provenant d'espèces animales ou végétales différentes mais possédant des similarités structurales (épitopes communs ou protéines de structure) peuvent être à l'origine d'allergies croisées [33]. Deux allergènes sont alors impliqués. L'allergène homologue est la protéine qui est à l'origine de la sensibilisation du sujet donc qui sert à la production d'IgE. L'allergène hétérologue lui réagit avec l'IgE produit contre l'allergène homologue. L'IgE n'étant plus réellement spécifique mais capable de reconnaître un allergène proche de celui qui a servi à sa production. La réaction immunitaire étant spécifique à chaque individu, le phénomène de réactivité croisée ne se produit pas chez tout le monde [72].

Le terme de panallergènes est utilisé pour désigner des allergènes provenant de différentes espèces, possédant de fortes homologies (structure ou épitope) et la capacité de provoquer des sensibilisations à l'origine de réactions croisées. La similitude entre les allergènes s'estompe à mesure que les espèces sont éloignées. Dans la majorité des cas ce sont des allergènes majeurs mais ce peut être des allergènes mineurs.

Les allergies croisées peuvent se produire entre différents aliments, entre différents pollens, entre aliments et pollens, entre protéines animales ou encore entre des aliments et les protéines du latex.

Une des réactions courantes est celle entre le bouleau et les fruits des Rosacées mais aussi la cacahuète, les Ombellifères ou encore les autres Bétulacées, Fagacées ou

Corylacées, à l'origine d'un syndrome oral. L'allergène majeur du bouleau Bet v 1 présente une homologie de structure avec les allergènes majeurs des familles citées comme Mal d 1 de la pomme, Api g 1 du céleri, Ara h 8 de la cacahuète, qui sont tous des protéines PR-10. Dans ce cas, la pollinose précède le plus souvent l'allergie alimentaire. Les sujets sont sensibilisés au bouleau et présentent ou non une allergie à celui-ci. Par l'intermédiaire de cette sensibilisation à l'allergène Bet v 1, ils peuvent déclencher une allergie après ingestion de fruits ou légumes ou après contact avec le pollen des autres arbres mentionnés. Le phénomène est accentué par la présence d'une deuxième protéine, la profiline Bet v 2 semblable à la profiline Mal d 4 de la pomme, Pyr c 4 de la poire ou même Api g 4 du céleri.

L'allergie peut ne pas impliquer le bouleau et n'avoir lieu qu'entre les fruits des Rosacées. Dans ce cas, les protéines en cause sont les LTP comme Mal d 3 [73]. Il est important de préciser que lors d'une allergie croisée engageant les PR-10, la protéine étant thermosensible, l'ingestion de fruits ou légumes cuits ne génère pas de réaction, en général. Cependant, lorsque l'allergie ne concerne que les Rosacées et non plus le pollen de bouleau, les protéines responsables sont autres, comme les LTP. Elles sont bien plus résistantes et susceptibles de provoquer des réactions même lorsque les aliments sont cuits.

Une autre réaction pollen-aliment concerne les Astéracées, dont l'armoise, et les Ombellifères, dont la carotte et le céleri. La réaction est due à la défensine de l'armoise Art v 1, son allergène majeur, et sa profiline Art v 4 semblable aux profilines du céleri Api g 4 et de la carotte Dau c 4. La pollinose précède, là encore, l'allergie alimentaire.

Le latex possède parmi ses allergènes une hévéine Hev b 6.02 à l'origine de réactions allergiques croisées avec certains fruits regroupés sous le terme de fruits du groupe latex. L'hévéine possédant une homologie de structure avec les parties N-terminales des chitinases de classe 1 de la banane Mus a 2, du kiwi Act d 11, de l'avocat Pers a 1 ou encore de la châtaigne Cas s 5. Le latex peut être la cause d'autres réactions croisées, avec ces mêmes fruits, par l'intermédiaire d'autres protéines comme l'1,3-β glucanase Hev b 2 [73] [74].

Parmi les allergènes contenus dans les pollens des graminées, ceux du groupe 1, soit les β expansines, comme Lol p1, Dac g 1, PhI p 1, Poa p 1 ou encore Zea m 1, sont présents chez toutes les espèces, sans exception. Une personne allergique à une espèce a donc de grandes chances de l'être à l'ensemble des graminées via ces β expansines. Les allergènes du groupe 12, les profilines, sont retrouvés chez beaucoup d'espèces également comme PhI

p 12, Poa p 12, Dac g 12, Lol p 12 ou Zea m 12. Les profilines sont aussi présentes chez les herbacées et sont par conséquent responsables de phénomènes croisants entre les différentes espèces et notamment entre l'armoise (Art v 4) et l'ambroisie (Amb a 8) [72].

Il existe de nombreuses autres allergies croisées dont en voici une liste non exhaustive :

- entre le lait de vache et le lait d'autres espèces animales comme le lait de brebis ou de chèvre par la présence des caséines;
- entre tous les crustacés par l'intermédiaire de leurs tropomyosines ;
- entre tous les poissons via leurs parvalbumines ;
- entre les différents venins d'hyménoptères (hyaluronidase, PLA1 et antigène 5 en cause);
- entre le chien et le chat (homologie entre les allergènes Can d 1 et Fel d 1);
- entre les différentes espèces d'acariens (tropomyosines responsables), les allergies aux acariens étant également liées à celles des crevettes, des blattes et des escargots possédant tous parmi leurs allergènes des tropomyosines [72].

1.5. Symptomatologie

Les manifestations cliniques de l'allergie peuvent être localisées comme lors de réactions cutanéo-muqueuses, respiratoires, oculaires, gastro-intestinales, ou généralisées lors du choc anaphylactique. Tous les organes peuvent être touchés. Bien que tous soient susceptibles d'entraîner des symptômes divers et variés, chaque type d'allergène, en fonction de sa voie d'introduction, provoque des manifestations plus ou moins particulières. En effet, les pneumallergènes sont principalement à l'origine de rhinites et conjonctivites allergiques ou d'asthme, tandis que les trophallergènes engendrent plutôt l'apparition de symptômes cutanés, digestifs.

Un individu peut présenter un seul symptôme ou un ensemble de symptômes touchant plusieurs organes. Les manifestations dépendent de la voie d'introduction de l'allergène et de la quantité entrant en contact avec l'organisme ainsi que de l'ampleur de la sensibilisation de l'individu, soit du nombre de mastocytes sensibilisés et d'IgE fixées. Aussi, elles évoluent au fil du temps et avec l'avancée de la maladie allergique. Est alors définie la notion de marche allergique ou marche atopique. Les manifestations débutent très tôt chez les sujets prédisposés, atopiques, notamment chez le nourrisson en réaction à des allergies

alimentaires. Les symptômes sont ici principalement d'ordres digestifs et cutanés. En grandissant, les allergies alimentaires, comme mentionné précédemment, disparaissent pour la plupart. Des réactions allergiques aux pneumallergènes leur succèdent alors. Les manifestations cliniques évoluent de la même manière, les symptômes digestifs et cutanés s'atténuent vers l'âge de six ans, afin de laisser place à des manifestations ORL essentiellement, toujours accompagnées de symptômes cutanés mais à un degré bien moindre [75] [76] (figure 4).

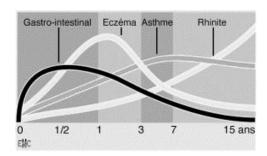


Figure 4 : Evolution des manifestations cliniques allergiques avec l'âge [76]

Les principales manifestations respiratoires sont la rhinite ou rhinoconjonctivite et l'asthme. La rhinite et l'asthme sont souvent associés, présents simultanément. Cela est essentiellement dû au fait que les muqueuses sont identiques et ont tendance à réagir de façon semblable aux mêmes stimuli [4]. La conjonctivite allergique est la manifestation oculaire dominante. Au niveau cutanéo-muqueux sont majoritairement retrouvés la dermatite atopique, l'urticaire et l'œdème de Quincke ou angio-œdème. Enfin, les symptômes digestifs les plus communs sont les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements et les diarrhées. De rares cas de constipation ont été recensés.

Un interrogatoire précis et le diagnostic permettront de mettre en évidence le caractère allergique des manifestations observées.

1.5.1. La rhinite allergique

La rhinite est la conséquence d'une inflammation de la muqueuse nasale induisant une congestion bilatérale et/ou une rhinorrhée aqueuse, des éternuements en salve, une anosmie ainsi qu'un prurit nasal, palatin, pharyngé voire auriculaire. Une toux peut être quelques fois présente. Tous les symptômes, d'apparition brutale, sont réversibles spontanément ou après traitement. L'ensemble fait de la rhinite allergique une maladie gênante affectant la qualité de vie, de sommeil et de travail des individus. Ceci d'autant plus

que lorsque la cause n'est pas diagnostiquée, les patients peuvent la confondre avec un simple rhume et par conséquent ne pas la traiter de manière adéquate [77] alors que la présence du prurit pharyngé notamment et l'absence d'agueusie entre autres, sont en faveur d'une cause allergique [4].

Lorsque les symptômes sont provoqués par une allergie aux pollens, le terme de rhinite allergique saisonnière sera employé. Il correspond à ce que la population appelle plus couramment le rhume des foins.

La rhinite peut être dite « allergique intermittente » ou « allergique persistante » et « légère » ou « modérée à sévère » selon la classification ARIA (Allergic Rhinitis and its impact on Asthma) [26] [78] (figure 5).

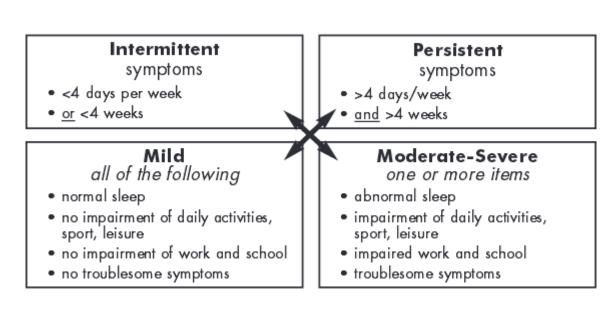


Figure 5 : Classification ARIA des rhinites allergiques [78]

La rhinite sera intermittente si elle évolue par crises d'une durée inférieure à quatre jours par semaine ou si les symptômes sont présents moins de quatre semaines de suite. Elle sera, au contraire, persistante si la durée des crises est supérieure à quatre jours par semaine ou si elle est présente sur plus de quatre semaines consécutives.

La rhinite sera légère si elle regroupe l'ensemble des critères suivants : absence de symptômes gênants, sommeil normal, absence d'altération des activités professionnelles ou scolaires, absence de retentissement sur les activités quotidiennes, les loisirs et le sport. Elle sera modérée à sévère si un ou plusieurs des critères suivants sont engagés : présence de symptômes gênants, sommeil perturbé, perturbation des activités professionnelles ou scolaires, retentissement sur les activités quotidiennes, les loisirs et le sport.

1.5.2. La conjonctivite allergique

L'atteinte de la muqueuse oculaire est fréquente et provoque une conjonctivite. Elle est le plus souvent la conséquence d'une exposition à des allergènes aéroportés. Elle est bilatérale et se traduit par une irritation, une hyperhémie conjonctivale, un prurit, un larmoiement, un chémosis, une photophobie ou encore une sensation de brûlure. De la même manière que la rhinite, la conjonctivite allergique intermittente et la conjonctivite allergique persistante sont distinguées [4]. Parmi les conjonctivites allergiques persistantes, trois sont IgE-dépendantes : la conjonctivite allergique chronique perannuelle, la kératoconjonctivite vernale ou printanière accompagnée d'une importante photophobie, et la kérato-conjonctivite atopique qui est la forme oculaire de la dermatite atopique [79].

La conjonctivite est le plus souvent associée à la rhinite allergique. Le terme de rhinoconjonctivite allergique est alors employé. Lorsqu'elle n'est pas associée à un autre symptôme, un examen ophtalmologique devra être réalisé afin d'écarter les autres pathologies de l'œil rouge [62].

1.5.3. L'asthme allergique

L'asthme peut être la cause de plusieurs étiologies. L'allergie est la plus commune, 80% des asthmes infantiles et plus de 50% des asthmes chez l'adulte sont de nature allergique [4]. L'allergie devra alors être recherchée dans tous les cas d'asthme. L'éviction de l'allergène favorisant considérablement une amélioration des signes cliniques. A contrario, une exposition constante à l'allergène génère une inflammation bronchique continue à l'origine d'un passage à la chronicité de l'asthme.

Lors de la réaction allergique, la libération des médiateurs spasmogènes tels que l'histamine, les prostaglandines ou les leucotriènes, provoque une bronchoconstriction. De plus, l'inflammation créée est à l'origine d'une hyperréactivité bronchique, d'une hypersécrétion de mucus et d'un œdème bronchique [62]. L'ensemble des mécanismes aboutit à une réduction du calibre des bronches donc à une diminution du flux d'air principalement lors de l'expiration. Le passage de l'air dans les bronches devenant difficile, l'air entre dans les poumons mais en ressort difficilement. Le VEMS (Volume Expiratoire Maximum Seconde) et le DEP (Débit Expiratoire de Pointe) sont diminués.

L'asthme se traduit alors cliniquement par des crises paroxystiques de dyspnée sifflante à prédominance expiratoire plus ou moins accompagnée d'une toux. L'individu éprouve une sensation d'étouffement et ressent une gêne respiratoire avec une difficulté à respirer et un essoufflement. Dans le cas de l'allergie, les crises sont déclenchées lors de

chaque contact avec l'allergène en cause. Les allergènes les plus souvent en cause sont des pneumallergènes, des trophallergènes ou encore des médicaments.

1.5.4. La dermatite atopique

Appelée également eczéma atopique, les deux termes sont employés indifféremment. La dermatite atopique est une dermatose inflammatoire chronique et prurigineuse en continu. Elle survient chez les individus possédant un terrain atopique et évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission durant lesquelles la peau est très sèche au niveau des zones atteintes. Les lésions sont variées et localisées principalement sur le visage, les mains et les plis de flexion des membres, aux coudes et aux genoux [24]. Sont observées des plaques rouges aux contours irréguliers avec ou non des vésicules qui finissent par se rompre et suinter, les lésions de grattage, avant d'arriver au stade de croûtes. La chronicité suit les lésions. Elle est représentée par une sécheresse cutanée importante et des lésions lichénifiées par épaississement de la peau [80].

La dermatite atopique peut se manifester à tout âge bien qu'elle soit le plus souvent retrouvée chez le nourrisson et le jeune enfant. Elle se déclare généralement chez les enfants en bas âge, dès trois mois, et laisse place, en grandissant, à des symptômes respiratoires selon la marche atopique. Elle peut cependant persister ou bien n'apparaître qu'à l'adolescence ou même à l'âge adulte [62]. Les allergènes en cause sont variés. Les plus souvent rencontrés sont les trophallergènes dans le cadre d'une réaction allergique alimentaire mais de nombreux pneumallergènes peuvent en être responsables comme les pollens ou encore les acariens. Enfin, l'eczéma atopique peut être le résultat d'une hypersensibilité de contact de type IV.

1.5.5. L'urticaire

L'urticaire aiguë est un œdème dû à une inflammation des tissus cutanéo-muqueux. Elle est la conséquence directe de la dégranulation des mastocytes donc de la fixation de l'histamine sur les récepteurs H1 mais aussi de l'action des autres médiateurs libérés tels que les prostaglandines, les leucotriènes et les cytokines participant à un phénomène d'activation vasculaire avec vasodilatation et fuite de liquide dans la peau [16]. L'urticaire peut être aiguë (pendant vingt-quatre à quarante-huit heures) ou chronique si elle subsiste plus de six semaines.

L'atteinte peut être superficielle ou profonde. Les deux types de manifestations peuvent être présentes ou non en même temps chez l'individu lors de la réaction allergique. L'atteinte superficielle se traduit par l'apparition fugace de papules érythémateuses, très

prurigineuses et souvent migratoires, disparaissant sans laisser de cicatrice au bout de quelques heures [16]. Sur les parties distales, l'urticaire a un aspect différent car l'œdème est bien plus marqué. Les papules et l'œdème sont la conséquence de la fuite de liquide dans les tissus tandis que l'érythème fait suite à l'importante vasodilatation. L'atteinte profonde correspond à l'angio-œdème histaminique ou œdème de Quincke qui survient préférentiellement dans les zones où les tissus sous-cutané et sous-muqueux sont plus lâches. Ces zones sont les muqueuses ORL, les lèvres, les paupières, les paumes des mains, les plantes de pieds et les organes génitaux externes [81] [82]. Il apparaît alors une sensation de tension cutanée. L'atteinte laryngée est la plus dangereuse car elle est susceptible d'entraîner une dyspnée, un trouble de la déglutition conduisant à une suffocation.

1.5.6. L'anaphylaxie

L'anaphylaxie est une réaction grave, potentiellement mortelle et d'apparition très rapide. La réaction allergique n'est plus forcément localisée dans ce cas, elle peut atteindre plusieurs organes ou systèmes [78] [79] [80] [83] [84]. Le choc s'installe en quelques minutes après l'introduction de l'allergène dans l'organisme suite à une prise alimentaire, médicamenteuse ou à une piqûre d'insecte le plus souvent. Le latex est également responsable de nombreux chocs.

Elle est le résultat de la dégranulation massive et soudaine des mastocytes et basophiles conduisant à la libération des médiateurs préformés vasoactifs et néoformés. Il faut savoir que la dégranulation des cellules effectrices peut ne pas résulter d'une réaction allergique. Dans ce cas, elle est déclenchée par un mécanisme non immunologique comme des facteurs physiques tels que le chaud, le froid, ou certaines substances [83].

La libération de tous les médiateurs a pour effet d'induire une augmentation de la perméabilité capillaire ainsi qu'une vasodilatation diffuse à l'origine des signes cliniques retrouvés. Ceux-ci sont variables selon l'individu, l'allergène en cause, sa quantité et sa voie d'introduction. Les manifestations peuvent être digestives, dans de rares cas, avec des douleurs abdominales, une diarrhée ; cutanées, dans 30% des cas uniquement [83], sous forme d'érythème, d'urticaire voire d'angio-œdème ; respiratoires avec une toux, une sensation d'étouffement, une dyspnée asthmatiforme avec bronchospasme sévère et une hypersécrétion bronchique ; et surtout cardiovasculaires. La vasodilatation entraîne une diminution du retour veineux et du débit cardiaque à l'origine d'une chute tensionnelle, d'une hypoxie et d'une tachycardie. Les manifestations respiratoires et cardiovasculaires sont prédominantes et ce, surtout dans les formes sévères de choc anaphylactique. Des signes

neurologiques peuvent être également présents comme des céphalées, un état d'agitation voire même un malaise avec perte de connaissance [85]. Le tout est bien souvent accentué par la peur et l'angoisse que ressentent les sujets. En l'absence de traitement, les troubles cardiovasculaires entraînent un collapsus cardiovasculaire et une perte de conscience, le tout pouvant conduire jusqu'au décès.

Les réactions anaphylactiques sont séparées en quatre grades, selon leur gravité et les manifestations cliniques observées, dans la classification de Ring et Messmer [85].

- Grade 1 : réactions bénignes avec signes cutanéo-muqueux tels qu'un érythème ou de l'urticaire avec ou sans angio-œdème, sans atteinte viscérale.
- Grade 2 : atteinte multiviscérale modérée avec signes cutanéo-muqueux, tachycardie, hypotension, hyperréactivité bronchique, toux, dyspnée.
- Grade 3: aggravation du grade 2 en atteinte multiviscérale sévère avec troubles du rythme, troubles de la conscience, tachycardie ou bradycardie, état de choc, bronchospasme, œdème laryngé, vomissements, diarrhée.
- Grade 4 : arrêt cardiorespiratoire.

Elles représentent une urgence médicale. Face à un choc anaphylactique, l'éviction de l'allergène doit être immédiate dans la mesure du possible. Le sujet doit être placé en position allongée avec les jambes surélevées. Le traitement aura pour but de restaurer les fonctions vitales perturbées et d'éviter le collapsus et les séquelles dues à l'hypoxie. En cas de détresse respiratoire une oxygénothérapie est installée, et un agoniste β2 adrénergique type salbutamol est administré. Une voie veineuse est placée afin d'assurer un remplissage vasculaire. Enfin, de l'adrénaline sera injectée par voie intramusculaire ou intraveineuse. Elle contre l'action des médiateurs libérés en agissant sur les récepteurs β adrénergiques afin de diminuer le bronchospasme et α adrénergiques pour corriger la baisse de tension [83]. Une surveillance hospitalière sera ensuite assurée pendant vingt-quatre heures [84].

1.5.7. Le syndrome oral

Le syndrome oral survient dans le cadre des allergies croisées pollens-aliments suite à l'ingestion d'un fruit ou légume cru chez un individu sensibilisé à un pollen croisant. Les signes cliniques sont essentiellement concentrés au niveau de la sphère ORL. Les protéines en cause, le plus souvent les PR-10 et les profilines, sont instables à la chaleur et à la digestion face à l'activité des enzymes digestives. Elles sont donc dégradées rapidement d'où l'absence de réaction lors de l'ingestion des mêmes fruits et légumes cuits. Sont

généralement observés un prurit labial et pharyngé et un œdème des régions péribuccales soit au niveau des lèvres, du palais et de la gorge [30].

L'allergie engendre un lourd impact sur la santé publique. Le nombre de personnes atteintes ne cesse de croître. L'augmentation de la prévalence est liée à divers facteurs induits par l'urbanisation, l'industrialisation. Ceux-ci ne régresseront pas dans un avenir prévisible. Face à l'importance et à la diversité des manifestations cliniques occasionnées, les sujets constatent une diminution de leur qualité de vie. Le développement de la prise en charge de l'allergie doit, de ce fait, être une priorité. Ceci afin de permettre une détection, une prévention et un traitement des différents cas.

2. La prise en charge de l'allergie

La prise en charge de l'allergie n'est pas toujours évidente et peut faire appel à plusieurs intervenants, le médecin généraliste puis l'allergologue ou d'autres spécialistes selon la gravité des symptômes et la complexité des cas. Elle nécessite alors une bonne coordination entre tous les professionnels concernés. Elle se déroule toujours en deux temps. Tout d'abord l'apport de la preuve de la présence d'un phénomène allergique par le diagnostic. L'hypothèse allergique doit toujours être évoquée, les signes cliniques pouvant être parfois trompeurs. Puis, uniquement en fonction de l'étape précédente, la mise en place conjointe d'un traitement adapté et d'une éducation du patient à la gestion de son allergie, le tout permettant la réduction voire la suppression des symptômes avec amélioration de la qualité de vie des patients.

2.1. Diagnostic

Face aux diverses manifestations décrites précédemment, affirmer ou infirmer un mécanisme allergique est important. En effet, si la nature allergique des symptômes est confirmée, cela permettra la mise en place d'un traitement pharmacologique adapté et par conséquent plus efficace, voire d'une immunothérapie spécifique. De même, grâce à l'identification précise des allergènes responsables, leur éviction pourra être envisagée afin d'atténuer ou de supprimer la survenue des réactions. De plus, l'identification des allergènes permettra aussi de prédire et de prévenir d'éventuelles allergies croisées. Le tout participe à favoriser l'éducation thérapeutique du patient. Enfin, certains sujets présentent des polysensibilisations. Les tests diagnostiques vont alors permettre de déterminer la part de responsabilité de chaque allergène dans les manifestations cliniques ressenties. Dans certains cas, aucune manifestation clinique n'implique la réalisation d'un bilan allergologique poussé mais une hyperéosinophilie découverte fortuitement lors d'un bilan sanguin.

La démarche diagnostique a deux buts, déterminer l'origine allergique puis identifier le ou les allergènes en cause. Elle débutera toujours par un interrogatoire précis du médecin comprenant une anamnèse et un examen clinique. Ce n'est qu'ensuite que pourront être réalisés, uniquement par un spécialiste en allergologie des tests cutanés puis, en fonction des premiers résultats, d'éventuels dosages biologiques. Le diagnostic pourra enfin être confirmé par des tests de provocation. Les tests cutanés permettent de révéler la présence ou non d'IgE fixées sur les cellules effectrices cutanées comme les mastocytes. Les dosages sanguins, tests biologiques *in vitro*, montrent et quantifient les IgE circulantes spécifiques.

Les tests révèlent donc une sensibilisation à un ou plusieurs allergènes [86]. Un patient peut être sensibilisé à un allergène sans pour autant en être allergique et présenter des symptômes au contact de celui-ci. Un test positif démontre alors une allergie lorsque des symptômes sont déclarés chez le patient, une sensibilité en l'absence de manifestations cliniques, ou simplement un terrain atopique, l'allergie ne se déclarant que plus tard en grandissant. Les tests négatifs n'indiquent pas catégoriquement une absence de sensibilisation ou d'allergie, les tests ayant une sensibilité assez faible.

2.1.1. L'anamnèse et l'examen clinique

L'anamnèse a pour but de regrouper tous les éléments pouvant être en faveur d'un terrain atopique ou d'une allergie, d'avoir une idée de l'allergène ou des allergènes concernés afin d'orienter les examens complémentaires pour poser le diagnostic [62]. Le questionnement est poussé sur :

- le type, la durée, le délai d'apparition, la période d'apparition (caractère saisonnier ou perannuel), l'intensité et l'évolution (spontanée ou après traitement) des symptômes ;
- l'existence d'éventuels facteurs déclenchants (urticaire ou prurit après avoir caressé un animal ou consommé un certain aliment, rhinite après un séjour en campagne);
- l'existence, ou non, d'antécédents familiaux (parents, fratrie) ou personnels (allergie alimentaire dans l'enfance, ancienne pollinose);
- les spécificités du lieu d'habitation et de l'environnement de vie (ville/campagne, humidité, animaux de compagnie, présence de moquette, tapis, peintures récentes, plantes vertes);
- la prise de tout traitement médicamenteux ;
- l'activité professionnelle, les loisirs et les sports pratiqués par le patient ;
- une enquête alimentaire dans le cadre d'allergies alimentaires [86].

Cet interrogatoire est complété par un examen clinique. D'éventuels signes cliniques non spécifiques sont alors regardés comme les lésions cutanées (eczéma, urticaire). Une auscultation thoracique et la mesure du VEMS sont réalisées à la recherche d'un syndrome obstructif caractérisant un asthme. Enfin, un examen de la muqueuse nasale, de la gorge ou encore de la conjonctive sera effectué pour déceler toute inflammation.

Si des signes cliniques existent mais qu'un phénomène allergique n'est pas démontré, les patients devront être redirigés vers un spécialiste afin d'en trouver l'étiologie.

2.1.2. Les tests cutanés : prick test, intradermoréaction et patch test

Le prick test est une technique simple, rapide, à lecture immédiate, peu douloureuse, peu dangereuse et pouvant être pratiquée à tout âge dès la naissance. Il présente peu de risques d'apparition d'une réaction systémique et toutes les lésions disparaissent en quelques heures sans laisser de marque. Il est réalisé à l'aide d'extraits purifiés et standardisés d'allergènes commerciaux. Pour certains cas, les allergènes utilisés peuvent provenir d'un aliment ou d'un médicament suspecté, apporté directement par le patient luimême. L'allergologue effectuera dès lors des dilutions importantes et suffisantes pour ne pas engendrer d'effets indésirables majeurs.

Le test s'effectue sur une peau saine et propre, au niveau de la face antérieure de l'avant bras, en évitant les zones proches des plis des coudes, ou éventuellement sur le dos, chez un patient ne présentant pas d'infection. Dans le cas où le patient appliquerait des dermocorticoïdes sur la zone concernée ou s'il suit un traitement quotidien par un antihistaminique H1, ceux ci devront être arrêtés au moins quinze jours, pour les topiques, et cinq jours, pour les antihistaminiques H1, avant la date prévue pour la réalisation des tests. Le délai est réduit à vingt-quatre heures seulement pour la dexchlorphéniramine POLARAMINE®, et augmenté à quinze jours pour le kétotifène ZADITEN® [4]. De la même manière, un traitement sous β bloquant, induisant une possible résistance à l'action de l'adrénaline utilisée en cas de choc, doit être interrompu quarante-huit heures avant le test avec l'accord du cardiologue ou du médecin généraliste.

Les allergènes testés peuvent être variés si aucune piste n'a été déduite de l'interrogatoire ou ciblés si une allergie particulière est suspectée. Ceci est notamment le cas pour une allergie alimentaire, une pollinose, une allergie professionnelle, une allergie à un animal de compagnie ou à une piqûre d'insecte. L'anamnèse conditionnera les recherches. Couramment seront testés divers extraits d'allergènes de l'environnement responsables d'allergies perannuelles comme les acariens domestiques et de stockage, les moisissures, les animaux, les blattes, mais aussi les pollens d'arbres, de graminées fourragères et céréalières, et d'herbacées responsables d'allergies saisonnières en fonction du lieu d'habitation, et des trophallergènes. Les médicaments sont plus concernés par l'intradermoréaction.

Le déroulement du test. Des repères sont tout d'abord marqués au stylo sur la peau, tous séparés d'au minimum deux ou trois centimètres. Une goutte de solution glycérinée d'allergène est déposée au niveau de chaque repère, chacun recevant une solution différente. Sont aussi déposées une goutte d'un témoin positif, de l'histamine ou du phosphate codéine, produit auquel tout individu répond, afin de vérifier que la peau réagit bien, et une goutte d'un témoin négatif, le diluant des solutions d'allergènes, dans le but de vérifier l'absence de réaction au diluant des extraits allergéniques. L'épiderme est ensuite piqué à l'aide d'une lancette à travers la goutte contenant l'allergène. Une variante peut être réalisée à partir d'un allergène natif apporté par le patient, des aliments principalement, la technique du prick-by-prick. Il n'y a pas de goutte déposée sur la peau, cependant le produit est piqué par la lancette qui sera ensuite immédiatement piquée dans la peau au niveau d'un repère [87].

La lecture est réalisée au bout de quinze à vingt minutes. Elle est validée s'il est observé une réaction au niveau du témoin positif et une absence de réaction pour le témoin négatif. Un allergène est considéré positif lorsque la lésion cutanée provoquée, une induration, un œdème, un érythème, une papule, mesure plus de trois millimètres de diamètre ou que celle-ci présente une taille supérieure à la moitié de la réaction causée par le témoin positif [24] [60].

Si les résultats ne sont pas concluants, surtout chez les jeunes enfants et les personnes âgées, du fait que leur peau soit moins réactive car le tissu conjonctif est moins serré que chez l'adulte, les tests devront être effectués une nouvelle fois. Une autre technique pourra aussi être réalisée. Il s'agit du test par intradermoréaction.

L'intradermoréaction (IDR) consiste en l'injection intradermique, de 0,02 à 0,05mL, dans le dos de solutions reconstituées extemporanément à partir de lyophilisats ou poudres et de sérum physiologique [51] [87]. La quantité d'allergène est supérieure à celle impliquée dans les prick tests. La positivité du test est reconnue par l'apparition d'une papule d'environ trois à cinq millimètres de diamètre. L'IDR permet de tester des concentrations croissantes d'allergènes toutes les vingt minutes. Elle possède donc une meilleure sensibilité. Cependant, la gamme d'allergènes disponible est moins large, la technique est douloureuse et peut être à l'origine de réactions systémiques potentiellement graves.

Les tests cutanés positifs peuvent être suffisants pour poser le diagnostic sans qu'il y ait nécessité de pratiquer des bilans biologiques. Enfin, bien que la survenue de réactions

systémiques soit rare, les tests doivent être réalisés en milieu médicalisé, le médecin devant posséder tout le matériel nécessaire de réanimation.

Parmi les tests cutanés, un autre existe. Il s'agit du patch test ou test épicutané, à lecture retardée. Il décèle les hypersensibilités retardées de contact, allergies non IgE dépendantes. Des timbres adhésifs contenant l'allergène sont posés sur une peau saine, le plus souvent dans le haut du dos. Le patch ne devra, ni être déplacé ni être mouillé. La lecture des résultats se fait quarante-huit heures après la pose, trente minutes après le retrait du patch. Une seconde lecture peut être réalisée quatre-vingt-seize heures après la pose. Le test sera positif si un eczéma s'est développé au niveau de la zone de pose du patch. L'application éventuelle de dermocorticoïdes doit être suspendue une semaine, au moins, avant la pose des patchs. La prise d'antihistaminiques ne modifie pas le test, ils peuvent donc être poursuivis [24].

2.1.3. Dosage des IgE spécifiques

Le dosage des IgE spécifiques est prescrit pour confirmer les tests cutanés en cas de doute, lorsque ceux-ci ne sont pas concluants ou en contradiction avec l'allergène suspecté lors de l'interrogatoire. Il n'est pas réalisé en première intention car il est plus coûteux et nécessite un échantillon de sang, sauf si les tests cutanés sont impossibles quand le patient présente d'importantes manifestations cutanées par exemple. Suite à une réaction anaphylactique, celle-ci ayant tendance à mobiliser les IgE au niveau tissulaire, le taux d'IgE circulantes est souvent faible. Le dosage devra être réalisé après un délai de plusieurs semaines, le temps nécessaire pour que le taux d'IgE dans le sérum soit de nouveau représentatif [14]. Des avantages sont tout de même à indiquer. Le patient ne nécessite pas d'être à jeun pour la réalisation du test et peut continuer son traitement antihistaminique. Enfin le test expose le patient à aucun risque.

Il ne doit pas être confondu avec le dosage des IgE totales qui mesure dans le sang la quantité globale d'IgE et non la quantité d'une IgE spécifique. Les anticorps utilisés se fixent sur la chaîne lourde $\mathcal E$ commune à toutes les IgE. Il ne sera donc pas recommandé pour affirmer le diagnostic d'une allergie en particulier. Une augmentation des IgE totales n'étant pas automatiquement observée dans une réaction allergique, le test n'est pas spécifique d'une allergie. Il sera plutôt indiqué pour dépister une infection parasitaire ou virale, les IgE totales pouvant augmenter lors de parasitoses ou d'infection par le virus respiratoire syncytial (VRS) [14]. La recherche d'une hyperéosinophilie est un autre test général, mais

aussi non spécifique d'une allergie et peu sensible, l'hyperéosinophilie pouvant être masquée par la prise de corticoïdes par exemple.

Les tests de dosage des IgE spécifiques sont des tests sériques. Après prélèvement d'un échantillon de sang, le sérum de l'individu est mis en contact avec un ou plusieurs allergènes. La fixation d'éventuelles IgE sur un allergène est alors révélée par l'ajout d'un anticorps anti-lqE. Ceci met en évidence le phénomène d'lqE-réactivité soit la capacité de liaison des IgE du patient avec un allergène. Aujourd'hui les tests, utilisant des techniques toutes différentes de radioimmunologie, immunoenzymologie, western blot ou encore fluorimétrie, sont regroupés sous le terme RAST (Radio Allergo Sorbent Test). RAST est en réalité la dénomination de la technique de référence, publiée en 1967 [37] mais moins utilisée à l'heure actuelle, dont la plupart des méthodes modernes dérivent. Les procédés diffèrent sur la nature du support, les allergènes, le mode de couplage et la méthode de révélation utilisés ou encore sur l'ordre des étapes analytiques. Ils peuvent faire appel à un seul ou plusieurs allergènes. Ceux-ci sont alors mélangés ou séparés dans un même réactif ou support. Les mélanges d'allergènes sont indiqués dans la réalisation de tests groupés de dépistage et d'orientation permettant de mettre en évidence ou non un terrain atopique ou une allergie sans identifier l'allergène responsable. Les tests multiples d'identification permettent, quant à eux, la recherche d'IgE spécifiques à chacun des allergènes testés [51] [88].

Les allergènes sont soit natifs, soit recombinants. Les natifs sont extraits de sources allergéniques purifiées. Leur mode d'obtention à partir de la source allergisante pure, naturelle, ainsi que la présence de molécules non allergisantes associées peuvent être à l'origine d'une perte ou modification d'activité. De même, ils posent des problèmes de standardisation car le contenu en allergènes est susceptible de varier d'une source à l'autre [37]. Les recombinants sont obtenus après introduction de séquences d'acides aminés clonés, codant pour la protéine souhaitée dans un micro-organisme incapable de modification post-traductionnelle par glycosylation ou phosphorylation, tel qu'une bactérie. Ceci représente une limite à l'utilisation des allergènes recombinants. L'absence de modifications post-traductionnelles peut induire des lacunes sur la protéine recombinante ne lui permettant pas d'être reconnue par les IgE ou des modifications dans la structure tridimensionnelle par rapport à l'allergène d'origine pouvant aboutir à la suppression de certains épitopes. Ils présentent, malgré tout, l'avantage d'être produits en grande quantité et de façon très reproductible [37].

La précision des tests est en augmentation. Auparavant, des extraits allergéniques étaient utilisés. Ils permettaient l'identification de la source allergénique responsable. Aujourd'hui, les tests emploient de plus en plus des allergènes moléculaires afin de définir la molécule précise mise en cause diminuant, ainsi, les cas d'erreurs impliquant les panallergènes. Ils sont employés seuls dans les tests unitaires ou sous forme de microarrays ou puces allergéniques. Celles-ci permettent la réalisation d'un test multiple afin d'éviter l'utilisation de plusieurs tests unitaires pour un même patient diminuant ainsi le coût et le temps des analyses. La micropuce ISAC® (Immuno Solid-phase Allergen Chip) développée par les laboratoires Phadia, permet de tester plus d'une centaine d'allergènes moléculaires à la fois, fixés sur un même support, à partir d'un faible volume de sérum. 30µL de sérum sont nécessaires pour l'ensemble de la micropuce contre 40µL pour chaque allergène pour un test unitaire [89].

Les résultats peuvent être qualitatifs, lors de tests de dépistage, et n'indiquer seulement la présence ou l'absence d'IgE spécifiques face à un mélange d'allergènes respiratoires ou alimentaires le plus souvent, sans précision sur l'identité des allergènes responsables. Mais ils peuvent être, aussi, quantitatifs lors des tests d'identification vis-à-vis d'un ou plusieurs allergènes ciblés. Les tests unitaires seront prescrits pour quantifier les IgE spécifiques d'un unique allergène comme le latex, ou bien pour quantifier les IgE spécifiques de plusieurs allergènes, maximum cinq à la fois, appartenant à une même catégorie (pneumallergènes, aliments, venins ou encore médicaments). Les tests multiples et les puces allergéniques permettent, pour leur part, l'identification d'un plus grand nombre d'allergènes notamment lorsque l'interrogatoire ou les signes cliniques ne débouchent sur aucune piste [24]. Les résultats sont alors numériques. Ils sont exprimés en unités arbitraires habituellement en kU/L. En effet, contrairement au dosage des IgE totales, il n'existe pas de standard international pour le dosage des IgE spécifiques. Ceci rend impossible la comparaison entre les résultats des différents allergènes testés et entre les résultats pour un même allergène provenant de différents laboratoires fournisseurs [88]. Les résultats obtenus à l'aide d'une micropuce ISAC® sont eux semi-quantitatifs en raison de l'utilisation d'une faible quantité d'allergènes [89].

L'identification des IgE n'est pas toujours formelle, le test pouvant être positif pour un allergène par la fixation d'IgE produites pour un autre allergène croisant. Ceci implique le même mécanisme que dans les allergies croisées bien que ce genre de difficulté se raréfie avec l'utilisation d'allergènes recombinants [88]. La conclusion du diagnostic peut, de la

même manière, être incorrecte et n'indiquer aucune allergie uniquement parce que l'allergène responsable n'a pas été testé. En outre, en fonction de la variabilité interindividuelle, de l'âge et des signes cliniques présentés par le sujet, les taux d'IgE spécifiques peuvent être différents [24]. Les résultats seront donc toujours à corréler avec les résultats des tests cutanés, l'interrogatoire et la symptomatologie. Enfin, la qualité des allergènes utilisés et tous les facteurs intervenant dans la technique employée sont capables de fausser les résultats, jouant un rôle dans la sensibilité et la spécificité du test [14] [24].

D'autres tests *in vitro* existent. Le test d'activation des basophiles est par exemple de plus en plus utilisé surtout dans le cadre des allergies alimentaires et médicamenteuses. Il s'agit d'un test permettant de reproduire *in vitro* la réaction allergique. Le sang du patient est mis en contact avec l'allergène suspecté. Lorsque le sujet y est sensibilisé, sont observées une activation des basophiles, dont les changements phénotypiques sont mis en évidence par cytométrie en flux, ainsi que la dégranulation de ceux-ci avec libération de médiateurs inflammatoires [90]. Les médiateurs libérés peuvent également être étudiés par le test de dégranulation des basophiles, le test d'histamino-libération, le test de libération des leucotriènes ou encore les dosages sériques de médiateurs tels que l'histamine ou la tryptase [14].

2.1.4. Les tests de provocation

Les tests de provocation apportent la preuve formelle d'un lien direct entre un allergène et les signes cliniques observés principalement dans le cadre d'allergies alimentaires, médicamenteuses ou respiratoires. Ils démontrent ainsi le développement de la réaction allergique chez un sujet sensibilisé. Ils permettent également de déterminer un seuil de réactivité chez le patient [24].

Ils ne sont jamais pratiqués en première intention. En effet, ils consistent en l'administration directe de l'allergène au niveau de la muqueuse digestive, nasale, conjonctivale ou sur la lèvre. Ce procédé expose l'individu à un fort risque de réaction anaphylactique. Diverses précautions doivent alors êtres installées et respectées afin d'éviter au maximum, et de prendre en charge le plus rapidement possible, d'hypothétiques réactions graves. Le patient devra présenter un VEMS de base suffisant, donc supérieur à 80% des valeurs théoriques, surtout lors de tests de provocation bronchique. L'absence de contre-indications est vérifiée : prise de β bloquants, antécédent de réaction allergique grave, insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique, atteinte respiratoire, asthme non contrôlé, âge

inférieur à six mois. Les tests ne seront réalisés qu'après obtention d'un consentement écrit du patient prévenu des risques encourus, dans une structure hospitalière en présence de personnels entraînés permettant une surveillance médicale importante pendant et après le test et possédant les moyens de réanimation nécessaires en cas de survenue de choc anaphylactique [24] [51] [91].

Les allergènes, un seul à la fois par séance, sont exposés au patient à des doses croissantes ceci permettant, en plus de confirmer ou infirmer le diagnostic d'allergie, de déterminer un seuil de réactivité. L'intervalle entre deux doses diffère selon les tests. Après chaque exposition et avant chaque augmentation de dose, un examen clinique est effectué. Concernant les différents tests, en fonction des symptômes observés, un score est attribué ou un stade est défini. Ceci permet de déclarer le test positif ou négatif. Le test est arrêté dès lors qu'il se révèle positif ou, lorsqu'il est négatif mais que les doses maximales ou limites d'exposition ont été administrées.

Le test de provocation oral ou TPO consiste en l'administration de doses croissantes d'allergène jusqu'aux doses habituellement consommées afin d'authentifier une allergie alimentaire, et ce après une durée suffisante d'éviction de l'aliment suspecté. Le TPO de type « réintroduction » est réalisé après 6 mois d'éviction. Il permet de contrôler si l'état de tolérance est atteint [60]. Les manifestations cliniques induites sont une dermatite atopique, une urticaire, un asthme mais aussi de possibles chocs anaphylactiques. Le TPO peut être ouvert, en simple insu ou en double insu contre placebo [91]. Lors d'un test ouvert, le médecin et le patient connaissent l'allergène administré. Les tests en simple ou double insu sont des tests à l'aveugle. Lors du simple insu seul le médecin est au courant du produit testé. Lors du double aveugle ni le médecin ni le patient ne savent.

L'allergène alimentaire peut aussi faire l'objet d'un test de provocation labial afin de minimiser le risque de survenue de réactions systémiques, plus grand avec le TPO. L'allergène est alors déposé au niveau de l'angle externe de la lèvre inférieure [24] sans entrer en contact avec la gencive.

Le test de provocation bronchique ou TPB est indiqué en cas d'asthme allergique et plus couramment dans le cadre d'allergies professionnelles afin de mettre en évidence l'hyperréactivité bronchique. L'allergène est administré, par paliers, par nébulisation ou, lorsque ceci n'est pas possible, l'exposition à l'allergène peut être réalisée en cabine en conditions réelles. Le VEMS est contrôlé entre chaque augmentation de dose. Le test sera positif si une chute de 20% du VEMS est observée. Pour déceler une hyperréactivité

bronchique non spécifique, en dehors du domaine de l'allergie, les tests peuvent être réalisés avec un agent irritant, la métacholine ou plus rarement l'histamine [92].

Lors de cas de rhinite allergique ou de rhinoconjonctivite allergique, les tests de provocation nasal ou TPN, et conjonctival ou TPC, moins agressifs, sont indiqués. L'allergène est présenté dans une narine via un spray ou des gouttes nasales pour le TPN. Les signes cliniques recherchés pour déterminer la positivité du test sont une obstruction nasale, une rhinorhée, des éternuements ou encore un prurit nasal. Pour le TPC, l'allergène est administré sous forme de gouttes au niveau la conjonctive d'un œil, le deuxième recevant du sérum physiologique. Suite à l'instillation oculaire, est surveillée l'apparition d'une rougeur, d'un prurit, d'un larmoiement et d'un chémosis [24] [51].

Les tests concernant les médicaments mettent en jeu une voie systémique : la voie orale, sous-cutanée, intraveineuse ou intramusculaire [92]. Des signes d'urticaire, d'angio-cedème, d'obstruction bronchique ou même une chute tensionnelle ou une tachycardie sont à déceler au plus vite et à surveiller de très près. Ces tests étant responsables d'un plus grand nombre de réactions graves.

Afin de ne pas fausser les résultats, le patient ne doit faire l'objet d'aucun traitement local ou systémique, susceptible de modifier une réaction allergique, comme les antihistaminiques, les corticoïdes ou les bronchodilatateurs en cas d'asthme. Il ne doit présenter aucun signe clinique avant le test [51]. Enfin, l'absence d'épisode infectieux récent devra aussi être vérifiée [91].

2.2. Traitement

Le traitement de l'allergie repose sur la combinaison de plusieurs procédés. Les traitements pharmacologiques disponibles sont capables uniquement d'agir sur les conséquences induites par le déclenchement d'une réaction allergique. Ils sont symptomatiques et doivent être utilisés tout le temps que le patient présente des manifestations cliniques, soit pendant toute la durée d'exposition à l'allergène. Ils restent, cependant, parfois insuffisants pour contrôler l'ensemble des symptômes et n'ont aucun effet sur la progression de la maladie. Leur mise en place devra être précédée par des mesures d'éviction de l'allergène responsable, celles-ci pouvant s'avérer suffisantes. En effet, l'absence de contact avec l'allergène empêche le développement d'une réaction allergique.

2.2.1. Eviction des allergènes

L'éviction des allergènes constitue une étape essentielle de la prise en charge de l'allergie après leur identification lors du diagnostic. Elle peut suffire à elle-même pour induire une disparition des symptômes. Si pour certains allergènes sa réalisation est simple et totale, pour d'autres, dont la majorité des pneumallergènes, elle s'avère difficile, incomplète et demande une certaine éducation des patients. Quelques gestes quotidiens peuvent permettre une diminution de l'exposition aux allergènes en cause. Ils doivent être appliqués au domicile des patients mais aussi dans les lieux habituellement fréquentés.

Concernant les allergies alimentaires et médicamenteuses, la consommation de l'aliment ou du médicament incriminé et identifié doit être interrompue et bannie définitivement. Pour l'alimentation, cela engendre la mise en place d'un régime d'éviction strict. Le patient devra, de surcroît, apprendre à interpréter les étiquettes de tout produit issu de l'industrie agroalimentaire afin de déceler la présence d'éventuelles traces entraînant un risque d'exposition accidentelle. Les médicaments devront, quant à eux, être signalés à tout prescripteur et pharmacien dans le but d'épargner une prescription et une délivrance futures.

La chaleur et l'humidité sont les deux principaux facteurs intervenant dans le développement des acariens. Pour réduire leur présence dans la poussière de maison, il est fondamental d'aérer quotidiennement les pièces, de maintenir une température inférieure à 19-20°C ainsi qu'une humidité relative inférieure à 50%. Il est essentiel d'agir également au niveau des réservoirs, en entretenant toutes les semaines la literie (matelas, couettes, couvertures, oreillers), les canapés et fauteuils, la moquette voire de mettre en place des housses anti-acariens. Enfin, lors du ménage, la poussière sera préférentiellement effectuée à l'aide d'un chiffon humide afin d'éviter la mise en suspension des particules dans l'air. Pour la même raison, l'utilisation de filtres HEPA (Haute Efficacité pour les Particules Aériennes) dans les aspirateurs ou purificateurs d'air est recommandée.

Pour éviter le développement de moisissures, les pièces humides doivent être bien ventilées et nettoyées régulièrement. L'eau de Javel permet leur éradication. De même, la présence de plantes vertes ou d'aliments mal conservés est à proscrire.

Les animaux de compagnie doivent être lavés régulièrement ou soumis à divers traitements spécifiques afin de diminuer la quantité d'allergènes présents sur la peau et le pelage. Il est conseillé de les laisser dehors ou, au moins, d'éviter qu'ils n'aient accès à la

chambre à coucher. La mesure la plus efficace, aussi la plus radicale, consiste en la séparation avec l'animal en cause. La durée d'éviction nécessaire pour l'élimination de tous les allergènes est parfois longue. Elle est, par exemple, de six mois pour les allergènes du chat. Les patients y sont réticents et ne croient pas toujours en l'efficacité de la méthode. Pour cela, il leur est proposé d'effectuer une éviction temporaire. Ils observeront une nette amélioration des symptômes en l'absence de l'animal puis une récidive dès son retour. Le contact direct avec l'animal est alors à écarter le plus possible. Le contact indirect l'est aussi. Celui-ci pouvant avoir lieu par l'intermédiaire de vêtements ou autres textiles ayant été en contact avec l'animal.

L'exposition aux pollens s'avère compliquée à contrôler. Pour la diminuer, il est conseillé aux personnes sensibles d'éviter de sortir en période de fortes concentrations de pollens, de garder les fenêtres fermées tout en aérant l'habitation préférentiellement le matin, de porter des lunettes pour éviter l'atteinte oculaire voire des masques de protection, ou encore de ne pas faire sécher le linge dehors. Après exposition, les allergènes fixés peuvent être éliminés en prenant une douche, shampoing compris, et en lavant les vêtements. Dans ce cas, le sujet a été en contact avec les allergènes mais la durée d'exposition est nettement diminuée.

2.2.2. Traitements pharmacologiques

Lors de pathologies allergiques, les traitements médicamenteux prescrits sont des traitements symptomatiques. Ils ne vont pas agir sur la cause même de la réaction et n'influent donc pas sur l'évolution de la maladie. Ils sont utilisés pour contrer l'effet des médiateurs libérés, responsables de l'inflammation et donc des manifestations cliniques, améliorant ainsi la qualité de vie des patients. Leur action n'est pas durable, les troubles reprennent à l'arrêt du traitement si le sujet est toujours exposé à l'allergène. Ils sont administrés par voie générale ou locale et concernent plusieurs classes pharmacologiques particulières que sont les antihistaminiques H1, les corticoïdes, les cromones et les antileucotriènes. L'adrénaline sera indiquée dans le traitement d'urgence du choc anaphylactique.

2.2.2.1. Les antihistaminiques H1

L'histamine est un médiateur qui possède quatre types de récepteurs membranaires spécifiques H1, H2, H3 et H4, tous couplés à une protéine G. Les récepteurs H2 sont principalement présents au niveau gastrique. Leur activation est à l'origine d'une

hypersécrétion gastrique d'acide chlorhydrique. Les molécules antihistaminiques H2 agissent comme des antiulcéreux. Les récepteurs H3 sont retrouvés au niveau pré-synaptique et interviennent dans la régulation du cycle veille-sommeil en modulant la libération neuronale et la synthèse d'histamine et de nombreux autres neurotransmetteurs [93]. Les récepteurs H4, de découverte plus récente, sont exprimés par les cellules hématopoïétiques. Ils seraient impliqués dans des phénomènes anti-inflammatoires mais aussi pro-inflammatoires par une activité de chimiotactisme [94]. Les effets observés lors d'une réaction allergique sont essentiellement dus à la stimulation des récepteurs H1 après libération de l'histamine lors de la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles donc de la phase précoce.

Les antihistaminiques H1 sont des antagonistes compétitifs des récepteurs H1. Leur analogie de structure avec l'histamine, par la présence d'un groupement éthylamine -C-C-N-dans toutes les molécules, leur permet de se fixer de manière réversible sur les récepteurs H1 [95]. Ils vont alors inhiber les effets qu'induit l'histamine par le biais de ses récepteurs H1 telq qu'une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité capillaire ou encore une bronchoconstriction. Ils ne s'opposent pas à sa libération ni au déroulement de la réaction allergique. De plus, leur fixation sur les récepteurs H1, et non la diminution des effets de l'histamine, induit une réduction de l'activité intrinsèque des récepteurs. Les antihistaminiques H1 sont alors qualifiés d'agonistes inverses. En effet, ils stabilisent la forme inactive du récepteur H1, l'histamine se fixant sur la forme active [94] [96] [97]. Ils agissent rapidement et ne font l'objet d'aucune diminution d'efficacité lors d'utilisation au long court [97].

Ils seront indiqués dans le traitement des affections légères : traitement symptomatique des rhinites allergiques et des dermatoses allergiques, traitement symptomatique adjuvant des dermatoses prurigineuses, ainsi que dans le traitement préventif des réactions secondaires liées à un traitement de désensibilisation spécifique [95]. Ils permettent une diminution des démangeaisons, de la rhinorrhée, des larmoiements [97]. Leur action est, toutefois, moins prononcée sur les éternuements et l'obstruction nasale et bronchique [96]. Ils sont inefficaces dans les réactions sévères ou lors d'une crise d'asthme, d'autres médiateurs que l'histamine étant également impliqués. Ils peuvent, cependant, être prescrits en prévention de l'asthme lorsque les autres thérapeutiques ne sont pas suffisantes.

D'un point de vue pharmacologique, les antihistaminiques H1 peuvent être classés en deux groupes. Les antihistaminiques anticholinergiques ou de première génération, et les antihistaminiques non anticholinergiques, de deuxième ou nouvelle génération.

Les molécules de première génération sont peu spécifiques des récepteurs H1 et agissent également au niveau des récepteurs muscariniques d'où leur action anticholinergique [97] [98] à l'origine de nombreux effets secondaires, limitant considérablement l'utilisation chez certaines personnes. Les effets anticholinergiques sont une sécheresse buccale, une constipation, une tachycardie, une hypotension orthostatique, des vertiges, des sueurs et bouffées de chaleur, des troubles de l'accommodation, une rétention urinaire ou encore un risque ou une aggravation de glaucome aigu par fermeture de l'angle ou GAFA. Ces molécules passent facilement la barrière méningée et possèdent alors, en plus, une action sédative très marquée susceptible de provoguer une somnolence diurne et une altération de la vigilance, d'où une prise vespérale recommandée. Elles peuvent être administrées par voie orale mais aussi parentérale, intramusculaire ou intraveineuse lente. Parmi les antihistaminiques de première génération sont retrouvés l'alimémazine THERALENE®, la méquitazine PRIMALAN®, la PHENERGAN®, la dexchlorphéniramine POLARAMINE®, l'hydroxyzine ATARAX® et le kétotifène ZADITEN®. Leur association sera déconseillée avec d'autres dépresseurs du système nerveux central et les anticholinergiques. L'utilisation est contre-indiquée en cas de GAFA ou de rétention urinaire par troubles urétro-prostatiques.

Les antihistaminiques de deuxième génération sont spécifiques des récepteurs H1, d'où l'absence d'effet anticholinergique. Ils seront préférentiellement utilisés dans le traitement de l'allergie, au long cours et par voie orale, possédant un autre avantage, celui d'être moins sédatifs. En effet, ils sont moins liposolubles et passent alors moins facilement la barrière hémato-encéphalique [95]. De plus, ils possèdent une durée d'action supérieure, d'environ vingt-quatre heures, permettant une seule prise quotidienne contre en moyenne deux à quatre, ou plus, pour la première génération. Ils présentent, cependant, un risque important d'augmentation de l'intervalle QT et de torsade de pointe. Leur utilisation sera alors contre-indiquée chez les personnes présentant un allongement du QT congénital ou acquis. Les principales molécules de nouvelle génération sont la cétirizine VIRLIX®, ZYRTEC®, la féxofénadine TELFAST®, la desloratadine AERIUS®, l'ébastine KESTIN®, la lévocétirizine XYZALL®, la loratadine CLARITYNE®, la bilastine BILASKA®, INORIAL®, la mizolastine MIZOLLEN® et la rupatadine WYSTAMM®.

Les antihistaminiques H1 peuvent également être utilisés par voie locale, dans les prurits, les rhinites et conjonctivites allergiques sous forme de :

• topiques contre les prurits, comme la prométhazine dans la spécialité PHENERGAN® crème, le diphénhydrinate dans la spécialité BUTIX® ;

- collyres comme la lévocabastine dans le LEVOPHTA®, le kétotifène dans le ZALERG® et le MONOKETO® ou l'olapatadine dans l'OPATANOL®;
- sprays pour pulvérisation nasale comme l'azélastine dans la spécialité ALLERGODIL®.

Leur durée d'action est encore plus rapide mais aussi plus courte nécessitant plusieurs administrations quotidiennes [96].

La doxylamine, antihistaminique de deuxième génération possède, du fait de sa forte propriété sédative, une indication dans l'insomnie occasionnelle de l'adulte avec la spécialité DONORMYL®. Enfin, certains antihistaminiques H1 anticholinergiques peuvent avoir d'autres indications hors du domaine de l'allergie, en tant qu'antitussifs comme l'alimémazine dans THERALENE®, sédatifs ou anxiolytiques comme l'hydroxyzine dans ATARAX®, antivertigineux et antinaupathiques comme le diménhydrinate dans les spécialités NAUSICALM® et NAUTAMINE®, ou encore dans la prémédication à l'anesthésie générale comme l'alimémazine et l'hydroxyzine.

2.2.2.2. Les corticoïdes

Les glucocorticoïdes sont des anti-inflammatoires stéroïdiens. Ils dérivent tous des deux corticoïdes naturels, que sont la cortisone et l'hydrocortisone, synthétisés par les glandes surrénales à partir du cholestérol. Outre leur indication dans le traitement substitutif de l'insuffisance surrénalienne, ils sont employés comme anti-inflammatoires puissants, anti-allergiques et immunosupresseurs. Ces propriétés sont dues à l'inhibition de certaines fonctions cellulaires comme la synthèse des cytokines et autres médiateurs permettant de diminuer le recrutement et l'activation des diverses cellules impliquées dans la réaction inflammatoire [99]. Comme l'ensemble des hormones stéroïdiennes, les corticoïdes possèdent un mécanisme d'action au niveau cellulaire.

2.2.2.1. Mécanisme d'action

Au niveau cytoplasmique se trouve l'isoforme α du récepteur aux glucocorticoïdes (GR). Le récepteur GR appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires aux stéroïdes. Il est organisé en trois zones : la partie N-terminale qui est le domaine de régulation transcriptionnelle, la région centrale qui est le domaine de liaison à l'ADN ou DBD, et la partie C-terminale qui est le domaine de liaison au ligand ou HBD. Dans le cytoplasme, GR est libre et inactif, formant un complexe multiprotéique avec plusieurs protéines

chaperonnes. Le DBD est alors masqué. Les glucocorticoïdes sont des hormones lipidiques qui pénètrent à travers les membranes cellulaires par diffusion passive pour aller se fixer sur le GR. Le complexe ainsi formé migre dans le noyau cellulaire. La fixation du corticoïde entraîne la dissociation du complexe multiprotéique donc des protéines chaperonnes, et une hyperphosphorylation de la partie N-terminale. Le tout engendre une modification de conformation du récepteur qui devient actif ce qui favorise sa fixation à l'ADN et la dimérisation avec un deuxième GR. Le GR devient alors un facteur de transcription actif permettant la régulation de l'expression de certains gènes [99] [100].

S'il se fixe sur un élément de réponse aux glucocorticoïdes GRE, il va induire la transactivation de gènes cibles amenant à la synthèse de protéines anti-inflammatoires telles que l'annexine A1 ou lipocortine 1, inhibitrice de la PLA2 donc de la synthèse d'éicosanoïdes à partir de l'acide arachidonique, l'IL-10 qui régule négativement la transcription des gènes codants pour les cytokines inflammatoires, l'Ik-B qui se fixe sur le récepteur NFk-B et inhibe la synthèse de protéines pro-inflammatoires, ou encore un antagoniste du récepteur de l'IL-1.

S'il se fixe sur un élément de réponse négative aux glucocorticoïdes nGRE, il permet la transrepression de gènes cibles soit l'inhibition de synthèse de protéines pro-inflammatoires comme la COX-2 d'où une inhibition de synthèse des prostaglandines, l'IL-1, le TNFα ou encore l'IL-6.

Les glucocorticoïdes vont ainsi agir sur toutes les phases de l'inflammation, précoce et tardive, et en contrôler tous les stades comme la vasodilatation, l'œdème. Cependant, ce mécanisme d'action génomique est assez long. Leur effet est alors retardé avec un délai d'action de quelques heures, pouvant aller jusqu'à un jour. Un mécanisme d'action non génomique existe, plus rapide, toutefois moins connu et moins documenté [100].

Le mécanisme d'action génomique va permettre, également, d'agir sur la transcription de gènes impliqués dans les processus métaboliques. Ceci est à l'origine de nombreux effets indésirables. Les corticoïdes sont, en effet, susceptibles de révéler ou d'aggraver un diabète, d'augmenter le risque infectieux, de provoquer un ulcère gastrique, une rétention hydrosodée accompagnée d'une déplétion potassique, d'induire un retard de croissance, une ostéoporose, des troubles musculaires, des troubles de l'humeur, une dépression, une anxiété, un glaucome, une cataracte, des troubles cutanés, une prise de poids voire même une insuffisance surrénalienne lors d'une utilisation au long cours [101]. Pour les minimiser, les traitements devront être de courte durée et à la dose minimale efficace (DME), l'effet

thérapeutique restant le même [99]. De plus, de part leur activité immunosuppressive, les corticoïdes sont contre-indiqués en présence d'un état infectieux non contrôlé.

L'effet anti-allergique est obtenu en inhibant la transduction du signal déclenché lors de la fixation d'une IgE sur un RFcɛl, inhibant ainsi la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Les glucocorticoïdes vont empêcher la formation du DAG et de l'IP3, phénomènes engendrant la formation de microtubules nécessaires à la migration des granulations intracellulaires vers la membrane plasmique des mastocytes et polynucléaires basophiles [102].

Dans les manifestations allergiques, les corticoïdes sont essentiellement utilisés par le biais de traitement locaux. Ceux-ci sont d'ailleurs plus efficaces que les autres traitements locaux disponibles dont les antihistaminiques. Les molécules sont très lipophiles et possèdent une grande affinité pour le GRa. Elles seront alors retenues au niveau des tissus cibles et la biodisponibilité systémique sera faible réduisant le risque d'apparition d'effets indésirables. Une concentration de médicament importante peut ainsi être atteinte sans que le passage systémique le soit.

Ils sont principalement employés, sous différentes formes, lors de manifestations cutanées, de rhinites ou rhinoconjonctivites allergiques, mais surtout dans le traitement de l'asthme, associés à d'autres thérapeutiques.

2.2.2.2. Les corticoïdes inhalés

Les corticoïdes inhalés constituent le traitement anti-inflammatoire de choix dans l'asthme persistant léger à sévère. Ils ne sont pas administrés comme traitement de crise mais comme traitement continu de fond. La voie inhalée permet une action directe au niveau bronchique, plus rapide, en évitant au maximum un passage systémique.

Ils permettent, après quelques jours d'utilisation, une réduction des symptômes, une amélioration de la qualité de vie des patients et une amélioration de la fonction respiratoire avec diminution de l'hyperréactivité bronchique, de l'inflammation, de l'œdème, de l'hypersécrétion et de la fréquence des crises [26]. Le recours à des thérapeutiques indiquées dans le traitement de la crise dont les principaux représentants sont les $\beta 2$ mimétiques d'action rapide avec le salbutamol ou la terbutaline, s'en voit diminué.

Une monothérapie est observée dans le traitement de l'asthme persistant léger. Dans l'asthme persistant modéré à sévère, lorsque que le traitement par corticoïdes inhalés n'est pas suffisant, l'augmentation des doses n'est pas recommandée. Il sera préférable d'adjoindre une thérapeutique supplémentaire, un β2 mimétique d'action prolongée comme le salmétérol ou le formotérol dont l'action bronchodilatatrice complétera l'effet anti-inflammatoire, un cromone ou un antileucotriène. En cas d'asthme sévère non contrôlé, les corticoïdes per os pourront être envisagés à une posologie la plus faible possible jusqu'à ce que l'amélioration clinique permette leur interruption. Leur utilisation prend toujours en compte le rapport bénéfices/risques, celui-ci étant, dans les conditions normales, plus favorable pour la voie inhalée par comparaison à la voie orale ou à l'absence de traitement.

Les molécules utilisées sont le budésonide, la béclométasone et la fluticasone. Elles sont présentes seules dans des spécialités ou en association fixe avec des β2 mimétiques d'action prolongée.

Leur utilisation peut s'accompagner d'effets indésirables locaux tels qu'une irritation accompagnée d'une raucité de la voix, d'une toux et d'une gêne pharyngée. Elle peut être également à l'origine de l'apparition d'une candidose oro-pharyngée due au pouvoir immunosuppresseur des corticoïdes. Afin de les éviter, il est conseillé aux patients de se rincer correctement la bouche après chaque utilisation.

2.2.2.3. Les dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes sont utilisés en allergologie dans les cas de dermatites atopiques, d'urticaires chroniques ou encore sur les piqûres d'insectes et contre les eczémas de contact. Ils font l'objet d'une classification en quatre niveaux, fonction de leur activité, de leur puissance. Elle peut varier d'un pays à l'autre. Elle est basée sur le test de vasoconstriction de McKensie et sur les résultats d'essais cliniques [103] [104] :

- I très fort, II fort, III modéré et IV faible pour la classification européenne (annexe 2);
- I faible, II modéré, III fort et IV très fort pour la classification internationale.

Une même molécule peut appartenir à plusieurs classes, sa puissance étant dépendante des caractéristiques de la molécule elle-même, de son affinité pour les récepteurs mais également de sa concentration et du véhicule utilisé [104]. En plus de cette classification, diverses formes galéniques existent, crèmes, pommades, gels, lotions. L'ensemble aide, pour chaque cas, à la détermination de la spécialité la mieux adaptée en fonction de la nature et du siège des lésions.

Les dermocorticoïdes sont à l'origine d'un effet réservoir, d'où la nécessité d'une seule voire deux applications quotidiennes. Ils s'accumulent dans la couche cornée pour être relargués progressivement par la suite.

Leur pénétration dépend de plusieurs facteurs dont l'état et la localisation des lésions, l'âge du sujet donc l'épaisseur de la couche cornée, la forme galénique utilisée, la présence ou non de molécules associées comme l'acide salicylique dans DIPROSALIC®, un antibactérien dans NERISONE C® ou un antifongique dans PEVISONE®. L'occlusion, technique consistant à recouvrir le lieu d'application par un coton ou un film plastique par exemple, augmente la pénétration de la molécule utilisée ainsi que son efficacité. Cependant, elle est aussi à l'origine de l'apparition plus rapide d'effets indésirables locaux ou systémiques. Il en est de même lors de l'application de dermocorticoïdes sous les couches des bébés et des enfants. En l'absence d'occlusion, rares sont les effets indésirables, comme une atrophie épidermique au niveau du site d'application mais ce, principalement en cas de traitement très prolongé avec un corticoïde fort ou très fort sur de grandes surfaces de peau altérée [103] [104]. Leur risque d'apparition augmentant avec l'activité anti-inflammatoire.

Leur prescription est contre-indiquée dans les dermatoses infectieuses, les lésions ulcérées, l'acné, l'érythème fessier et la rosacée qu'ils sont susceptibles d'aggraver.

2.2.2.2.4. Corticothérapie par instillation nasale ou oculaire

Le traitement de la rhinite allergique fait appel, en complément des antihistaminiques per os, à l'utilisation de solutions pour pulvérisation nasale ou plus rarement de collyres contenant des corticoïdes.

Les corticoïdes par voie nasale sont indiqués dans le traitement de la rhinite allergique. Ils agissent sur tous les symptômes de la rhinite et notamment sur la congestion nasale mais aussi sur les troubles de l'olfaction associés. Ils permettent également une diminution des symptômes de conjonctivite et seraient aussi efficaces qu'un traitement oral par un antihistaminique H1 dans les manifestations oculaires allergiques [105]. L'effet apparaît assez rapidement et devient maximal après quelques jours de traitement. Ils sont généralement bien tolérés avec un passage systémique faible. Quelques effets indésirables sont cependant recensés et dus à une irritation locale comme des picotements, des éternuements, une sécheresse nasale, des sensations de brûlures nasales voire même des épistaxis mineures [98]. Plusieurs molécules possèdent l'indication comme la béclométhasone dans BECONASE®, la fluticasone furoate dans AVAMYS® ou propionate

dans FLIXONASE®, la mométasone dans NASONEX®, le budésonide dans RHINOCORT®, la tixocortol dans PIVALONE® ou encore la triamcinolone dans NASACORT®.

Dans les conjonctivites allergiques, avant tout traitement médicamenteux et en plus de l'éviction de l'allergène responsable, quelques gestes simples peuvent permettre de soulager les symptômes tels qu'un lavage oculaire ou l'application de compresses d'eau froide. Les collyres corticoïdes ne sont pas prescrits en première intention. Ils sont très efficaces mais exposent à un risque important de survenue de cataracte ou d'une élévation importante de la pression intraoculaire. Ils ne sont alors utilisés que rarement, sur de très courtes périodes et sous surveillance ophtalmologique [105]. D'autant plus que l'origine allergique doit être certaine, ces collyres étant contre-indiqués en cas d'infections oculaires non contrôlées par un traitement.

Lorsque les traitements locaux associés à d'autres traitements par voie générale ne sont pas suffisants, il arrive que les corticoïdes soient administrés per os sur courte durée, quelques jours seulement, moins d'une dizaine, afin de minimiser les risques de survenue d'effets indésirables. La molécule utilisée est le plus souvent la prednisolone. Le risque n'étant pas des moindres, cette option n'est envisagée que lors de réactions sévères persistantes et réfractaires à d'autres thérapeutiques.

Enfin, les patients allergiques avaient souvent recours par le passé, en début de saison pollinique notamment ou en cas de résistances à d'autres traitements, à des injections en intramusculaire profonde dans le muscle fessier, de corticoïdes retards comme la triamcinolone, spécialité KENACORT®. Ils étaient alors exposés à une imprégnation prolongée, d'une quinzaine de jours, en corticoïdes [98]. Le risque d'effets indésirables est trop important pour que la pratique persiste surtout lors d'affections bénignes.

2.2.2.3. Les cromones

Les cromones possèdent des propriétés antiallergiques et anti-inflammatoires. Ce sont des stabilisateurs de membrane. Ils agissent en bloquant la dégranulation des mastocytes. Cependant, si le laps de temps entre son administration et le contact avec l'allergène est trop long, son action sera diminuée. Une deuxième action anti-inflammatoire vient alors compléter la première. Ils induisent une inhibition de l'activation des cellules effectrices secondaires et une inhibition des éicosanoïdes et cytokines produits [106].

Leur mécanisme d'action reste mal élucidé. La stabilisation de la membrane mastocytaire serait induite par l'inhibition de la pénétration intracellulaire de Ca⁺⁺. En effet, ce sont des bloqueurs des canaux chlorures empêchant ainsi l'ouverture des canaux calciques [107]. Les cromones agiraient, de plus, en favorisant l'activation de la PKC stimulant ainsi la libération et la phosphorylation d'une protéine de la membrane cellulaire qui serait de la famille des annexines, l'annexine-A1, à activité anti-inflammatoire puissante [108].

Le principal représentant est l'acide cromoglicique sous forme de sel, plus soluble : le cromoglicate de sodium. Il fut initialement introduit dans le traitement préventif de l'asthme léger à modéré puis utilisé, toujours par voie locale, pour le traitement préventif des rhinites et conjonctivites allergiques. Une autre molécule est utilisée, le nédocromil. Celle-ci possède une activité anti-inflammatoire, en agissant sur les médiateurs libérés, plus marquée que le cromoglicate de sodium. Enfin, il existe des molécules dites à activité « cromone-like » comme la lodoxamide [108].

L'acide cromoglicique est présent dans de nombreuses spécialités faisant appel à plusieurs voies d'administration.

- Le LOMUDAL®, solution pour nébulisation, est indiqué dans le traitement continu de l'asthme léger à modéré, et possède un effet préventif dans les asthmes allergiques. La posologie usuelle est de trois à quatre nébulisations par jour.
- Des collyres tels que CROMABAK®, CROMADOSE®, CROMOPTIC®, MULTICROM®, OPTICRON®. La posologie est d'une goutte, deux à six fois pas jour, chez l'adulte et l'enfant de plus de quatre ans pour la majorité des spécialités.
 - La spécialité TILAVIST® est un collyre dont le principe actif est le nédocromil. Il s'administre à raison d'une goutte, deux à quatre fois par jour, chez l'adulte et l'enfant de plus de six ans.
- Des solutions pour pulvérisation nasale comme LOMUSOL®, ALAIRGIX RHINITE ALLERGIQUE® ou CROMORHINOL®. La posologie est d'une pulvérisation, quatre à six fois par jour, dans chaque narine chez l'adulte et l'enfant.

Les cromones ne présentent pas d'interaction médicamenteuse particulière. Les effets indésirables sont rares et principalement locaux à titre d'irritations.

Le cromoglicate de sodium peut également être administré par voie orale, présenté sous forme d'ampoules de solution buvable. Considéré, dans ce cas, comme un antiallergique et un anti-inflammatoire intestinal, il est indiqué dans les manifestations digestives et extradigestives de l'allergie alimentaire lorsque l'allergène ne peut pas être évité avec certitude ou lorsque des troubles persistent malgré son éviction. Une spécialité était auparavant commercialisée, le NALCRON®. Suite à l'arrêt de sa commercialisation en 2007, la spécialité fut radiée de la liste des spécialités remboursables en 2011. Aujourd'hui, un générique est toujours en vente en pharmacie, non remboursé, l'INTERCRON®.

D'autres molécules stabilisatrices de membrane ou antidégranulantes existent comme l'acide spaglumique dans les spécialités NAABAK® ou NAAXIA®, et la lodoxamide dans la spécialité ALMIDE®. Toutes trois sont des collyres indiqués dans les affections oculaires d'origine allergique. Enfin, l'acide isospaglumique était contenu dans la spécialité RHINAAXIA®, un antiallergique par voie nasale, plus commercialisé depuis 2010.

2.2.2.4. Les antileucotriènes

Les leucotriènes sont des médiateurs lipidiques néoformés. Ces éicosanoïdes sont synthétisés à partir de l'acide arachidonique de la membrane cellulaire via la voie de la 5-lipoxygénase lors de la phase semi-retardée de l'allergie. A partir de l'acide arachidonique, le LTA4 est synthétisé, il sera le précurseur de tous les autres leucotriènes : LTB4 obtenu après action d'une hydrolase, et LTC4, D4 et E4 après action d'une synthétase [109]. Les leucotriènes possèdent cinq types de récepteurs. Deux sont spécifiques aux LTB4, BLT-R1 et BLT-R2. Les trois autres sont spécifiques aux leucotriènes cystéinés LTC4, D4 et E4, CysLT₁, CysLT₂ et CysLT₃ [110].

Les corticoïdes ne contrôlent pas directement la synthèse des leucotriènes. Les antileucotriènes sont alors administrés par voie orale comme traitement additif dans l'asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par les corticoïdes inhalés et les β2 stimulants à longue durée d'action ou en alternative des corticoïdes inhalés à faible dose. Ils ont également une action démontrée sur les symptômes de la rhinite allergique, et suspectée dans l'urticaire ou l'eczéma atopique. Dans ce cas, ils ne présentent pas d'avantage particulier par rapport aux antihistaminiques H1 sauf lorsque les patients souffrent d'asthme [111]. Ils sont à la fois anti-inflammatoires et bronchodilatateurs. Deux familles d'antileucotriènes sont connues selon leur mécanisme d'action : les inhibiteurs de la production de leucotriènes par inhibition de la 5-lipoxygénase dont le zileuton, et les

antagonistes des récepteurs des leucotriènes dont le montélukast, le panlukast et le zafirlukast [112]. Ces derniers sont spécifiquement des antagonistes des récepteurs CysLT₁. En effet, les leucotriènes ayant un rôle majoritaire dans l'asthme sont les leucotriènes cystéinés LTC4, D4 et E4 qui induisent leurs effets au niveau bronchique (bronchoconstriction, hyperréactivité bronchique, production de mucus et afflux de polynucléaires éosinophiles entretenant l'inflammation) via ce récepteur [110]. L'effet apparaît rapidement, dès la première prise, dans les quarante-huit heures. Il est alors observé une amélioration de la fonction respiratoire et de la qualité de vie du patient, ainsi qu'une diminution des crises et de la nécessité de prise de β2 mimétiques d'action rapide [109] [113].

Le seul antileucotriène possédant une autorisation de mise sur le marché (AMM) et commercialisé en France est le montélukast dans la spécialité SINGULAIR® et ses génériques. Il est indiqué chez l'adulte et l'enfant à partir de six mois, en prise quotidienne le soir au coucher. Il est toujours administré par voie orale, ceci favorisant l'observance. Il existe sous différentes formes : des comprimés dosés à 10mg pour les adultes, à 5mg pour les enfants de plus de six ans et des sachets de granulés dosés à 4mg pour les enfants de six mois à cinq ans.

Le montélukast est généralement très bien toléré. Peuvent survenir, cependant, quelques céphalées, troubles digestifs à titre de douleurs abdominales ou de diarrhées, une asthénie, des cauchemars et très rarement un syndrome de Churg et Strauss [109] caractérisé par des vascularites diffuses nécrosantes avec granulomes extravasculaires accompagnées d'une hyperéosinophilie [114].

Il ne présente pas d'intéraction médicamenteuse si ce n'est qu'étant métabolisé au niveau hépatique par le cytochrome CYP 3A4, il sera à utiliser avec prudence avec les inducteurs du CYP 3A4 que sont la rifampicine, le carbamazépine ou encore le phénobarbital.

Le patient devra être informé que la prise des comprimés doit être éloignée des repas, soit au moins deux heures après le dîner, l'alimentation étant responsable d'une diminution de la biodisponibilité de la molécule [109]. Les granulés, quant à eux, sont à administrer directement dans la bouche ou mélangés à de la nourriture froide mais en aucun cas dissous dans de l'eau.

En dehors de l'asthme allergique, de part leurs effets, les antileucotriènes possèdent aussi une indication en tant que traitement préventif de l'asthme d'effort. Les corticoïdes

induisent une inhibition de synthèse des prostaglandines. L'inhibition des leucotriènes est, quant à elle, assez faible aux doses recommandées que ce soit par voie générale ou inhalée [111] [110]. Ceci explique l'utilisation d'antileucotriènes associée à la prise de corticoïdes chez certaines personnes pour un meilleur contrôle de l'asthme.

2.2.2.5. L'adrénaline

L'adrénaline ou épinéphrine est recommandée dans le traitement des réactions allergiques graves. Elle représente le traitement de référence du choc anaphylactique. Son délai d'administration conditionnera le pronostic. Les réactions étant réversibles rapidement si l'administration est rapide et convenablement dosée. Son administration est inutile pour les réactions anaphylactiques de grade 1 se limitant à des manifestations cutanéomuqueuses [115].

L'adrénaline est un sympathomimétique ayant une action mixte sur les récepteurs α , $\beta 1$ et $\beta 2$ adrénergiques [85]. La stimulation des récepteurs α adrénergiques provoque une augmentation des résistances périphériques, améliorant le retour veineux, et une vasoconstriction contrant l'effet vasodilatateur de l'histamine et autres médiateurs. En résultent une diminution de l'œdème et donc de l'obstruction des voies aériennes supérieures. Cela permet également de lutter contre l'hypotension entraînée par la chute tensionnelle. Via les récepteurs $\beta 1$ adrénergiques, l'adrénaline joue le rôle de tonicardiaque en entraînant des effets inotrope mais aussi chronotrope et bathmotrope positifs. Enfin, par l'intermédiaire des récepteurs $\beta 2$ adrénergiques, elle induit une bronchodilatation et une inhibition de la libération des médiateurs par les mastocytes et polynucléaires basophiles [115] [116].

La voie d'administration la plus efficace est la voie intramusculaire (IM). L'adrénaline est injectée par voie intraveineuse (IV), lors de réactions sévères. Elle possède en IV un délai d'action inférieur à une minute contre huit minutes pour la voie IM et une trentaine de minutes pour la voie sous-cutanée, mais elle est bien moins tolérée et nécessite une surveillance clinique. L'injection est préférentiellement réalisée au niveau de la moitié antéroexterne de la cuisse, l'absorption et donc le pic plasmatique d'adrénaline étant plus rapidement atteints que lors d'une injection au niveau du bras [85]. La dose recommandée est située entre 0,005 et 0,01mg/kg [84]. La voie d'injection, le lieu, la dose ou encore le délai sont autant de facteurs qui influencent la réponse entraînée. L'absence de réponse peut être observée chez les patients traités sous β bloquant. Dans ce cas, une dose

supérieure d'adrénaline est utilisée. Le glucagon, traitement spécifique des intoxications aux β bloquants, peut également être employé [85] [117].

L'adrénaline existe sous différentes formes : des ampoules destinées à être injectées dans une structure médicale, et des dispositifs auto-injectables destinés à être utilisés par le patient lui-même et, de plus en plus, dans les structures d'urgence, l'absence de préparation par rapport aux ampoules permettant une injection plus rapide. Trois spécialités sont aujourd'hui commercialisées : ANAPEN®, EPIPEN® et JEXT®. Toutes existent en deux dosages 0,15mg/0,3mL et 0,30mg/0,3mL. Les injections seront alors de 0,15mg pour une personne dont le poids est compris entre 15 et 30kg, et 0,30mg si le poids est supérieur à 30kg [118]. La dose maximale est de 0,5mg chez l'adulte et 0,3mg chez l'enfant. La dose peut être renouvelée après un délai minimum de cinq minutes si la réponse n'est pas suffisante. En dessous de 15kg la dose est calculée en fonction du poids, elle est de 0,005 à 0,01mg/kg. L'utilisation des stylos auto-injectables est alors impossible dans cette situation. Pour la voie IV, une administration de bolus de 10 à 200µg relayée par une perfusion continue de 0,05 à 0,1µg/kg/min est recommandée par la société française d'anesthésie et de réanimation. Les doses sont fonction de la sévérité de la réaction et à ajuster en fonction de la réponse [85].

Hormis l'hypersensibilité à l'adrénaline, en situation d'urgence il n'y a pas de contreindication à son utilisation. Toutes les présentations d'adrénaline contiennent un conservateur, le métasulfite de sodium pouvant être à l'origine d'une allergie chez de nombreuses personnes. Sa présence n'entraîne cependant pas une interdiction d'utilisation en cas d'urgence [84].

Son utilisation est déconseillée chez les patients cardiaques. En effet, dans les cardiopathies, le nombre de mastocytes au niveau du cœur est supérieur à la normale, ceux-ci étant présents également au niveau des plaques d'athérosclérose. Lors d'une réaction anaphylactique, les effets cardiaques sont alors plus intenses par la présence d'un nombre plus important de médiateurs libérés. L'adrénaline peut être, elle-même, à l'origine d'effets indésirables cardiaques comme une crise d'angor, un infarctus ou des troubles du rythme ventriculaire. Son utilisation nécessite alors des précautions chez les patients, bien que, dans la majorité des cas, les risques cardiaques entraînés par l'anaphylaxie soient nettement supérieurs à ceux encourus par l'injection d'adrénaline [116]. Elle est déconseillée aussi lors de prise concomitante d'anesthésiques volatils halogénés, d'antidépresseurs imipraminiques et sérotoninergiques-noradrénergiques, et de guanéthidine.

Les patients allergiques aux piqûres d'insectes ou autres allergènes notamment alimentaires et médicamenteux, entraînant chez eux des réactions sévères doivent toujours avoir à disposition des dispositifs auto-injectables d'adrénaline à usage unique permettant d'agir en cas d'exposition accidentelle, une seule dose pouvant être insuffisante. Une prescription est recommandée après un premier accident d'ordre anaphylactique. Pour une bonne utilisation, ils doivent être formés à leur utilisation, leur manipulation et connaître les signes avant-coureurs d'une réaction allergique afin d'utiliser le traitement le plus vite possible. Ces signes sont une urticaire, un œdème labial ou oro-pharyngé, des troubles digestifs comme des douleurs abdominales, des vomissements ou une diarrhée, ou encore une oppression thoracique et des sueurs. L'injection doit être effectuée en IM au niveau de la face antérolatérale de la cuisse à même la peau ou à travers les vêtements. Le stylo doit être amené perpendiculairement à la cuisse. Après l'injection, il doit être maintenu une dizaine de secondes. L'adrénaline provoquant une vasoconstriction, la zone d'injection doit être massée avant et après l'injection pour favoriser l'absorption.

Les dispositifs se conservent au réfrigérateur. Ils peuvent être transportés à température ambiante mais ne doivent pas être exposés à la chaleur ni à la lumière. La solution contenue doit être limpide et incolore. Dans le cas contraire, le stylo ne doit pas être utilisé. De même la date de péremption doit être respectée.

Les injections IM sont généralement bien tolérées. Quelques signes transitoires peuvent cependant être observés cinq à dix minutes après l'injection comme une pâleur, des céphalées, des étourdissements, des tremblements, une anxiété et des palpitations [116].

L'allergie représente un réel problème de santé publique. Elle touche de plus en plus de personnes et devient une cause très fréquente de recours aux soins. Les traitements pharmacologiques disponibles ne sont que symptomatiques. Leur durée d'utilisation doit être égale à la période d'exposition à l'allergène, sans quoi les manifestations cliniques réapparaissent. Bien que dans l'ensemble peu onéreux, ils sont utilisés sur de longues périodes, parfois en continu pour les allergies perannuelles ou bien de façon répétée, chaque année, pour les allergies saisonnières. Ceci engendre finalement un coût très important pour la société, qui ne cessera d'augmenter avec l'incidence de la maladie.

Parallèlement à ce souci économique, les allergies alimentaires, médicamenteuses et aux piqures d'hyménoptères entraînent des manifestations graves lors d'expositions accidentelles ne pouvant être prévenues par les traitements pharmacologiques. Ceux-ci

demeurent aussi parfois insuffisants pour contrôler les symptômes d'autres allergies moins dangereuses mais ayant tout de même un impact important sur la qualité de vie des patients.

Ces deux arguments présentés, la nécessité du développement et de l'utilisation plus large d'un traitement curatif paraît évidente. Le recours à l'immunothérapie spécifique est, aujourd'hui, l'unique solution proposée.

3. L'immunothérapie allergénique

L'allergie est le résultat d'une réponse éxagérée de l'organisme. Un traitement étiologique représente la seule prise en charge curative par action directe au niveau du système immunitaire afin de rétablir une réponse normale et induire un état de tolérance pour l'allergène incriminé. La thérapeutique fait appel à l'immunothérapie spécifique. Son application à l'hypersensibilité de type 1 est connue depuis plus d'un siècle, bien que son mode d'action n'ait été établi que plus tardivement. Aujourd'hui, ses indications ne sont pas élargies à toutes les allergies IgE-médiées et elle ne peut être proposée à tous les sujets dans le respect des conditions de mise en place du traitement et des contre-indications. Les actifs utilisés, leur formulation et les voies d'administration employées actuellement tendent à évoluer vers une prise en charge optimale, efficace et sans risque.

3.1. Définition

Une immunothérapie consiste à utiliser le système immunitaire pour lutter contre diverses pathologies dont les maladies auto-immunes, inflammatoires, infectieuses, les cancers et les allergies. Elle stimule, modifie, ou encore renforce les réponses immunitaires lorsque celles-ci sont insuffisantes, excessives ou pathologiques via l'immunostimulation, l'immunosuppression ou encore l'immunomodulation. Son action peut être curative ou préventive. Elle peut être non spécifique, en stimulant le système immunitaire en général, ou spécifique, lorsqu'elle intervient sur une réponse dirigée vers un seul ou plusieurs antigènes ciblés. Parmi les traitements existants, sont retrouvés les immunosuppresseurs, les anticorps monoclonaux, les cytokines dont les interférons et les interleukines ou encore les vaccins prophylactiques et thérapeutiques.

L'immunothérapie allergénique (ITA), appelée également désensibilisation, est une immunothérapie spécifique de l'allergène. Elle recourt à l'administration de quantités progressivement croissantes puis répétées d'un ou plusieurs allergènes, chez un sujet allergique, dans le but d'induire une tolérance permettant de diminuer la sensibilité de l'organisme vis-à-vis du ou des allergènes ciblés et donc de prévenir la survenue de symptômes, ou au moins de les améliorer, lors d'une exposition ultérieure. Elle se déroule en deux phases. Une phase d'initiation durant laquelle les doses administrées sont croissantes. Puis, lorsque la dose maximale tolérée par le patient ou la dose maximale recommandée est atteinte, la phase d'entretien durant laquelle cette dose maximale est administrée à

intervalles réguliers. La durée de traitement est longue. Elle est en moyenne de trois à cinq ans.

L'ITA est actuellement l'unique traitement étiologique et spécifique de l'hypersensibilité de type I, IgE-médiée. Elle est capable de modifier le cours naturel de la maladie. Elle permet de prévenir la progression et l'aggravation de la maladie mais également l'apparition de nouvelles sensibilisations. A terme, l'ITA peut conduire à la guérison des patients. Ainsi, suite au traitement, sont observées une diminution des manifestations cliniques, une diminution du recours aux thérapeutiques pharmacologiques symptomatiques, celles-ci étant associées à l'ITA et maintenues autant de temps que nécessaire, et une amélioration de la qualité de vie des patients. Tous les avantages persistant pendant au moins quelques années après l'arrêt du traitement, en moyenne sept à douze ans [119].

Découverte en 1911, elle est depuis utilisée sous différentes formes galéniques et voies d'administration, et reconnue efficace dans le traitement des rhinites allergiques, des conjonctivites allergiques et de l'asthme allergique persistant léger à modéré induits par des allergènes inhalés perannuels ou saisonniers, ainsi que dans le traitement des allergies aux venins d'hyménoptères. Les grandes lignes du traitement et ses indications, entre autres, sont proposées en 1987, puis publiées par l'OMS en 1989 [120]. Elles seront revues et actualisées par la suite. Il est bien précisé que l'ITA n'est indiquée que dans le traitement des allergies IgE-médiées. La preuve de la nature de la réaction étant la principale condition nécessaire à son utilisation.

Plusieurs études décrivent le mécanisme d'action de l'ITA, révélant alors sa capacité à modifier la réponse immunitaire. Les vaccins, utilisés en médecine, agissent également comme modificateurs de la réponse immunitaire. En faisant ce parallèle, les experts de l'OMS incluent, en 1997, l'immunothérapie allergénique dans une catégorie de traitements : les vaccins thérapeutiques [121].

3.2. Les prémices

L'immunothérapie spécifique dans le traitement de l'allergie fut initialement introduite pour traiter le rhume de foins, il y a plus d'une centaine d'années. Charles Harrison Blackley démontre, en 1873, dans sa première publication, l'implication du pollen dans le rhume des foins. Lui-même atteint de pollinose, il recueille l'ensemble de ses symptômes sur plusieurs années et met au point des filtres, montés sur des cerfs volants, destinés à collecter des grains de pollens. Il vint ensuite à sa conclusion en réalisant, sur sa propre personne, divers tests de provocation [122].

En 1900, Holbrook Curtis prouve un effet bénéfique de l'application orale et de l'injection d'extraits aqueux de pollens, chez une dizaine de personnes uniquement, présentant un rhume des foins ou un asthme en réaction à ces mêmes pollens [35]. Il n'effectuera pas d'autre recherche à ce sujet.

En 1903, William Dunbar tente d'appliquer le principe de vaccination passive, déjà développé contre la diphtérie et le tétanos, pour le traitement préventif du rhume des foins [35]. Il isole une fraction protéique, la « toxine pollinique », contenue dans les grains de pollens qui, injectée à un cheval ou un lapin, provoque la production d'une « antitoxine » qu'il nomma le « pollantin ». Ce dernier administré à un patient allergique aux pollens serait capable de le protéger en neutralisant la « toxine pollinique » [123]. Le « pollantin » ainsi produit possède une efficacité thérapeutique modeste. Il est, de plus, non dénué de risques. La survenue de réactions systémiques graves conduit à l'abandon des tentatives ultérieures de vaccination. Dunbar conclura, tout de même, que la « toxine pollinique » est, en réalité, un corps susceptible de provoquer la production d'anticorps chez les animaux et les patients atteints de pollinose.

Les pionniers de l'immunothérapie spécifique, vaccination allergénique ou désensibilisation sont Léonard Noon et John Freeman. Leurs études constituent le début du développement de la désensibilisation. Leur méthode consiste à injecter des doses croissantes d'extraits de pollens en sous-cutanée jusqu'à ce que la réaction d'hypersensibilité soit réduite voire supprimée.

Noon reprend les concepts de Curtis et, surtout, de Dunbar et publie, en juin 1911, « *Prophylactic inoculation against hay fever* » dans The Lancet [124]. Cet article est le résultat de ses recherches menées, en dehors de la saison pollinique, donc en l'absence d'exposition allergénique, sur des patients atteints de rhume des foins. Le but est alors de déterminer la sensibilité aux pollens des sujets et de déterminer si des injections souscutanées de différentes quantités de pollens entraînent une augmentation ou une diminution de cette sensibilité. Les extraits de pollens utilisés sont préparés selon la même méthode que Dunbar. Sont utilisés les pollens de plusieurs graminées : *Phleum pratense*, *Poa trivialis*, *Holeus lanatus* et *Agropyrum caninum*, tous capables d'induire une réaction après introduction dans le cul de sac conjonctival des patients allergiques. Il définit alors arbitrairement l'unité Noon, correspondant à la quantité de toxine pollinique contenue dans 0,001mg de pollen de *Phleum pratense*. La force d'un extrait est fonction du nombre d'unités Noon présentes dans 1cm³. Les patients reçoivent des injections sous-cutanées d'extraits de pollens à doses croissantes tous les trois à quatre jours dans un premier temps. L'intervalle

entre deux injections devient plus long par la suite, soit dix à quinze jours. En résulte, en début de traitement, une diminution de la résistance des sujets aux pollens correspondant à la phase négative, puis une augmentation accompagnée d'une baisse d'intensité des symptômes. La résistance étant évaluée après instillation oculaire d'un extrait dilué. Cette augmentation de résistance persiste après plusieurs mois d'arrêt de traitement. En début d'étude, après injection de doses trop importantes, des réactions anaphylactiques ont été décrites. Noon en déduit qu'en fonction des doses utilisées, la sensibilité des sujets vis à vis du pollen testé peut être diminuée, sans encore savoir si cela aura un impact positif durant la saison pollinique, ou augmentée lors d'injections trop fréquentes ou de doses trop importantes. Il démontre ainsi que l'injection de doses adaptées de toxine pollinique permet une augmentation de l'immunité du patient.

Son collègue Freeman continue les travaux. Trois mois après la publication de Noon, en septembre, il rédige un nouvel article, intitulé « Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine », dans The Lancet [125]. Il constate, à nouveau, une augmentation de l'immunité de l'ensemble des vingt cas traités par des injections sous-cutanées d'extraits de pollens. Cette augmentation est de plus en plus importante au cours de l'avancée du traitement, et ce jusqu'à l'atteinte d'un plateau. Des doses trop élevées ou augmentées trop rapidement pouvant provoquer, même en l'absence d'exposition allergénique extérieure, des manifestations cliniques telles qu'une urticaire, un cedème au niveau du site d'injection ou même une réaction généralisée. Il constate également que, pour les patients traités atteints de rhume des foins en début de traitement, une augmentation de l'immunité est obtenue mais nécessite l'emploi de doses plus importantes d'extraits de pollens. Il conclut par ces mots : "It is claimed that this increase in immunity produced by pollen vaccine is in itself the best proof of the soundness of this line of treatment, whether prophylactic or phylactic. It is true that one does not know if this increase is sufficient for all purposes, but the change is certainly in the right direction, and must be doing good.". Trois ans après la mort de Noon, en 1914, il obtient des résultats positifs lors de la première étude sur l'immunothérapie incluant quatre-vingt-quatre personnes traitées par un extrait de pollens de graminées sur trois ans. Il publie « Vaccination against hay fever: report of results during the last three years » dans The Lancet [126]. Trente-quatre patients sont quéris. Pour trente-neuf patients, le rhume des foins a considérablement diminué. Il a diminué moins significativement pour vingt-sept personnes. Enfin, il ne s'est pas amélioré dans seulement treize cas, avec même une aggravation chez deux sujets. Dans l'ensemble, il conclut à l'efficacité du traitement dans la réduction des symptômes. L'immunité acquise persistant pendant au moins un an après l'arrêt de la vaccination.

Par la suite, de nombreux scientifiques prirent le relais tels que Robert Anderson Cooke, qui fut le premier à tenter d'établir des techniques et protocoles de désensibilisation et émettre des hypothèses sur le mécanisme d'action, Arthur Fernandez Coca, Francis Rackemann ou encore Mary Hewitt Loveless, spécialisée dans le développement de vaccins contre le venin d'abeilles et de guêpes. La désensibilisation évolue grâce, notamment, à une meilleure connaissance du système immunitaire et des mécanismes de l'allergie. Les indications s'élargissent alors à l'asthme, aux allergies impliquant d'autres aéroallergènes mais aussi aux allergies aux piqûres d'hyménoptères. Les voies d'administration se sont de la même manière diversifiées.

3.3. Principe : la tolérance immunologique

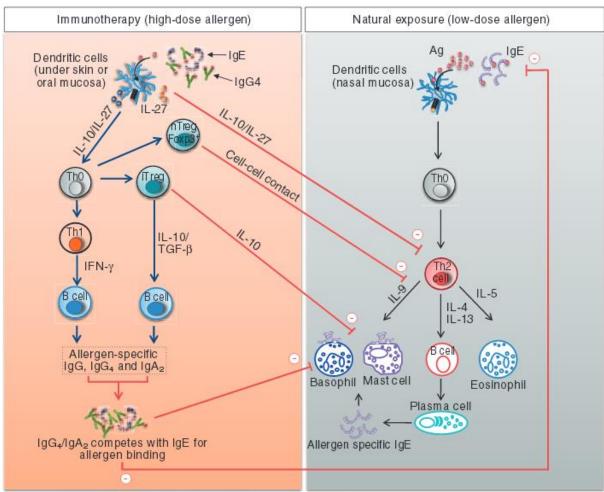


Figure 6 : Mécanisme d'action de l'ITA [127]

L'objectif principal du traitement curatif de toutes maladies immunologiques, dont fait partie l'allergie, consiste en une modification de la réponse immune vis-à-vis d'antigènes spécifiques, ici les allergènes, afin d'obtenir un impact au long terme avec des effets

rémanents, durables suite à l'arrêt du traitement. L'ITA conduit à une réponse immunitaire normale, non inflammatoire, par induction d'un état de tolérance contre l'allergène ciblé, avec modulation des réponses lymphocytaires T. Le résultat est une diminution voire une élimination de la capacité à déclencher une réaction allergique suite à l'exposition à un allergène. Le système immunitaire répond à l'effet important induit par les fortes quantités d'allergènes administrées. Une dose représente environ cent fois la quantité annuelle entrant en contact avec l'organisme lors d'une exposition naturelle. Le principe met alors en jeu deux mécanismes, une déviation immunitaire vers la voie Th1 ainsi que l'induction de LT régulateurs (LTreg) spécifiques [75], ayant plusieurs conséquences dont une modification de la réponse Ac (figure 6).

Avant même l'apparition de ces deux phénomènes, très rapidement après l'administration des premières doses de traitement, il est observé une désensibilisation des mastocytes et des basophiles avec une nette diminution de leur activité [128]. Le mécanisme n'est pas encore élucidé, il pourrait faire intervenir l'histamine [119].

3.3.1. Rôle des cellules dendritiques

Les cellules présentatrices d'antigènes, et essentiellement les cellules dendritiques, jouent un rôle majeur dans la réponse immunitaire permettant un lien entre l'immunité innée et l'immunité adaptive. En effet, en fonction de l'environnement cytokinique créé par les cellules de l'immunité innée présentes au niveau du site d'introduction de l'allergène telles que les neutrophiles ou les cellules NK (natural killer), les CPA sont capables de sécréter des cytokines qui orientent, ensuite, l'activation des lymphocytes T vers les voies Th1, Th2 ou Treg.

Chez le sujet allergique, les cellules dendritiques sécrètent principalement de l'IL-4. Ceci oriente, comme vu précédemment, la réponse immunitaire vers une réponse humorale de type Th2. Les principales conséquences sont la sécrétion d'IgE par les LB ainsi que le recrutement et l'activation des cellules effectrices, dont les mastocytes et les polynucléaires basophiles, libérant les médiateurs de l'inflammation.

Lors d'un traitement par ITA, les allergènes sont administrés le plus souvent par voie sous-cutanée ou sublinguale. Via la voie sous-cutanée, ils vont rencontrer de nombreuses cellules dendritiques tout d'abord au niveau de l'épiderme, avec une forte concentration de cellules de Langerhans, puis dans le derme où sont présents plusieurs sous-types de cellules dendritiques interstitielles. Via la voie sublinguale, ils seront reconnus majoritairement par des cellules de Langerhans. Les CPA captent les allergènes, les clivent puis les associent avec des molécules du CMH II et migrent dans les ganglions lymphatiques

afin de les présenter aux lymphocytes T. Dans le cadre de l'ITA, suite à l'introduction massive d'allergènes dans l'organisme à doses croissantes, la maturation des cellules dendritiques conduit à la production d'IL-12 orientant vers une réponse de type Th1. Certaines cellules dendritiques vont perdre leur capacité de présentation de l'antigène, sous l'influence de l'IL-10 et du $TGF\beta$ (Transforming Growth Factor bêta), aboutissant à une autre différenciation des Th0 en Treg spécifiques.

3.3.2. Déviation de la réponse immune vers la voie Th1

Les fortes doses d'allergène administrées lors de l'ITA provoquent une déviation de la réponse immune de la voie Th2 vers une réponse cellulaire de type Th1 [25] [127] [129]. Les cellules dendritiques libèrent de l'IL-12 favorable à la différenciation des LTh0 en LTh1. Ceci s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion de TNFα (Tumor Necrosis Factor alpha), d'INF γ ou encore d'IL-2. Ces cytokines vont inhiber la voie Th2 et la sécrétion des cytokines correspondantes comme l'IL-4, l'IL-5, l'IL-9 ou encore l'IL-13.

L'augmentation de TNF α , associée à la diminution d'IL-4, favorable à la commutation de classe vers les IgE, empêche la production de ces dernières. Parallèlement, l'INF γ oriente le switch isotypique vers l'IgG [75].

Enfin, l'inhibition de la voie Th2 a pour autre conséquence la diminution de réactivité des cellules effectrices de l'allergie que sont les mastocytes, les polynucléaires basophiles ou encore les éosinophiles.

3.3.3. Induction de lymphocytes T régulateurs spécifiques

Il s'agit d'une étape essentielle de l'ITA. Les LT régulateurs sont très actifs dans la régulation de la réponse immunitaire (figure 7). Ils induisent un état de tolérance des cellules T périphériques [128]. Il en existe deux types [130] [131] :

- les LTreg naturels ou constitutifs CD4⁺CD25⁺, exprimant le facteur de transcription Foxp3, qui dérivent du thymus ;
- les LTreg adaptifs générés dans des conditions tolérogènes, suite à l'exposition à un allergène, après activation de précurseurs natifs présents dans le sang périphérique. Deux sous-types sont particulièrement concernés : les Tr1 et les Th3. Les Tr1, présents essentiellement en périphérie, produisent des taux élevés d'IL-10 et de TGFβ. Les Th3, retrouvés au niveau des muqueuses, sécrètent principalement du TGFβ.

Les LTreg jouent un rôle important dans la désensibilisation, notamment durant la phase initiale, leur induction étant très rapide. Le taux de LTreg spécifiques à l'allergène ciblé et des médiateurs qu'ils libèrent, augmentent dès les premiers mois de traitement dans le sang et les tissus. Il diminuera durant la phase d'entretien du traitement mais restera toujours supérieur au taux présent avant le début de l'ITA [130]. L'augmentation du taux de Tr1 est, notamment, corrélée à une diminution des manifestations cliniques. La suppression de ces Tr1 entraînant la réapparition des symptômes.

Les LTreg spécifiques agissent par contact cellulaire direct via des molécules de surface telles que CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) et PD-1 (programmed death-1), ou par l'intermédiaire de cytokines que sont l'IL-10 et le TGFβ [131]. Leur première action reconnue est la régulation à la baisse des réponses lymphocytaires de type Th1 et principalement Th2, car prédominante dans l'allergie, aboutissant à l'état de tolérance périphérique [129]. Les LTreg inhibent la prolifération des cellules Th1 et Th2 spécifiques suite au contact avec l'allergène, ainsi que la production de leurs cytokines respectives. Chez les sujets sains non allergiques, il existe un équilibre entre les LTreg, les cellules Th1 et Th2. La majorité des lymphocytes T spécifiques de l'allergène sont des LTreg dont des Tr1 [128]. Alors que chez les sujets allergiques, il existe une orientation franche de la réponse lymphocytaire vers la voie Th2 et un éventuel déficit en LTreg. La balance entre le taux de LTreg et de LTh2 se révèle décisive dans le développement de l'allergie [132]. Une exposition limitée aux pathogènes infectieux, durant l'enfance, pourrait empêcher le développement d'un répertoire de LTreg, expliquant, en partie, l'augmentation de la prévalence des allergies observée dans les pays développés [129].

Uniquement via la sécrétion d'IL-10 et de TGFβ, les LTreg spécifiques réduisent l'activité des CPA, inhibent le recrutement et l'activation des cellules effectrices de l'allergie donc la libération de médiateurs pro-inflammatoires, et la production d'IgE. Aussi, l'IL-10 et le TGFβ favorisent, respectivement, la commutation de classe des anticorps vers la production d'IgG, dont les IgG 1 et 4, et d'IgA [128].

A terme, par diminution de l'activité des CPA, l'antigène est présenté aux LT sans leur aide, donc sans la présence de leurs signaux de costimulation. Le processus d'anergie est alors décrit [132]. Les LT sont anergisés, rendus fonctionnellement inactifs. Ils ne produisent aucune réponse spécifique à l'allergène. Ceci représentant la caractéristique majeure de l'induction d'un état de tolérance périphérique.

Parallèlement à la génération de LTreg, apparaîtraient durant l'ITA des cellules Breg, dont le sous-type Br1 [127] [133]. Ces cellules, productrices d'IL-10 également, participeraient au maintien de la tolérance périphérique en favorisant l'induction des Treg et le switch vers la production d'IgG4. Les preuves, quant à leur implication, restent encore limitées.

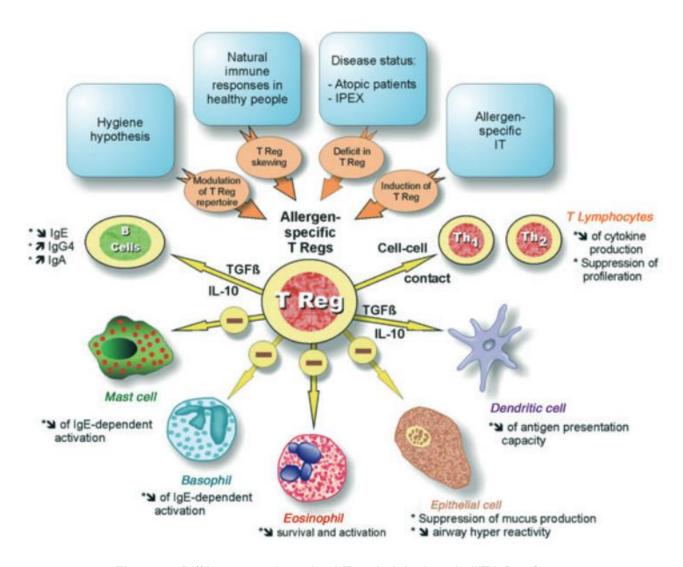


Figure 7 : Différentes actions des LTreg induits lors de l'ITA [129]

3.3.4. Répercutions sur les lymphocytes B et conséquences

Suite aux deux mécanismes décrits, la principale résultante est une modification de la composition isotypique de la réponse anticorps. L'ITA conduit à l'inhibition de la synthèse d'IgE et favorise la commutation de classe vers la production d'IgG et plus faiblement d'IgA. Des variations dans les taux d'Ac sont alors notées en plus des effets déjà cités (figure 8). La

diminution du rapport IgE/IgG4, reflète l'inhibition de la voie Th2 au profit des voies Th1 et Treg, induite par le traitement.

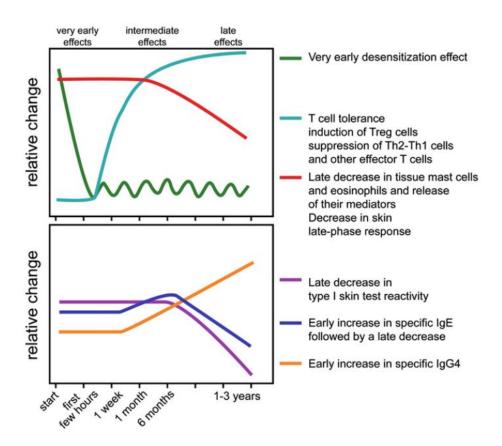


Figure 8: Variations immunologiques lors d'un traitement par ITA [128]

Bien que soit observée, à l'initiation du traitement, une augmentation du taux sérique d'IgE, celle-ci n'est que transitoire. Le taux tend progressivement à décroître de façon continue lors de la phase d'entretien soit sur plusieurs années de traitement. Ceci s'accompagne d'une diminution retardée de la réactivité cutanée des sujets [130] (figure 8), observée notamment lors des prick tests. La baisse d'IgE est relativement tardive et ne suffit alors pas, à elle seule, pour expliquer la réponse de l'organisme à l'ITA. De plus, cette diminution n'est pas corrélée avec l'amélioration clinique qui survient bien plus tôt [128]. Il a, cependant, été remarqué que, chez les patients présentant une allergie aux pollens de graminées et en cours de désensibilisation, ce taux d'IgE n'augmente pas durant la saison pollinique, l'ITA jouant alors un rôle préventif [129].

Au fur et à mesure de l'avancée, puis après l'arrêt du traitement, la baisse du taux engendre tout de même quelques répercussions. En effet, comme la quantité d'IgE disponibles est plus faible, le nombre de mastocytes et de polynucléaires basophiles

sensibilisés en présence de l'allergène est moins important. De même, la présentation allergénique par les CPA aux LT est affaiblie, car habituellement facilitée par les IgE.

Parallèlement, sous l'influence des cytokines sécrétées par les cellules Th1 ou Treg, se produit une hausse relativement précoce du taux d'IgG4, en adéquation avec l'amélioration clinique observée chez les patients [119], mais aussi des taux d'IgG1 et d'IgA. Les taux se trouvent augmentés d'un facteur 10 à 100 [128]. Les sécrétions d'IgG et d'IgA sont contrôlées respectivement par l'INF γ et l'IL-10, et le TGFβ.

Les IgG sont libres. Lorsque les IgG et les IgE sont dirigés contre les mêmes épitopes, en découle une compétition pour la liaison à l'allergène [128]. Les IgG vont complexer les allergènes avant même que ceux-ci ne rencontrent une cellule effectrice sensibilisée par les IgE ou une IgE circulante. Ainsi, préviennent-ils l'activation et la dégranulation des cellules effectrices, mais aussi la capture puis la présentation aux LT de l'allergène par les CPA.

Les IgG, tout comme les IgA, peuvent, également, jouer le rôle d'anticorps bloquants. Le complexe IgG-allergène peut coagréger les RFc&I et les RFcyIIB sur une même cellule et empêcher le processus d'activation cellulaire [25]. En effet, les IgG se lient à des récepteurs de faible affinité, comme le RFcyIIB, exprimés à la surface des cellules effectrices dont les mastocytes, les polynucléaires basophiles ou encore les LB. Ces récepteurs sont inhibiteurs, ils possèdent, dans leur domaine intracytoplasmique, un motif ITIM (Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motif) qui va inhiber le signal produit par les motifs ITAM des récepteurs activateurs, comme les RFc&I, présents sur la même cellule [129].

3.4. Indications et contre-indications au traitement

3.4.1. Indications et conditions à la mise en place du traitement

L'ITA est, actuellement, indiquée seulement dans le traitement des allergies aux venins d'hyménoptères et des allergies respiratoires, induites par les pneumallergènes, à l'origine de symptômes tels que l'asthme, la rhinite et la conjonctivite allergiques. Elle peut être, par conséquent, employée chez les patients souffrant d'allergies croisées pollens/aliments ou autres aéroallergènes dont les acariens/aliments associée à des manifestations respiratoires importantes. L'ITA ne présentant pas d'effet délétère sur les allergies alimentaires concomitantes. Dans ce cas, elle visera uniquement et spécifiquement les pneumallergènes. Elle n'agira pas sur les allergies alimentaires et les manifestations qu'elles entraînent [134].

La désensibilisation n'est pas dénuée d'effets indésirables. Le patient sous ITA encourt de possibles risques. Afin de les minimiser et d'obtenir une efficacité optimum de traitement, certaines conditions doivent être respectées. Les points relatifs à la mise en place du traitement ont été précisés lors de consensus internationaux dont le premier a eu lieu en 1989 [120]. Ils ont, depuis, été sans cesse repris et mis à jour notamment en 1998 [121], 2009 [135] ou 2015 [136] entre autres.

L'ITA est un traitement qui ne peut être institué que par un médecin spécialiste en allergologie. Elle sera toujours associée à des mesures d'éviction de l'allergène en cause, une éducation du patient et, si besoin, un traitement pharmacologique symptomatique.

La condition sine qua non à l'initiation du traitement est la preuve définitive que le patient souffre d'une allergie IgE-médiée, le ou les allergènes concernés en étant le ou les principaux déclencheurs. Ceci est obligatoirement démontré par des tests cutanés, voire un dosage biologique ou un test de provocation, dont les résultats doivent être cohérents avec l'interrogatoire préalablement mené et l'examen clinique.

Cette condition suffit à elle seule pour démarrer un traitement chez un patient ayant présenté une réaction anaphylactique grave engendrant des symptômes respiratoires et/ou cardiovasculaires, médiée par les IgE, aux venins d'hyménoptères. Un antécédent, chez l'adulte ou l'enfant, de réaction légère uniquement cutanéomuqueuse n'entraîne pas une désensibilisation automatique [27]. Celle-ci ne sera proposée que si le patient présente des facteurs de risque de récidive, comme une exposition professionnelle, des facteurs susceptibles d'aggraver une nouvelle réaction ou des facteurs psychologiques type angoisse ou anxiété à l'idée d'une nouvelle piqûre, ayant un impact sur sa qualité de vie.

Pour les autres allergies, induites par les pneumallergènes, la décision de la nécessité d'un tel traitement fait appel à d'autres paramètres. Les conditions ne diffèrent pas selon l'atteinte, rhinite ou asthme. L'ITA s'appuie en priorité sur la sensibilisation de l'organisme à un allergène et non sur le type de symptômes déclenchés. Les différents facteurs alors pris en considération sont :

- le ou les allergènes en cause et les périodes d'expositions (allergie saisonnière ou perannuelle), les polysensibilisations (l'ITA sera dirigée contre un ou plusieurs allergènes sélectionnés, les plus impliqués, uniquement chez les sujets sensibles à un faible nombre d'allergènes);
- l'éviction impossible, irréalisable de l'allergène ;

- l'absence d'amélioration clinique suite à la mise en place des mesures d'éviction allergénique ;
- l'absence d'amélioration clinique, ou l'amélioration insuffisante, par les traitements pharmacologiques;
- une posologie importante, une longue durée de traitement et la nature des molécules utilisées nécessaires au contrôle des symptômes;
- la survenue d'effets indésirables induits par les traitements pharmacologiques ;
- la disponibilité d'extraits allergéniques concernant les allergènes incriminés ;
- la nécessité d'obtenir une bonne observance au traitement par le patient ;
- l'intensité et la sévérité des manifestations cliniques ;
- l'absence de contre-indications à l'ITA.

Le rapport bénéfices/risques doit être évalué et pris en compte dans tous les cas.

La durée de traitement nécessaire n'est pas indiquée et n'est pas encore connue. Il est cependant recommandé d'administrer le traitement pendant trois à cinq ans. Ceci varie en fonction du prescripteur, de l'importance de la sensibilisation et de la réponse des patients. Certains sujets ne sont pas répondeurs. L'efficacité de l'ITA est évaluée vers la fin de la première année de traitement ou à l'issue de la première saison pollinique. Si aucune amélioration n'est notable, le patient est considéré comme non répondeur et l'ITA est arrêtée. Dans le cas contraire, le prescripteur décidera de la date d'arrêt au fur et à mesure de l'avancée du traitement. La durée de traitement est alors propre à chaque patient. En général, pour que le traitement soit arrêté, il est recommandé que le patient ne présente plus de symptômes ou que ceux-ci soient considérablement réduits diminués depuis un ou deux ans.

Enfin, l'ITA est prescrite chez l'adulte et chez l'enfant. Bien que plus efficace chez l'enfant que chez l'adulte, il est recommandé de ne débuter le traitement qu'après l'âge de cinq ans. Ceci repose sur deux faits. Premièrement l'ITA est moins bien tolérée chez les enfants. Deuxièmement ceux-ci sont moins coopératifs, ce qui est problématique notamment dans la communication des symptômes surtout lors de réactions systémiques. Le traitement peut, de plus, apparaître traumatisant pour l'enfant, principalement lorsque la voie sous-cutanée est employée. La voie sublinguale possède également un inconvénient. La poursuite du traitement étant réalisée à domicile, la prise en charge en cas de survenue

d'effets indésirables s'en voit plus compliquée et tardive même si cette voie se révèle plus sûre.

Avant l'instauration du traitement, les patients doivent être informés de la nature de la procédure, de sa durée et de ses effets secondaires possibles. Ils doivent, qui plus est, être prévenus de leur contribution indispensable au bon déroulement de l'ITA. En plus d'assurer une bonne observance au traitement, ils devront être attentifs, surveiller précisément, voire noter, les symptômes ressentis pour aider à l'évaluation de la réponse au traitement [137].

3.4.2. Contre-indications

Les contre-indications à l'ITA sont les mêmes pour l'adulte et pour l'enfant à partir de cinq ans. Elles ont été établies dans les consensus internationaux cités précédemment [120] [136].

La première contre-indication à évoquer, bien que logique, concerne toutes les situations pour lesquelles le mécanisme de l'allergie IgE-médiée n'a pas été établi ou au cours desquelles les manifestations cliniques observées ne sont pas déclenchées par un allergène.

L'ITA est également contre-indiquée dans les circonstances suivantes :

- les maladies auto-immunes et autres maladies du système immunitaire ;
- les déficits immunitaires dont le SIDA ;
- les affections néoplasiques ;
- les conditions rendant la gestion des effets indésirables, et surtout de réactions anaphylactiques graves, délicate telles que :
 - un asthme persistant sévère ou instable associé à un VEMS inférieur à 70% de la valeur théorique attendue;
 - une maladie coronarienne comme un angor instable, un infarctus du myocarde récent;
 - o une hypertension artérielle non contrôlée ;
 - un traitement par bêta-bloquants, y compris sous forme de collyres, qui minimise l'effet de l'adrénaline;
- lorsque les manifestations allergiques ne sont pas suffisamment contrôlées.



Les IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion), à l'origine, eux aussi, de possibles angio-œdèmes, ne peuvent pas être utilisés lors d'une désensibilisation. Lorsque celle-ci s'avère nécessaire et indiquée chez un patient traité par bêta-bloquants ou IEC, il convient d'envisager, avant la mise en place de l'ITA, un changement de classe médicamenteuse de ces traitements en cours.

L'ITA devra être arrêtée et contre-indiquée par la suite lorsque le patient développe, au cours du traitement, des réactions graves et répétées, ou lorsque l'observance est médiocre.

Les contre-indications sont les mêmes quelque soit la voie choisie pour pratiquer l'ITA. Cependant, il convient d'en ajouter une pour la voie sublinguale. En effet, le traitement ne devra pas être instauré chez les sujets présentant des maladies buccales chroniques [138].

Certaines situations ne représentent pas des contre-indications définitives à l'ITA mais empêchent l'instauration du traitement ou sa poursuite de manière temporaire uniquement comme l'âge inférieur à cinq ans, une aggravation passagère des symptômes allergiques lors d'une importante exposition par exemple, un état fébrile ou encore une vaccination. Des lésions inflammatoires de la bouche notamment après des soins dentaires, une plaie, un aphte, une mycose, qui risqueraient d'être à l'origine d'un passage intravasculaire de l'extrait allergénique, sont des contre-indications temporaires propres à l'ITA par voie sublinguale. Lors d'une vaccination, l'injection sous-cutanée d'ITA ne sera réalisée que sept jours après l'administration du vaccin [137], la prise sublinguale pourra être effectuée dès le lendemain [138].

3.4.3. Désensibilisation et grossesse

La grossesse est une contre-indication relative, temporaire et particulière à l'ITA. Deux situations sont alors à distinguer : une grossesse survenant chez une femme déjà sous ITA et l'initiation d'une désensibilisation chez une femme enceinte.

La poursuite du traitement en cas de grossesse n'est pas contre-indiquée [120]. Aucune augmentation du nombre de malformations congénitales, d'avortements spontanés ou de naissances prématurées n'a été constatée [139]. La désensibilisation peut alors être maintenue si elle est bien tolérée, en évitant, tout de même, toute augmentation de dose durant la grossesse et l'allaitement.

A l'inverse, l'ITA ne doit pas être initiée chez une femme enceinte à cause du risque potentiel de survenue d'une réaction systémique grave pouvant impliquer le fœtus. Des réserves sont évoquées depuis 1989 quant à cette décision. En cas de nécessité, l'ITA

pourrait quand même être prudemment commencée dans les cas de désensibilisation aux venins d'hyménoptères [120]. Le nombre d'études, à ce sujet, est encore insuffisant pour donner une réponse définitive. Les premiers résultats révèlent, cependant, que les complications fœtales et maternelles ne sont pas plus fréquentes, et que, parmi les rares réactions systémiques observées, aucune n'a entraîné de complications fœtales [139].

3.5. Les extraits allergéniques

Bien que l'immunothérapie allergénique soit connue depuis plus d'un siècle, la technique a longtemps été discréditée à cause, notamment, de l'utilisation d'extraits allergéniques grossiers et peu purifiés à l'origine d'accidents graves. Ceci a réellement évolué depuis les années 1980 grâce à la purification et la standardisation des allergènes rendant la méthode plus sûre et mieux tolérée.

3.5.1. Extraits allergéniques et standardisation

Les extraits allergéniques sont employés pour la fabrication de produits allergènes, préparations pharmaceutiques utilisées à des fins diagnostiques, pour la réalisation des tests *in vivo* dont les tests cutanés, et thérapeutiques dans les produits pour ITA. Ils sont obtenus à partir de matières premières biologiques ayant subi de nombreux traitements et transformations. L'objectif étant d'obtenir des extraits reflétant la composition de la matière première allergénique, elle-même source des pathologies observées [140]. La composition de l'extrait obtenu va dépendre de la matière première dont son origine et les traitements subis, mais également des procédés de fabrication utilisés comme l'extraction et les traitements ultérieurs.

L'étape fondamentale est l'extraction des composants solubles par un liquide extractif. Il s'agit le plus souvent d'une extraction aqueuse [75]. Il est alors important que cela n'entraîne pas de modification au niveau de la composition ni de l'activité allergénique par rapport à la matière première. Les extraits sont, après l'extraction, constitués d'un mélange complexe de molécules allergéniques et non allergéniques, potentiellement irritantes ou toxiques. Les extraits peuvent être purifiés et ne contenir que des allergènes après élimination des composants non actifs. Les molécules à éliminer sont souvent de petite taille; la méthode utilisée est dans ce cas la dialyse ou l'ultrafiltration, qui permet également de concentrer les extraits. Enfin, ils peuvent également être modifiés chimiquement et/ou physiquement par adsorption sur différents supports [120] afin de diminuer leur allergénicité et d'augmenter leur tolérance [140].

Les sources allergéniques d'origine naturelle sont de composition variable. La mise en place d'un procédé amenant à la production reproductible d'extraits toujours identiques et possédant les mêmes propriétés, est alors nécessaire.

La standardisation des allergènes a débuté en 1985. Cette procédure, non systématique, inclut l'ensemble des étapes de la fabrication des extraits depuis la sélection et la collecte des matières premières jusqu'au contrôle des produits finis. Elle accroît la qualité des extraits allergéniques permettant d'augmenter la spécificité des tests *in vivo* et l'efficacité de l'ITA. Elle garantit une composition et une concentration, précisément connues, reproductibles et constantes de tous les extraits, d'un lot à un autre, par comparaison à un extrait de référence. Les extraits standardisés seront préférentiellement employés dans l'ITA.

La standardisation fait appel à différentes techniques *in vitro* et *in vivo*. La standardisation *in vitro* est focalisée sur la puissance allergénique des extraits. Elle consiste en une analyse qualitative et quantitative de leur contenu afin d'en contrôler l'uniformité par comparaison aux extraits de référence [140]. L'analyse qualitative permet de déterminer la composition protéique par des méthodes physico-chimiques, et la composition allergénique par des méthodes immunochimiques. L'analyse quantitative permet de déterminer la puissance allergénique et de doser le ou les allergènes majeurs. La standardisation *in vivo* évalue la puissance allergénique ou activité biologique des extraits par mesure de la réaction cutanée observée lors de tests cutanés chez un petit nombre de personnes, le plus souvent chez trente personnes [78]. Les résultats sont ensuite comparés aux extraits de référence, ce qui peut conduire à un ajustement ultérieur des extraits produits.

Chaque laboratoire fabriquant définit une ou plusieurs unités traduisant la puissance des extraits, en unité d'activité biologique. Elle est exprimée le plus souvent, en France, en indice de réactivité (IR). La valeur de 100 IR correspond à la dilution de la préparation de référence qui produit, par prick test, une papule de six millimètres de diamètre sur une population de trente sujets sensibles à l'allergène testé [140]. Sa définition évolue et devient plus ou moins spécifique à chaque laboratoire. Par exemple :

• pour le laboratoire Stallergènes, « un extrait allergénique titre 100 IR/ml lorsque, utilisé en prick-test à l'aide d'une Stallerpoint® 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 au dichlorhydrate d'histamine à 10 mg/ml » [141];

• pour le laboratoire ALK, « la valeur 100 IR a été attribuée à la dilution de l'extrait de référence interne, qui produit par prick test sur la face interne de l'avant-bras, avec une pointe de scarification, une papule moyenne équivalente à celle d'une solution de phosphate de codéine à 9% dans un diluant glycérosalin (soit environ 6 mm de diamètre) chez une population cliniquement allergique à la matière première allergénique correspondante » [142].

La réglementation sur le sujet diffère d'un pays à l'autre. Aux Etats-Unis, la FDA (Food and Drug Administration) publie des normes et des procédés qui doivent être utilisés par tous les fabricants [75]. En Europe, chaque laboratoire établit ses protocoles de fabrication, de standardisation et ses préparations de référence interne (PRI). Le tout devant être érigé selon la monographie générale « producta allergenica » de la Pharmacopée Européenne [143] depuis 1997, et les directives sur les produits allergènes publiées par l'European Medicines Agency (EMA) en 1996 et révisées depuis [144] [145]. Des documents officiels, propres à chaque pays, peuvent s'ajouter. Par exemple, la Pharmacopée Française recense une monographie particulière pour toutes les matières premières destinées à l'élaboration de produits allergènes. Chaque laboratoire produit ainsi des extraits différents, qui ne peuvent être comparés entre eux. Ils sont le résultat de procédures uniques à chaque fabriquant et issus de matières premières variées. Leur composition est différente. Il en est alors de même pour les effets engendrés et les résultats obtenus après traitement.

Un extrait allergénique, ainsi produit, contient un nombre important d'allergènes, composants actifs. Pour chacun, le fabriquant devra identifier, définir et justifier les allergènes pertinents présents. Il est difficile et fastidieux de donner toutes les autres caractéristiques précises pour chaque extrait. L'EMA définit, en 2008, la notion de groupes homologues [144]. Les extraits allergéniques, bien que préparés à partir de matières premières différentes (familles, genres ou espèces), et les produits finis, dérivés de ces extraits, peuvent être regroupés dans un groupe homologue si les quatre critères suivants sont respectés :

- comparabilité des propriétés physicochimiques et biologiques de la matière première;
- procédés de fabrication de l'extrait allergénique et des produits finis identiques ;
- formulation identique du produit fini ;
- réactivité croisée/homologie de structure entre les allergènes moléculaires.

Un extrait allergénique dit représentatif est choisi et justifié au sein de chaque groupe par le laboratoire. Les données pharmaceutiques, démontrant la stabilité, la qualité ou encore l'efficacité, développées sur cet extrait représentatif sont alors extrapolables aux autres membres du groupe. Pour tout autre extrait n'appartenant pas à un groupe homologue, une étude détaillée propre à chacun devra être fournie.

3.5.2. Les mélanges d'extraits allergéniques

Certains produits allergènes sont constitués de préparations contenant des allergènes issus de matières premières biologiques différentes. Cela permet en thérapeutique d'agir sur des polysensibilisations. Le mélange des matières premières avant extraction n'est pas recommandé. Les préparations sont, dans ce cas, le résultat du mélange de plusieurs extraits allergéniques individuels. La composition du mélange et les proportions des extraits utilisés doivent être justifiées. Des tests de contrôle sont réalisés sur tous les extraits isolés avant l'opération, puis l'activité allergénique totale est déterminée pour le mélange homogène obtenu [144]. Même si les extraits à mélanger présentent une certaine homologie ou une réactivité croisée, leur nombre doit être restreint au minimum et ne doit, en principe, pas concerner plus de deux familles d'allergènes différentes [146]. Enfin, tous les mélanges ne sont pas réalisables. Ne doivent pas être mélangés :

- les venins d'hyménoptères entre eux, ni avec tout autre allergène ;
- les extraits d'allergènes saisonniers avec les extraits d'allergènes perannuels ;
- les extraits contenant des allergènes à propriétés protéolytiques, qui pourraient dégrader ou modifier les autres protéines et compromettre la stabilité du mélange, avec n'importe quel autre extrait [144].

Les mélanges sont couramment utilisés aux Etats-Unis, où les patients sont en principe désensibilisés contre l'ensemble des allergènes identifiés et cliniquement pertinents. En Europe, leur utilisation est plus rare. Les sujets sont généralement désensibilisés vis-àvis d'un seul allergène. Lorsque les mélanges sont employés ils ne contiennent qu'un faible nombre d'allergènes différents et sont préparés sur mesure pour un patient donné [147].

3.5.3. Le statut d'APSI

Les produits allergènes sont des médicaments. Deux groupes sont à distinguer. Les produits relevant du statut d'allergène préparé spécialement pour un individu (APSI) et les produits disposant d'une AMM. Dans les deux cas, leur délivrance n'est possible que sur ordonnance.

Un APSI est un médicament préparé pour un patient donné selon une prescription médicale, constitué d'un ou plusieurs extraits allergéniques standardisés ou non, et utilisé pour le diagnostic et le traitement des allergies. En thérapeutique, il s'agit d'un traitement personnalisé prescrit et délivré suite à un diagnostic précis, remboursé, en France, par la sécurité sociale à un taux de 65%. Les patients peuvent être sensibilisés à un ou plusieurs allergènes et présentent des réactions de gravité différentes. L'APSI peut ainsi contenir un seul extrait allergénique à une concentration déterminée ou un mélange d'extraits dont la composition et les proportions sont scrupuleusement indiquées. La combinaison obtenue reflétant au mieux la nature et l'importance des allergies du sujet. L'APSI est toujours élaboré à partir d'extraits individuels préparés à l'avance, les solutions mères.

En France, les laboratoires fabriquants doivent, après en avoir fait la demande, disposer d'une autorisation nominative, délivrée par l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), pour la préparation et la délivrance d'APSI destinés à être administrés à l'Homme pour le diagnostic ou le traitement des allergies. Le décret n°2004-188 du 23 février 2004 [148], publié en application de l'article L 4211-6 du CSP (code de la santé publique), remplace le décret n°60-548 du 7 juin 1960. Il fixe les conditions d'octroi, de modification, de renouvellement, de suspension et de suppression de cette autorisation, obtenue pour une durée de cinq ans et renouvelable. L'autorisation précise, entre autres, les formes pharmaceutiques élaborées, les voies d'administration et la liste des préparations mères destinées à la confection des APSI. En effet, la demande d'autorisation doit fournir, parmi les nombreux documents exigés, la liste des préparations mères, accompagnée d'un dossier technique complet spécifique à chacune d'elles et relatif à la fabrication, au contrôle, à la stabilité et aux données toxicologiques.

Tous les dossiers techniques sont évalués. La pertinence clinique et l'efficacité thérapeutique de chaque extrait faisant l'objet d'une demande d'autorisation sont examinées. Les extraits sont ainsi classés en trois catégories depuis 2008 [149] :

- classe 1 : absence d'intérêt sur le plan clinique pour le diagnostic et donc le traitement de l'allergie ;
- classe 2 : données transmises insuffisantes, enquête en cours, évaluation impossible avant de connaître les résultats ;
- classe 3 : intérêt démontré pour le diagnostic, séparation en quatre groupes selon leur intérêt dans l'ITA
 - 3a : absence d'étude clinique sur l'efficacité et la sécurité d'utilisation en désensibilisation ;

o 3b : données publiées insuffisantes ;

3c : données publiées parcellaires ;

 3d : données publiées en faveur d'un intérêt de leur utilisation pour la désensibilisation.

Suite à cette classification, l'ANSM a publié les listes de références allergéniques autorisées pour chaque laboratoire. Ces listes concernent uniquement les extraits de la classe 3.

Seuls deux laboratoires sont présents sur le marché européen dans le domaine de l'ITA et possèdent une autorisation pour commercialiser leurs produits en France. Il s'agit des laboratoires ALK-Abello (Danemark), ayant racheté le laboratoire Allerbio en 2005, et Stallergènes (France).

Les APSI sont utilisés notamment pour l'immunothérapie spécifique par voie souscutanée sous forme de préparations parentérales, et dans l'immunothérapie spécifique par voie sublinguale sous forme de préparations sublinguales. Ils doivent être conservés au réfrigérateur à une température comprise entre +2°C et +8°C. Ils ne doivent pas être congelés. La chaîne du froid doit être maintenue autant que possible. Lors d'éventuels déplacements, l'APSI est préférentiellement transporté dans un emballage isotherme puis immédiatement replacé au réfrigérateur. Le flacon ne peut rester à température ambiante que quelques heures. Une fois la prescription établie par le médecin, le patient adresse l'ordonnance au laboratoire pour la préparation des produits qui lui seront ensuite directement envoyés et livrés à l'adresse voulue. La délivrance ne se fait pas par le biais d'une officine.

3.6. Les différentes voies d'administration, les produits utilisés et les protocoles associés

Aujourd'hui, en pratique courante, l'immunothérapie est administrée principalement par deux voies : l'immunothérapie spécifique par voie injectable sous-cutanée (ITSC) et l'immunothérapie spécifique par voie sublinguale (ITSL) qui utilise désormais deux formes galéniques, les préparations liquides sublinguales et les comprimés sublinguaux. Le choix de la voie utilisée varie en fonction de plusieurs facteurs dont les préférences du prescripteur et du patient ou encore la disponibilité des extraits allergéniques. Certains allergènes, comme les venins d'hyménoptères, ne peuvent être administrés que par voie sous-cutanée. Quelque

soit la voie utilisée, le traitement comprend toujours les deux phases d'initiation et d'entretien.

Les différents cas exposés en suivant seront illustrés par les produits commercialisés en France.

3.6.1. L'immunothérapie par voie sous-cutanée

La voie sous-cutanée est la plus ancienne. Découverte en 1911, elle reste classiquement utilisée aujourd'hui. L'ITSC représente la technique de référence de l'ITA. Son efficacité a été démontrée par de nombreuses études dans plusieurs utilisations.

3.6.1.1. Modalités d'administration

Les solutions ou suspensions, après homogénéisation, sont injectées sous la peau à l'aide d'une seringue graduée, généralement au niveau de la face externe du deltoïde comme pour les autres vaccins. Les flacons se conservant au réfrigérateur, le médecin prend le soin de les sortir à température ambiante trente minutes à une heure avant afin de diminuer la douleur au moment de l'injection. Le traitement est administré au cabinet du médecin, avec à disposition une trousse d'urgence et du matériel de réanimation. Il nécessite également le respect de certaines précautions avant et après l'injection afin de réduire le risque de survenue d'effets indésirables, rares mais parfois sévères, ou, le cas échéant, de les prendre en charge rapidement. Avant l'injection, le médecin doit s'assurer du contrôle des symptômes présentés par le patient et de l'absence de fièvre ou d'infection en réalisant un examen clinique comprenant notamment la prise de la tension artérielle et la mesure du DEP. Il doit interroger le patient sur l'éventuelle survenue de manifestations après l'injection précédente, et assurer une vérification du flacon contenant le produit à administrer (nom du patient, composition et concentration, date de péremption, aspect de la solution ou suspension). Au moment de l'injection, le médecin doit respecter les règles d'asepsie (désinfection alcoolique du site d'injection, du bouchon du flacon et utilisation de serinque et aiguille stériles), vérifier la dose injectée, effectuer une aspiration préalable afin de s'assurer que l'injection ne se fait pas en intraveineuse. En cas de changement de flacon, la dose injectée devra correspondre à la moitié de la dose précédente [150]. Enfin, le patient doit être gardé sous surveillance pendant trente minutes après l'injection [120] et doit éviter la pratique de sport dans les heures qui précèdent et qui suivent le geste médical. Dans un même souci de précaution, il est conseillé aux personnes très sensibles de prendre un antihistaminique oral trente minutes à une heure avant l'injection. Dans le cas où le patient a plusieurs désensibilisations en cours, un délai d'une heure doit être respecté entre deux

injections, chacune réalisée sur un site différent. Si le patient présente des symptômes importants lors de ses allergies, il est recommandé de ne pas effectuer les deux désensibilisations le même jour.

3.6.1.2. Les extraits allergéniques utilisés

Certains produits sont constitués d'extraits allergéniques aqueux, n'ayant donc subi aucune modification chimique et/ou physique. La gamme IRIS A® du laboratoire ALK-Abello peut être citée en exemple. Les extraits aqueux sont, tout de même, de moins en moins employés. Ils sont à l'origine d'un risque plus important de survenue de réactions systémiques et nécessitent des injections fréquentes de par la libération immédiate et brutale des substances allergéniques et leur absorption très rapide dans l'organisme [151].

Comme mentionné précédemment, les extraits produits peuvent subir, après extraction et purification, divers traitements augmentant ainsi la tolérance, diminuant l'allergénicité tout en conservant le pouvoir immunogène. Deux types de traitements sont réalisables. Tout d'abord, il peut s'agir de modifications physiques. Les extraits sont, dans ce cas, adsorbés sur un gel d'hydroxyde d'aluminium comme les APSI des gammes IRIS® du laboratoire ALK-Abello et ALUSTAL® du laboratoire Stallergènes, du phosphate de calcium comme la gamme PHOSTAL® du laboratoire Stallergènes, de la tyrosine ou encore sur un support inerte tel que des polymères de lysine ou d'alginate. Cette formulation permet de modifier la biodisponibilité entraînant un effet retard. Bien que les produits soient plus concentrés, la libération est prolongée et la diffusion des substances allergéniques est progressive. Les injections sont alors plus espacées et se réalisent à des intervalles de plusieurs semaines. Le risque de réaction systémique s'en voit diminué et la tolérance augmentée. Les extraits peuvent également faire l'objet de modifications chimiques jouant sur la structure des protéines allergéniques. La technique la plus courante est la polymérisation par un aldéhyde, du formaldéhyde ou du glutaraldéhyde, afin d'obtenir des allergoïdes également mieux tolérés [140]. Les deux types de traitements sont parfois couplés. Des extraits sont polymérisés par du glutaraldéhyde puis adsorbés sur de la tyrosine ou de l'hydroxyde d'aluminium par exemple [146].

Les extraits allergéniques utilisés peuvent se présenter sous forme aqueuse ou sous forme lyophilisée. La forme lyophilisée permet une meilleure stabilité ainsi qu'une conservation plus longue tant que le produit n'est pas remis en solution. En revanche, seuls les extraits non modifiés sont concernés [146]. Les extraits de venins sont des extraits non modifiés et se présentent sous la forme de poudre lyophilisée à reconstituer

extemporanément dans un solvant. Les produits de la gamme ALYOSTAL VENINS® du laboratoire Stallergènes, titulaires d'une AMM, en sont un exemple.

Aux Etats-Unis, les produits destinés à l'ITSC sont commercialisés sous forme d'extraits aqueux en vrac qui devront être mélangés et/ou dilués par le médecin en fonction du profil de chaque patient [75] [147].

3.6.1.3. Les différents protocoles

L'ITSC est indiquée aussi bien dans le traitement de l'asthme, des rhinites et des conjonctivites allergiques que dans le traitement des allergies aux venins d'hyménoptères. Cependant, les protocoles utilisés varient selon les allergies à traiter, donc du ou des allergènes en cause.

3.6.1.3.1. La désensibilisation aux venins d'hyménoptères

La désensibilisation aux venins d'hyménoptères est à mettre à part. Elle ne s'opère que par voie injectable. La sensibilité aux venins d'hyménoptères est assez fréquente dans la population. Le risque de développer une allergie suite à une piqûre chez les patients sensibles est plus faible mais les réactions observées sont graves, potentiellement mortelles. Aujourd'hui, la désensibilisation permet une protection totale et efficace de plus de 90% des sujets allergiques au venin de guêpe [152] et de l'ordre de 80% des sujets allergiques au venin d'abeille [27].

Les premiers essais de désensibilisation aux hyménoptères remontent aux années 1930 [152]. Le traitement est indiqué systématiquement, après démonstration du mécanisme impliquant les IgE et de la responsabilité du venin suspecté, chez les sujets possédant un antécédent de réaction anaphylactique grave avec symptômes cardiovasculaires et/ou respiratoires. Il ne sera proposé aux patients ayant souffert d'une réaction légère cutanoémuqueuse que dans les situations évoquées précédemment.

Le risque de survenue d'une réaction sévère après piqûre est augmenté chez les sujets sensibles présentant une mastocytose. La désensibilisation peut être, dans ce cas, nécessaire. Elle est, cependant, souvent mal tolérée, accompagnée de nombreux effets secondaires qui peuvent entraîner l'arrêt du traitement [27].

Gamme ALYOSTAL VENINS® du laboratoire Stallergènes

Cette gamme compte six spécialités, titulaires d'une AMM et inscrites sur Liste I. Toutes sont indiquées dans l'ITA et le diagnostic par tests cutanés. Trois extraits de venins différents sont disponibles, les venins d'abeille, de guêpes polistes et vespula, sous deux dosages 110µg ou 550µg. Seuls les dosages à 110µg sont disponibles en ville et possèdent un SMR (service médical rendu) important conduisant à un remboursement de 65% par la sécurité sociale. Les dosages à 550µg ne sont pas remboursés [118].

Tous se présentent sous la forme d'une poudre lyophilisée à reconstituer extemporanément dans un solvant fourni. Ainsi reconstituée, la solution se conserve six mois au réfrigérateur. Les dosages à 110µg sont accompagnés par 1,1mL de solvant. Les dosages à 550µg sont accompagnés par 5,5mL de solvant. Les solutions reconstituées à injecter sont alors d'une concentration de 100µg/mL.

Choix du venin

Durant les années 1950, Mary Hewitt Loveless, qui a notamment participé à la découverte des anticorps bloquants, s'intéresse au cas de la mère d'un de ses collègues qui a déjà été victime de deux réactions anaphylactiques suite à des piqûres d'abeilles. Elle comprend rapidement que l'utilisation d'extraits de corps totaux d'insectes, obtenus par broyage [152], ne suffit pas à induire une protection nécessaire chez les sujets sensibles. Elle est une des pionnières à utiliser des extraits à base de venins dans le cadre d'une immunothérapie spécifique, pour traiter les patients présentant un risque anaphylactique après piqûre par un hyménoptère. Dans les années 1974-1976 des études confirment ses premiers résultats publiés en 1956 [153]. Les extraits de venins sont utilisés officiellement depuis 1978 en remplacement des extraits de corps totaux d'une efficacité insuffisante [27].

Le venin utilisé lors de la désensibilisation est choisi en fonction de trois paramètres que sont l'identification éventuelle de l'insecte piqueur par le sujet ou une autre personne présente lors de la piqûre, les résultats des tests cutanés et/ou du dosage des IgE spécifiques, et l'existance de réactivités croisées [27] [154] (tableau 2).

Tableau 2 : Les quatre situations possibles lors du choix de l'extrait allergénique utilisé pour une désensibilisation aux venins d'hyménoptères

L'insecte piqueur est	Les résultats des tests concordent avec l'identification	
une autre personne	·	→ Seul l'extrait de venin de l'hyménoptère reconnu est utilisé pour la désensibilisation
L'insecte piqueur n'a PAS été IDENTIFIE	Les tests sont positifs à un seul venin	→ La désensibilisation s'effectue par le venin auquel le sujet est sensible
	Les tests sont positifs à plusieurs venins	→ Le sujet est désensibilisé pour tous les venins auquel il est sensible

Cas particuliers:

- Le venin se révélant positif au test ne correspond pas à l'hyménoptère identifié
 → Il peut s'agir de faux positifs : de réactions croisées entre des allergènes proches de venins différents lors des tests, ou bien d'une sensibilisation à deux insectes aboutissant à une double désensibilisation.
- L'hyménoptère identifié est une guêpe + sensibilisation pour la guêpe vespula et pour la guêpe poliste → Double désensibilisation contre les deux guêpes, et ce d'autant plus si le sujet habite le sud de la France où les deux espèces sont présentes.
- Le sujet ne sait pas si l'insecte piqueur était une guêpe ou une abeille + double sensibilisation → Double désensibilisation.
- Des extraits ne sont pas disponibles contre tous les hyménoptères. En effet, seuls des extraits de venin d'abeille et de guêpes vespula et poliste sont commercialisés en France.

- L'hyménoptère identifié est un frelon → Si le sujet présente une sensibilisation pour la guêpe vespula, une désensibilisation à cette guêpe pourra être entreprise dans le but de désensibiliser au venin de frelon. Les venins des deux hyménoptères étant à l'origine de nombreuses réactions croisées de par la présence de nombreux allergènes proches.
- o L'hyménoptère identifié est un bourdon → Le bourdon et l'abeille sont tous deux des Apidae et possèdent des allergènes proches. La réaction allergique présentée par le patient peut alors être une allergie vraie au bourdon, ou bien une allergie croisée avec une sensibilisation au venin d'abeille. Dans un cas comme dans l'autre, la désensibilisation au venin d'abeille sera choisie.

Dans ces deux cas, la protection induite par la désensibilisation peut être insuffisante. La prescription associée d'adrénaline est impérative.

Protocoles

Trois types de protocoles sont utilisés dans la désensibilisation aux venins d'hyménoptères chez l'adulte comme chez l'enfant. Tous possèdent la même efficacité et un objectif commun : conduire à l'injection d'une dose d'entretien. Leur différence se porte sur la phase d'initiation et plus précisément sur sa durée. Cette phase peut être ultra rapide, en ultra-rush, sur seulement quelques heures (tableau 3). Elle peut être rapide, en rush, sur quelques jours (tableau 4). Enfin, elle peut être lente avec une injection hebdomadaire, comme pour les désensibilisations conventionnelles aux aéroallergènes, et se réaliser sur plusieurs semaines (tableau 5). Les deux premiers protocoles, dits « accélérés », permettent d'atteindre plus rapidement l'administration de la dose d'entretien protectrice. Le patient est alors protégé en un laps de temps plus court et le risque de réaction en cas de piqûre lors de la phase d'initiation est considérablement réduit [155]. Cependant, ils sont associés à un risque de réaction systémique plus important suite aux injections. Ils doivent donc impérativement être réalisés en milieu hospitalier. Le protocole ultra rush en 3h30 est reconnu et très largement utilisé en France [152], et plus généralement en Europe.

Un quatrième type de protocole existe, moins utilisé en Europe. Il s'agit également d'un protocole accéléré dit « cluster » [119]. L'augmentation des doses, jusqu'à la dose d'entretien, est effectuée en quatre semaines. Les administrations ne sont pas quotidiennes mais durant chaque rendez-vous le patient reçoit au moins deux doses à minimum trente minutes d'intervalle.

La phase d'entretien est, elle, commune à tous les protocoles et se réalise en ambulatoire et possiblement en ville chez un allergologue ou un médecin traitant selon les souhaits du patient. La dose, dite dose de rappel, est le plus souvent de 100µg [152]. Il n'y a pas de consensus sur la dose à utiliser. Elle ne doit jamais être inférieure pour assurer une protection. Elle peut être augmentée à 200µg, soit deux injections à 100µg, si les patients sont très exposés lors de leur activité professionnelle notamment, lors d'une désensibilisation au venin de frelon par le venin de la guêpe vespula, chez les patients présentant une mastocytose, ou encore lorsqu'une réaction a été observée lors d'une précédente injection de la dose de rappel à 100µg ou lorsqu'une réaction a été observée après pigûre par l'insecte en cause durant le traitement [27]. L'augmentation de la dose s'accompagne d'une amélioration de la réponse avec un seuil de positivité des tests cutanés plus important [152]. Elle est administrée une fois par mois pendant la première année. L'intervalle entre deux injections est ensuite augmenté à six semaines. Il ne devra, cependant, jamais être supérieur à huit semaines. La durée de traitement est en général de trois à cinq ans. Elle est automatiquement d'au minimum trois ans et peut se prolonger audelà de cinq ans. Il n'y a pas de règle stricte, elle est établie au cas par cas. Chez les sujets présentant une mastocytose et supportant le traitement, le risque de récidive est important à l'arrêt de la désensibilisation. Celle-ci peut alors être parfois continuée à vie.

Tableau 3 : Exemple de protocole ultra rush sur 3h30 [156]

TEMPS	QUANTITE DE VENIN INJECTEE en µg				
J1					
0h	0,1				
0h30	1				
1h	10				
1h30	20				
2h30	30				
3h30	40				
J15 (parfois J8)					
0h	50				
0h30	50				
J45 (parfois J21)	100				
Mensuellement puis toutes les 6 semaines	Dose de rappel : 100µg (ou 200µg dans certaines situations)				

Tableau 4 : Exemple de protocole rush sur 4 jours [156]

TEMPS	QUANTITE DE VENIN INJECTEE en µg	TEMPS	QUANTITE DE VENIN INJECTEE en μg
J1		J2	
0h	10 ⁻⁴	0h	0,1
0h30	10 ⁻³	0h30	1
1h	10 ⁻²	1h	2
1h30	0,1	1h30	4
2h	0,2	2h	8
2h30	0,4	2h30	10
3h	0,8	3h	20
3h30	1	3h30	40
		4h	50
J3		J4	
0h	10	0h	50
0h30	50	0h30	100
1h	80	J7, J10, J15, J45,	100
1h30	100	mensuellement puis toutes les 6 semaines	

Tableau 5 : Exemple de **protocole lent** sur 15 semaines [155]

TEMPS	QUANTITE DE VENIN INJECTEE en µg	TEMPS	QUANTITE DE VENIN INJECTEE en µg
S1	0,02	S9	8
S2	0,04	S10	10
S 3	0,08	S11	20
S4	0,2	S12	40
S5	0,4	S13	60
S6	0,8	S14	80
S7	2	S15	100
S8	4	Mensuellement puis toutes les 6 semaines	100

3.6.1.3.2. ITSC pour le traitement de l'asthme, des rhinites et des conjonctivites allergiques

La deuxième indication de l'ITSC est le traitement de l'asthme, des rhinites et des conjonctivites allergiques, trois manifestations cliniques de l'allergie à un ou plusieurs pneumallergènes. Le traitement permet une diminution voire une disparition des symptômes, du recours aux thérapeutiques symptomatiques ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie des patients. Jouant sur l'histoire de la maladie, il permet, en plus, de prévenir l'aggravation des manifestations cliniques, la survenue d'un asthme chez les patients atteints de rhinite uniquement, mais également l'apparition de nouvelles sensibilisations. La désensibilisation concerne particulièrement les pollens d'arbres, de graminées et d'herbacées, et les acariens. Elle est également possible contre les moisissures, surtout du genre Alternaria, les blattes et les phanères d'animaux.

Chaque cas est unique face au nombre important d'aéroallergènes connus, de leur caractère perannuel ou saisonnier, ainsi que des multiples combinaisons possibles de polysensibilisations. L'identification précise du ou des allergènes responsables est indispensable pour la réussite du traitement d'où l'importance des étapes du diagnostic, interrogatoire, tests cutanés et dosage des IgE spécifiques.

Devant une telle variabilité des cas, l'utilisation de spécialités possédant une AMM serait aberrante et ne pourrait convenir à chaque situation. La nécessité des APSI prend alors tout son sens. Leur emploi permet de s'adapter au profil de chaque patient.

Gammes d'APSI disponibles en France

Les deux laboratoires ALK-Abello et Stallergènes commercialisent, chacun, deux gammes d'APSI pour ITSC. Tous les produits sont remboursés à 65% par la sécurité sociale. Ils doivent être conservés au réfrigérateur à une température comprise entre +2°C et +8°C.

Laboratoire ALK-Abello [142]

Gamme IRIS® : flacons de 5mL de suspension d'extrait allergénique adsorbé sur un gel d'hydroxyde d'aluminium, extrait dit « retard », standardisé ou non standardisé.

Gamme IRIS A® : flacons de 5mL de solution d'extrait allergénique aqueux standardisé ou non standardisé.

Les deux gammes offrent les mêmes dilutions : sept dilutions comprises entre 0,1 et 100IR/mL pour les extraits standardisés, et cinq dilutions, 10⁻⁵, 10⁻⁴, 10⁻³, 10⁻² et 10⁻¹ P/V (poids/volume), pour les extraits non standardisés.

Laboratoire Stallergènes [141]

Gamme PHOSTAL® : flacons de 5 mL de suspension d'extrait allergénique adsorbé sur un gel de phosphate de calcium standardisé à 0,01 - 0,1 - 1 et 10IR/mL ou non standardisé à 0,01 - 0,1 - 1 et 10IC/mL (indice de concentration).

Gamme ALUSTAL®: flacons de 5mL de suspension d'extrait allergénique adsorbé sur hydroxyde d'aluminium standardisé à 0,01 - 0,1 - 1 - 10 et 50IR/mL ou non standardisé à 0,01 - 0,1 - 1 et 10IC/mL.

Protocoles

La désensibilisation aux pneumallergènes, perannuels et saisonniers, est effectuée par des protocoles lents ou conventionnels, durant lesquels, la phase d'initiation, permettant d'arriver à la dose maximale recommandée ou supportée par le patient, s'étale sur plusieurs semaines, en moyenne trois à quatre mois [138] (tableau 6). Durant cette phase, le sujet reçoit une injection hebdomadaire, puis une injection toutes les deux semaines, de doses toujours croissantes d'allergènes. Une fois la dose maximale recommandée ou supportée par le patient atteinte, correspondant à la dose d'entretien, celle-ci est administrée toutes les quatre à six semaines. Lorsque le délai de six semaines est dépassé, une phase d'initiation d'augmentation de dose sera envisagée pour la reprise du traitement. Les protocoles accélérés ne sont que rarement utilisés. Le schéma employé est indépendant de l'allergène en cause, mis à part de son caractère perannuel ou saisonnier, et de l'âge du patient. La phase d'initiation est assurée par l'allergologue en charge du patient. Une fois la phase d'entretien démarrée, celle-ci peut être continuée par le médecin traitant selon les cas et les préférences du patient.

Tableau 6 : Exemple de **protocole lent** ou conventionnel dans l'ITSC contre l'asthme, les rhinites et les conjonctivites allergiques

SEMAINES	CONCENTRATION DU FLACON en IR/mL ou IC/mL	VOLUME INJECTE en mL
1		0,10
2	0,1	0,20
3	0, 1	0,40
4		0,80
5		0,10
6	1	0,20
7	'	0,40
8		0,80
9		0,10
10		0,20
11	10	0,40
12		0,60
14		0,80
16		1
Puis toutes les 4 à 6 semaines : dose d'entretien	10	1

Chez les personnes très sensibles, le protocole peut être complété et précédé par quatre injections du flacon à 0,01IR/mL : 0,10mL à S1, 0,20mL à S2, 0,40mL à S3 et 0,80mL à S4. De même, la dose d'entretien peut être augmentée en utilisant des suspensions à 50 et/ou 100IR/mL.

En outre, les fiches d'information fournies lors de la délivrance des produits des gammes PHOSTAL® et ALUSTAL® du laboratoire Stallergènes précisent : (1) Si l'intervalle entre deux injections, durant la phase d'initiation, n'est pas respecté et dépasse une semaine, le traitement est continué mais la dose injectée sera égale à la précédente. (2) Si l'intervalle est supérieur à deux semaines, l'augmentation des doses devra être recommencée pour le flacon par la reprise de l'injection de 0,10mL de la concentration en cours. (3) Si l'intervalle

est supérieur à un mois, l'augmentation des doses sera reprise depuis la concentration inférieure [141].

Exemples en cas de dépassement de délai entre deux doses lors de la phase d'initiation :

Pour les trois cas présentés, dernière injection = 0,40mL du flacon à 10IR/mL

- a. intervalle de 10 jours → reprise du traitement par l'injection de 0,40mL à 10IR/mL
- b. intervalle de 3 semaines → reprise du traitement par l'injection de 0,10mL à 10IR/mL
- c. intervalle de 5 semaines → reprise du traitement par l'injection de 0,10mL à 1IR/mL

Le patient reçoit directement du laboratoire fabriquant, sur ordonnance, plusieurs flacons distincts, correspondants à des concentrations différentes de 0,1, 1 et 10IR/mL. Des concentrations plus faibles de 0,01IR/mL, ou plus importantes comme 50 ou 100IR/mL peuvent être prescrites pour les personnes fortement sensibles aux allergènes concernés. La dose d'entretien est variable selon les patients. Plus elle est élevée, plus le traitement sera efficace. Cependant, elle peut être limitée par l'apparition d'effets secondaires [120].

Dans le cadre d'une désensibilisation à un ou plusieurs allergènes perannuels

Le traitement est débuté n'importe quand dans l'année, lorsque les symptômes sont contrôlés. Une fois la dose d'entretien atteinte, son administration est maintenue, sans interruption, sur une durée de trois à cinq ans en moyenne.

Dans le cadre d'une désensibilisation aux allergènes saisonniers : les pollens

Le traitement ne doit pas être débuté au cours de la saison pollinique afin de minimiser le risque de survenue d'effets indésirables. Il doit être initié, en pré saisonnier, au minimum trois mois avant. Dans la majorité des cas, il est commencé dès la fin de la saison, entre fin septembre et fin novembre selon le pollen en cause [138]. Ainsi, la dose d'entretien est atteinte, et l'individu protégé, avant le début de l'exposition naturelle à l'allergène lors de l'année suivante [120]. La dose d'entretien est administrée tout au long de la saison pollinique, en co-saisonnier, durant laquelle elle peut être diminuée de 20%, 50% ou plus, puis continuellement sur une durée de trois à cinq ans en moyenne. Dans certains protocoles, « pré co-saisonniers », la désensibilisation débute toujours au minimum trois mois avant le début de la saison pollinique mais est arrêtée à la fin de celle-ci pour être reconduite, de la même façon, l'année suivante en étant débutée par une dose dix fois plus

concentrée que la première dose de la première année de traitement [138] [157]. D'autres protocoles, moins utilisés, ne sont que « pré saisonniers », la désensibilisation débute à la fin de la saison pollinique pour être arrêtée durant la saison et reprise ensuite.

3.6.1.4. Effets indésirables

Les effets indésirables de l'ITSC peuvent être locaux, locorégionaux ou systémiques, bénins à sévères et potentiellement mortels. Le risque d'apparition est plus fort avec les protocoles accélérés. Une prémédication par un antihistaminique H1 oral, pris environ une heure avant l'injection, est parfois mise en place pour minimiser les risques.

Des réactions locales surviennent au point d'injection. Elles sont fréquentes. Peuvent être observés un érythème, un prurit, des papules ou encore des oedèmes diffus. Généralement, ces symptômes persistent quelques heures ou plus rarement une journée voire plus [120]. Ils disparaissent spontanément ou sous l'action de topiques, tels que les dermocorticoïdes, ou d'antihistaminiques oraux [137]. Le traitement peut alors être poursuivi avec ou sans ajustement de posologie. L'ITSC peut déclencher des manifestations classiquement rencontrées dans l'allergie comme une rhinite, une conjonctivite, et des réactions généralisées comme une urticaire, des problèmes digestifs ou encore respiratoires comme une toux ou un essoufflement, le plus souvent sans gravité mais amenant à une modification de traitement. Ceux-ci ne représentent pas les effets les plus redoutés. L'ITSC peut, enfin, dans de rares cas heureusement, entraîner une exacerbation de l'asthme ou des réactions systémiques graves dont un choc anaphylactique pouvant être fatal. Un asthme, d'autant plus mal contrôlé, en est un facteur de risque important d'apparition [121]. Ceci explique pourquoi les injections ne peuvent être réalisées que par un médecin possèdant du matériel d'urgence et de réanimation. La majorité des effets apparaissent dans les trente minutes suivant l'injection, d'où l'obligation d'une surveillance médicale après l'administration. Ils peuvent également être retardés et n'apparaître que plus tard [35] [119]. Suite à de tels effets, la reprise du traitement devra être réévaluée par le médecin.

3.6.2. L'immunothérapie par voie sublinguale

Les réactions systémiques suite à l'ITSC, rares mais sévères, ont, dans les années 1980, remis en cause sa sécurité, le rapport bénéfices/risques, et restreint son utilisation dans certains pays. La recherche s'est alors dirigée vers l'exploration de voies d'administration plus sûres. La première étude traitant de la voie sublinguale a été publiée en 1986. Elle a été réalisée avec des extraits allergéniques d'acariens. L'ITSL représente une alternative, non invasive et efficace, à la voie sous-cutanée dans la désensibilisation des

pneumallergènes perannuels ou saisonniers, reconnue par l'OMS depuis 1998 [135]. Elle constitue, aujourd'hui, la voie la plus utilisée. Elle est indiquée chez l'adulte comme chez l'enfant. Son efficacité, sa sécurité d'emploi ont, également, été prouvées par diverses études. Les indications et les contre indications sont identiques à celles l'ITSC. Ces dernières sont complétées par l'impossibilité de mise en place du traitement lors de maladies buccales chroniques et temporairement lors de lésions inflammatoires de la muqueuse.

L'ITSL et l'ITSC sont d'efficacité égale [135]. Les doses administrées afin d'obtenir des résultats comparables ne sont, cependant, pas du même ordre. En effet, la voie sublinguale nécessite l'utilisation de doses fortes, 300 à 400 fois supérieures à celles de la voie injectable [157]. Elle présente, tout de même, quelques avantages. La voie sous-cutanée reste la plus expérimentée et la mieux documentée. Elle est sujette à un rythme d'administration confortable durant la phase d'entretien. Cependant, elle implique un déplacement chez le médecin et les injections, indolores dans la majorité des cas, peuvent être parfois un peu douloureuses, source d'appréhension pour le patient, et à l'origine de réactions systémiques sévères. La voie sublinguale, bien qu'administrée quotidiennement ou un jour sur deux, et nécessitant une observance rigoureuse, est réalisée à domicile. La facilité de prise et le faible risque d'effets indésirables graves (rapport bénéfices/risques diminué) font d'elle une voie plus sûre et privilégiée notamment chez les enfants. En 2011, toujours aucune réaction fatale n'était rapportée [26]. Un point négatif ressort malgré tout. La prise à domicile suppose un contrôle médical moins rigoureux. Le patient, et son entourage s'il s'agit d'un enfant, doivent être parfaitement informés et éduqués sur plusieurs points concernant les modalités de prise du traitement, la gestion d'éventuels effets indésirables, la conduite à tenir en cas d'oubli de prise. La compréhension, l'adhésion et la coopération du patient doivent être contrôlées au début mais aussi tout au long du traitement lors de visites de suivi trimestrielles ou au moins biannuelles.

La voie sublinguale ne doit pas être confondue avec la voie orale. Dans l'ITSL, l'extrait allergénique est placé sous la langue pendant plusieurs minutes avant d'être dégluti. Il a très rapidement été démontré que l'absorption de l'allergène à travers la muqueuse buccale était négligeable voire absente. L'allergène persiste durablement dans la bouche [26] et interagit avec les cellules dendritiques, particulièrement les cellules de Langerhans, présentes en grand nombre dans la muqueuse buccale [133] [134] [135]. Ce contact est à l'origine de l'induction de la tolérance après migration dans les ganglions lymphatiques de la chaîne cervicale et sous maxillaire [158]. Les cellules de Langerhans induisent une production d'IL-10, de TGFβ et d'IFNγ encore plus importante qu'au niveau de la peau, attribuant à la muqueuse buccale un fort pouvoir tolérogène [135], et faisant d'elle un site de tolérance immunitaire naturel [159].

Les extraits allergéniques utilisés pour l'ITSL sont des extraits aqueux non modifiés ou modifiés uniquement chimiquement, les allergoïdes [137]. Ils existent sous deux présentations : une forme « solution », à administrer à l'aide d'une pompe ou d'une pipette doseuse, et une forme « comprimé », les lyophilisats oraux.

3.6.2.1. Préparations sublinguales

A son origine, dans les années 1990, l'ITSL ne faisait appel qu'aux APSI. Ils correspondent à des extrais ou mélanges d'extraits allergéniques standardisés ou non, lyophilisés ou dilués sous forme liquide, s'adaptant au mieux au profil allergénique de chaque patient. Tout comme les APSI destinés à l'ITSC, ils se conservent au réfrigérateur à une température comprise entre +2°C et +8°C. Ils sont pris en charge à 65% par la sécurité sociale.

Ces APSI sont principalement employés dans la désensibilisation aux pollens et aux acariens. Ils sont également disponibles, mais ont fait l'objet de moins d'études, pour les phanères d'animaux et les moisissures.

Cette voie de désensibilisation est communément utilisée en Europe. Ce n'est, en revanche, pas le cas aux Etats-Unis où l'ITSL n'est pas encore approuvée et où aucun extrait n'est autorisé par la FDA [35].

Protocole

La posologie est adaptée en fonction du profil allergénique. Il n'y a pas de protocole type. Celui-ci sera déterminé par le médecin pour chaque patient. Tous présentent, tout de même, des similitudes. Le traitement comporte toujours les deux phases d'initiation et d'entretien. La phase d'initiation est plus rapide que dans l'ITSC conventionnelle. Elle consiste en une administration quotidienne et se déroule sur une dizaine ou une quinzaine de jours jusqu'à ce que la dose maximale supportée ou recommandée soit atteinte. Des extraits de concentrations toujours croissantes sont utilisés avec, pour chaque flacon, donc pour chaque concentration, une augmentation de dose sur trois à six jours. Dans la majorité des cas, les protocoles utilisent deux ou trois concentrations différentes, 10 et 100 ou/et 300IR ou IC/mL (tableaux 7 et 8). Des concentrations inférieures peuvent être employées comme 0,1 ou 1IR ou IC/mL chez les patients très sensibles. Plusieurs paramètres sont à prendre en compte lors de cette phase car ils peuvent influencer la tolérance du traitement. Des doses trop élevées à l'initiation ou une augmentation trop rapide de celles-ci entraîneraient un risque augmenté de réactions secondaires [160]. En cas d'oubli de dose

pendant la phase d'initiation, la reprise du traitement devra être effectuée selon les recommandations du prescripteur alors sollicité. Durant la phase d'entretien, les administrations s'effectuent soit quotidiennement, soit tous les deux jours ou trois fois par semaine [138]. La dose d'entretien est le plus communément de 300IR ou IC. Elle peut être de 100 IR ou IC pour certains extraits. Le rythme des administrations et la dose sont établis pour chaque patient individuellement par le prescripteur en fonction des sensibilisations mais aussi de la tolérance du traitement observée durant la phase d'initiation. L'apparition d'effets indésirables pouvant conduire à une diminution de posologie. Le patient peut être confronté à l'oubli d'une ou plusieurs prises ou à une interruption volontaire du traitement notamment lors d'une vaccination, d'un état infectieux ou d'un désagrément inflammatoire au niveau de la muqueuse buccale comme vu précédemment. Si le patient oublie une dose, il ne doit pas la doubler le lendemain pour la compenser. Si l'oubli ou l'arrêt du traitement est inférieur à sept jours, le traitement est continué à la dose d'entretien habituelle sans modification. Si l'arrêt du traitement est supérieur à une semaine, la reprise du traitement et la posologie devront être préalablement réévaluées par le médecin prescripteur. L'augmentation de dose du flacon en cours peut être recommencée et peut être suffisante si l'oubli est inférieur à un mois [161].

Tout comme pour l'ITSC : - les protocoles de désensibilisation par voie sublinguale concernant les pneumallergènes perannuels peuvent être initiés à n'importe quel moment de l'année tant que les symptômes sont contrôlés, et sont continus sur trois à cinq ans en moyenne ;

- les désensibilisations aux pollens sont débutées avant la saison pollinique afin que la dose d'entretien soit atteinte avant le pic d'exposition, et ne sont pas interrompues ni diminuées durant la saison [138]. Les protocoles sont, soit perannuels et continus sur trois à cinq ans, soit « pré co-saisonnier », arrêtés à la fin de la saison pollinique et renouvelés chaque année pendant trois à cinq saisons [157] [162].

Tableau 7 : Exemple de protocole à deux concentrations avec les extraits de la gamme OSIRIS® du laboratoire ALK-Abello d'après la fiche pratique d'utilisation [142]

CONCENTRATION DE L'EXTRAIT	10IR/mL					300IR/mL						300IR/mL	
JOUR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Quotidiennement ou tous les deux jours ou trois fois par semaine
DOSE avec la pipette graduée	2	4	8	12	16	20	2	4	8	12	16	20 = 300IR	Dose d'entretien = 20

Tableau 8 : Exemple de protocole à trois concentrations avec les extraits de la gamme STALORAL® d'après la fiche d'information fournie lors de la délivrance par le laboratoire Stallergènes [141]

JOUR	CONCENTRATION DE L'EXTRAIT en IR/mL ou IC/mL	DOSE en nombre de pressions
1		1
2		2
3	10	3
4		4
5		5
6		1
7	100	2
8		3
9		1
10		2
11	300	3
12		4
13		5 = 300IR ou IC
Quotidiennement ou tous les deux jours ou trois fois par semaine	300	Dose d'entretien = 5

Modalités d'administration

La prise du traitement est effectuée par le patient lui-même à domicile. Seule la première dose est administrée sous le contrôle de l'allergologue afin de s'assurer de la tolérance du patient à l'extrait utilisé et de prendre en charge les éventuelles complications immédiates [35] [137]. La prise est alors réalisée au cabinet du médecin et suivie d'une surveillance d'au moins trente minutes.

L'éducation du patient est très importante. Lorsque le patient traité est un enfant, une surveillance doit être réalisée par un adulte. A la sortie du réfrigérateur, le patient doit vérifier l'aspect du flacon et de la solution, le contenu, la date de péremption et la dose à administrer. La solution est ensuite déposée sous la langue, maintenue pendant deux minutes puis avalée. Initialement, l'extrait n'était pas avalé mais recraché, le plus important étant le contact d'une durée suffisante avec la muqueuse buccale [162]. Une prise le matin à jeun est préconisée. Le traitement devant être administré en dehors d'une prise de nourriture ou de boisson, ni avant, ni juste après, afin de ne pas empécher ou diminuer l'interaction

entre l'allergène et les CPA. Lors des doubles désensibilisations, il convient de respecter un délai minimum d'une heure entre les deux désensibilisations [138]. Il peut être conseillé d'administrer un extrait le matin et le deuxième avant le repas du midi ou du soir selon les commodités du patient.

Le traitement n'est pas dispensé en officine. Le patient doit envoyer son ordonnance directement au laboratoire en vue d'une livraison. Un certain délai est alors à prévoir. Le patient devra en être conscient et en tenir compte pour les renouvellements dans le but d'éviter une interruption de traitement.

Effets indésirables

La voie sublinguale est mieux tolérée que la voie sous-cutanée. Le traitement étant administré à domicile et quotidiennement, tous les effets ne sont pas forcément rapportés au médecin et la relation de cause à effet avec le traitement n'est pas toujours établie. Pour la majorité, les effets secondaires apparaissent au début du traitement et se résolvent spontanément après quelques doses [119], en une dizaine de jours. S'ils subsistent ou s'ils sont trop importants, une diminution de dose, voire l'arrêt du traitement, ou la mise en place d'un traitement symptomatique par antihistaminiques notamment, pourront être envisagés. Peu d'effets systémiques ont été recencés à titre de rhinite, d'asthme, d'urticaire. Quelques cas d'anaphylaxie, mais jamais fatals, ont été constatés. Plus fréquemment, les patients présentent des douleurs épigastriques, des nausées, des vomissements ou des troubles du transit [35]. Les manifestations les plus régulièrement rencontrées sont des effets locaux, comme une sensation de brulûre, des picotements ou un prurit palatin, un œdème labial ou sublingual [26] [135]. Afin de les diminuer, il peut être conseillé aux patients de se rincer la bouche après la prise, mais pas immédiatement pour ne pas rendre le traitement inefficace.

Gammes d'APSI disponibles en France

En France, les deux laboratoires présentés supra commercialisent une gamme de produits pour l'ITSL.

Laboratoire ALK-Abello [142]

Gamme OSIRIS®: flacons de 10mL de solution d'extrait allergénique standardisé glycérolée accompagnés d'une pipette graduée indiquant le nombre de doses (de 0 à 20). Deux dosages sont disponibles: 10 et 300IR. Lors de la phase d'entretien, 20 doses correspondent à 300IR.

Laboratoire Stallergènes [141]

Gamme STALORAL® : flacons de 10mL de solution d'extrait allergénique glycérinée équipés d'un bouton pressoir. Diverses concentrations sont disponibles selon les extraits : 0,1 - 1 - 10 - 100 et 300IR/mL pour les extraits standardisés, et 0,1 - 1 - 10 et 100IC/mL pour les extraits non standardisés. La dose est déterminée en nombre de pressions. Une pression délivre 200µL d'extrait. La dose d'entretien de 100 ou 300IR est obtenue par la prise de cinq pressions, soit 1mL, du flacon correspondant.

3.6.2.1. Comprimés sublinguaux

Les rhinites allergiques saisonnières affectent 20 à 25% de la population mondiale, dont plus de quatre-vingts millions de personnes en Europe [159]. Les allergies aux pollens de graminées sont incriminées dans plus de 50% des cas [163]. Les laboratoires impliqués dans l'ITA ont alors souhaité développer des médicaments adaptés à un profil allergénique type rencontré chez les personnes sensibilisées aux pollens de graminées et pouvant ainsi être utilisés chez un grand nombre de patients. Depuis quelques années, ont été mis au point des lyophilisats oraux spécifiquement indiqués dans la désensibilisation aux pollens de graminées par voie sublinguale. Devant faire l'objet d'une autorisation en vue de leur commercialisation et soumis à une réglementation stricte, ils représentent les produits d'ITA les mieux documentés. Pour tous, l'administration est quotidienne et se réalise à domicile comme pour les solutions. Parmi leurs avantages, en plus de leur facilité d'utilisation ou de leur meilleure tolérance par rapport à la voie sous-cutanée, ils se conservent à température ambiante, ils sont plus stables et permettent un certain contrôle de la posologie qui devient plus reproductible, constante et précise qu'avec toutes les autres formes disponibles [164]. Malgré tout, ils doivent être utilisés avec prudence chez les sujets ayant présenté des réactions importantes lors d'une ITSC ou d'une ITSL par solutions. Deux spécialités sont commercialisées en Europe dont en France, depuis 2011 et 2012, où elles possèdent une AMM: les spécialités GRAZAX® du laboratoire ALK-Abello et ORALAIR® du laboratoire Stallergènes. Contrairement aux APSI, elles ne sont pas délivrées directement par le laboratoire mais dans les officines. Elles sont inscrites en Liste I et présentent un SMR faible et un ASMR (amélioration du service médical rendu) IV, mineur. Elles ne sont alors remboursées qu'à un taux de 15% par la sécurité sociale.

Pour les deux spécialités et de la même façon que pour les solutions sublinguales, la première prise est réalisée dans le cabinet de l'allergologue et est suivie d'une surveillance médicale de trente minutes. Le traitement n'est pas nécessairement interrompu lors d'une vaccination concomitante. Un avis médical doit cependant être requis.

Les lyophilisats sont conditionnés dans des plaquettes thermoformées et n'en sont retirés qu'au moment de la prise. Ils sont impérativement manipulés avec les doigts secs et placés directement sous la langue jusqu'à dissolution complète, soit pendant au moins une minute, avant d'être avalés. La prise est quotidienne et est réalisée en dehors de toute prise de nourriture ou de boisson. Un délai de cinq minutes doit être respecté avant l'ingestion suivante d'aliment ou de liquide.

Les principaux effets secondaires observés surviennent précocément au cours du traitement, généralement lors de la première année [158]. Il s'agit d'effets locaux apparaissant au niveau du site d'application. Les plus fréquents sont un prurit ou un cedème buccal ainsi qu'une irritation de la gorge disparaissant spontanément au bout de quelques jours. S'ils subsistent, l'instauration d'un traitement pharmacologique par le médecin peut être envisagée ou l'ITA arrêtée. Ils peuvent être accompagnés de signes généraux tels que des céphalées, une asthénie, une toux ou des troubles digestifs. Les réactions systémiques, rhinite, conjonctivite, urticaire, angio-cedème, sont rares mais potentiellement sévères. La prise de comprimés peut, en effet, conduire à un choc anaphylactique, ce qui explique la nécessité de débuter le traitement sous surveillance médicale.

ORALAIR® du laboratoire Stallergènes

Durant la saison pollinique, chaque personne est exposée simultanément à plusieurs pollens de graminées. Les comprimés d'ORALAIR® renferment cinq extraits aqueux de pollens purifiés et standardisés de graminées fouragères responsables de la grande majorité des allergies : la phléole des prés ou *Phleum pratense*, l'ivraie ou *Lolium perenne*, le dactyle ou *Dactylis glomerata*, le pâturin ou *Poa pratensis*, la flouve odorante ou *Anthoxantum odoratum*. Ils existent sous deux dosages : 100 et 300IR.

Le traitement se déroule toujours en deux phases. La dose d'entretien est obtenue en trois jours seulement. La première boîte délivrée, uniquement pour la phase d'initiation, contient une plaquette de trois comprimés à 100IR et une plaquette de vingt-huit comprimés à 300IR. Lors des renouvellements, pour la phase d'entretien, seront délivrés au patient des conditionnements contenant trente comprimés dosés à 300IR [118]. Le premier jour, au cabinet du médecin et sous surveillance, le patient débute avec un comprimé à 100IR. En l'absence de problème, il continue le traitement chez lui avec la prise simultanée de deux comprimés à 100IR, soit 200IR, le deuxième jour, puis un comprimé à 300IR le troisième jour. La dose d'entretien est ainsi atteinte. L'administration de 300IR est ensuite quotidienne. La concentration de 300IR/mL d'un extrait correspond à environ 25mg de chacun des

allergènes majeurs du groupe 5, des ribonucléases, ce qui reproduit les conditions d'exposition et de sensibilisation naturelles en Europe [164]. Une dose inférieure, égale à 100IR, est inefficace, et une dose supérieure, égale à 500IR, est responsable d'un nombre plus important d'effets indésirables [165]. Le protocole de désensibilisation est pré cosaisonnier. L'ITA est débutée quatre mois avant la saison pollinique, soit courant décembre ou début janvier, afin d'obtenir l'efficacité recherchée dès la première saison. Elle est maintenue tout le long de la saison, soit sur au moins deux mois jusqu'à fin juillet, puis arrêtée pour être reconduite lors des deux saisons suivantes [166]. Le traitement est alors administré pendant environ six mois sur trois années consécutives.

GRAZAX® du laboratoire ALK-Abello

Les comprimés de GRAZAX® sont constitués d'un extrait allergénique standardisé de pollen de phléole des prés ou Phleum pratense. Ils sont tous dosés à 75 000 SQ-T (standardised quality tablet unit ou unité de qualité standardisée, une autre unité biologique de standardisation). Ils contiennent environ 15µg d'allergène majeur recombinant rPhI p 5. Le pollen de phléole des prés possède une forte teneur en allergènes notamment en allergènes majeurs des groupes 1 et 5. Près de 90% des personnes allergiques présentent une sensibilisation à un allergène du groupe 1 ou du groupe 5 [158] [163]. Tous sont responsables d'importants phénomènes d'allergies croisées entre les différentes espèces de graminées, ce qui explique pourquoi l'administration de ce seul extrait permettrait de protéger contre l'ensemble des graminées [158]. L'unique dosage disponible fait de ce traitement un cas particulier de la désensibilisation. En effet, il ne dispose pas de deux phases d'initiation et d'entretien. Il est initié directement à une forte dose quotidienne. La première prise est toujours réalisée sous surveillance médicale puis le patient continue le traitement à domicile à la posologie d'un comprimé par jour. GRAZAX® fait l'objet d'un protocole de désensibilisation continu, perannuel, préconisé sur trois années. Il doit également être débuté quatre mois avant la saison pollinique [158] [163].

Un strict équivalent du GRAZAX® est commercialisé aux Etats-Unis par le laboratoire Merck. Il s'agit de la spécialité GRASTEK® à 2800 U AB (unités d'allergène bioéquivalentes) [163].

Dans la même optique que les spécialités citées pour la désensibilisation aux pollens de graminées, les recherches sont actives dans le développement de comprimés sublinguaux indiqués dans d'autres allergies respiratoires affectant de nombreuses personnes. Le laboratoire ALK-Abello, par exemple, développe, en ce moment, un comprimé

sublingual destiné au traitement des allergies respiratoires aux acariens domestiques. Celuici a démontré son efficacité chez l'adulte, lors des études de phase III MITRA et MERIT, dans la rhinite et l'asthme allergiques [167] [168].

3.6.3. Suivi du traitement

L'ITA est un traitement au long court. Cependant, l'ensemble des administrations ne se fait pas en présence du spécialiste prescripteur. En effet, pour l'ITSC, alors que la phase d'initiation est obligatoirement effectuée par l'allergologue, les injections de la phase d'entretien peuvent être réalisées par un médecin généraliste ou un autre spécialiste. De même, dans l'ITSL, seule la première prise est supervisée, la poursuite du traitement est gérée par le patient lui-même. Pourtant, toute désensibilisation nécessite une évaluation régulière de la réponse du patient ainsi que de son observance et de la tolérance au traitement [120]. Des visites, au moins annuelles, chez le spécialiste, doivent alors être suivies. Le patient doit être conscient de leur importance afin d'y être coopératif et capable d'y rapporter tous les éléments permettant de déterminer l'efficacité du traitement et l'évolution de sa maladie. Deux critères de suivi sont cruciaux : l'amélioration des manifestations cliniques allergiques et la diminution du recours aux thérapeutiques pharmacologiques. La réactivité cutanée est également évaluée par prick test. Une diminution est en faveur d'une baisse de sensibilisation à l'allergène, celle-ci n'apparaissant, cependant, que tardivement. Enfin, les tests de provocation et les dosages biologiques peuvent être utilisés, même si ces derniers sont moins pertinents. Un traitement efficace entraîne une diminution retardée des IgE spécifiques et une augmentation des IgG spécifiques.

L'arrêt de l'ITA, hors interruption volontaire du patient, intervient dans plusieurs situations [169] :

- le patient est non répondeur ; suite à la première année de traitement pour les allergènes perannuels ou à l'issue de la première saison pollinique, aucun progrès n'est constaté ;
- les effets indésirables provoqués sont trop gênants ou sévères et non résolus par une diminution de posologie, ou bien le traitement est trop contraignant;
- le patient présente subitement une contre indication à la désensibilisation ;
- une désensibilisation contre les allergies respiratoires est arrêtée après trois à cinq ans de traitement lorqu'une absence ou une réduction considérable des symptômes est notable depuis un ou deux ans et est associée à des

résultats aux tests cutanés, de provocation ou dosages biologiques en faveur d'une suppression ou d'une diminution significative de la sensibilisation à l'allergène. La désensibilisation aux venins d'hyménoptères sera arrêtée lorsque la durée de traitement sera évaluée suffisante par le spécialiste pour que les risques encourus par le patient lors d'éventuelles nouvelles piqûres soit assez faible. Une négativité des tests cutanés et du taux d'IgE spécifiques y étant très favorable. Elle sera systématiquement accompagnée d'une prescription d'adrénaline auto-injectable. Le traitement sera, au contraire, prolongé, au-delà de cinq ans, chez les patients à haut risque (mastocytose, exposition professionnelle, réaction initiale sévère, réaction lors d'une injection de venin au cours de l'ITA).

Dans les deux cas, l'arrêt du traitement doit être progressif et nécessite une phase de sevrage.

3.7. Le cas particulier des allergies alimentaires

Les allergies alimentaires concernent un demi milliard de personnes, de tout âge, dans le monde [30], et présentent un faible taux de guérison spontanée, selon notamment le processus de marche allergique. Elles sont à l'origine de réactions sévères ou de chocs anaphylactiques, et sont très impliquées dans les phénomènes d'allergies croisées.

Initialement, la seule possibilité de traitement était une éviction totale et définitive de l'aliment en cause. Celle-ci doit être rigoureuse, bien que contraignante au quotidien. Cependant, la suppression totale du contact de l'organisme avec l'allergène ne permet pas l'induction d'une tolérance naturelle [170]. Au contraire, la sensibilisation du patient augmente, entraînant des réactions de plus en plus sévères lors d'expositions accidentelles [171]. De plus, l'éviction allergénique devient difficile. Malgré l'étiquetage, des allergènes peuvent être masqués dans les aliments issus de l'industrie agro-alimentaire. Certains produits sont, à l'inverse, non étiquetés, comme les produits de fabrication artisanale, et leur composition peut être inconnue.

Le traitement des allergies alimentaires persistantes s'oriente de plus en plus vers l'immunothérapie spécifique par l'intermédiaire de nombreuses recherches et études. Le recours à la voie sous-cutanée s'est révélé dangereux et a été abandonné à cause de l'apparition de nombreux effets indésirables [171]. La voie sublinguale peut, quant à elle, être employée. Elle a prouvé son efficacité dans plusieurs études. La première réalisée concernait les allergies au kiwi. Après cinq années d'ITSL puis quatre mois d'éviction, le

patient présentait toujours une tolérance au fruit [172]. D'autres travaux se sont ensuite intéressés aux allergies à la noisette, au lait, à l'arachide ou encore à la pêche [171] [172]. Aujourd'hui, la voie d'administration la plus intéressante est la voie orale. Celle-ci pouvant parfois être précédée d'une ITSL permettant d'initier le processus de tolérance [173] [174]. Parallèlement, la voie épicutanée est également de plus en plus au centre des études. Des preuves sur l'efficacité et la sécurité d'utilisation de ces nouvelles voies restent encore à démontrer avant leur mise en place dans la pratique courante.

3.7.1. L'immunothérapie par voie orale

L'immunothérapie par voie orale (ITO), ou induction de tolérance orale, consiste à la prise *per os* de quantités très faibles puis croissantes d'allergènes alimentaires, l'aliment sous sa forme naturelle cru ou cuit, mélangé à un véhicule inoffensif ou contenu dans une préparation. Les premières études sur l'ITO ont concerné le lait de vache et les œufs de poule, puis l'arachide [171], avant de s'étendre à l'ensemble des allergènes alimentaires. Le traitement permet l'obtention soit, le plus souvent, d'une désensibilisation ou accoutumance, soit d'une tolérance vraie vis-à-vis de l'aliment grâce au contact des allergènes avec les cellules dendritiques intestinales [172]. La tolérance vraie est une guérison définitive qui persiste plusieurs années après l'arrêt de l'ITO. Elle a été démontrée uniquement dans le traitement des allergies aux œufs ou au lait de vache, mais pas dans tous les cas, des réactions réapparaissant parfois en l'absence de consommation régulière. L'accoutumance permet de diminuer le seuil réactogène du patient et empêche ainsi le déclenchement de réactions allergiques lors du contact accidentel avec les allergènes. Cet état doit être entretenu par une consommation très régulière de quantités usuelles de l'aliment concerné [171] [174].

Le traitement serait pratiqué chez les enfants et les adultes présentant une allergie alimentaire médiée par les IgE et persistante, qui n'a alors pas disparu à l'âge habituel de guérison qui est de cinq ou six ans pour les allergies au lait de vache et aux œufs par exemple, impliquant un aliment de consommation courante ou lorsque le sujet présente un haut risque de réaction sévère lors d'une exposition accidentelle [171]. L'étape préalable du diagnostic est toujours aussi importante. Couramment, un TPO est réalisé. Il permet de déterminer le seuil de réactivité du patient afin de définir les doses utilisées lors de l'ITO [175]. D'autres TPO seront réalisés par la suite, pour s'assurer de l'augmentation du seuil de réactivité grâce à l'ITO. L'ITO permet, à terme, que le patient tolère l'aliment à des quantités bien supérieures que la quantité observée avant l'initiation du traitement lors du TPO ou, dans le meilleur des cas, une guérison avec absence de réaction allergique après ingestion de l'aliment, et ce même à de fortes quantités.

Deux types de protocoles sont à l'étude. Il s'agit en premier lieu de protocoles accélérés, rush, permettant d'atteindre une tolérance en seulement quelques jours. Le premier, utilisé dans l'allergie au lait de vache, a été décrit en 1999. Il se réalisait sur cinq jours [176]. Cette technique expose les patients à un risque important de réactions anaphylactiques. Elle est alors délaissée au profit de protocoles lents. Ces derniers se caractérisent par une phase d'initiation réalisée sur plusieurs semaines ou plusieurs mois. Ce début de traitement correspond à la phase d'induction de la tolérance. Elle se déroule généralement en deux temps. Le premier repose sur une augmentation rapide de doses, en un ou deux jours. Celle-ci se réalise sous surveillance médicale afin de prévenir l'apparition éventuelle de manifestations allergiques. Les patients peuvent, parfois même, être hospitalisés. La dose de départ est très faible, inférieure au seuil de réactivité du sujet [177]. Le deuxième consiste en une augmentation progressive jusqu'à l'atteinte de la dose optimale et l'obtention d'un état de tolérance. Lors de chaque nouvelle augmentation, toutes les semaines ou deux, une surveillance médicale est requise. En dehors de ces prises, le traitement est poursuivi quotidiennement à domicile. Vient, enfin, la phase d'entretien ou de maintenance de la tolérance grâce à une consommation quotidienne ou plusieurs fois par semaine de l'aliment [61] [172] [175]. Avec l'ITO, un des inconvénients rencontrés est qu'une tolérance vraie n'est que rarement atteinte. L'accoutumance induite impose une consommation continue et pérenne de l'aliment. En effet, une interruption est susceptible d'entraîner une récidive de l'allergie.

3.7.2. L'immunothérapie par voie épicutanée

La présence importante de cellules de Langerhans au niveau de l'épiderme, fait de la peau une voie d'administration intéressante pour l'ITA. L'immunothérapie par voie épicutanée (EPIT) est développée dans le traitement des allergies alimentaires mais également dans le traitement des allergies respiratoires. Elle a déjà fait l'objet d'essais, il y a plus de cinquante ans. Elle est facile d'utilisation, non invasive et non douloureuse, ce qui peut améliorer l'observance et favoriser le déroulement du traitement à domicile. L'allergène, contenu dans un patch, est appliqué directement sur la peau, au niveau du bras ou du dos, où il interragit avec les CPA. L'épiderme n'étant pas vascularisé, il n'y a pas de passage systémique de l'allergène, ce qui réduit considérablement le risque de réactions généralisées [178] [179]. Cette voie pourrait être utilisée avant l'âge de cinq ans et sur une durée inférieure à celle de l'ITSC ou de l'ITSL. Cependant, des effets indésirables locaux sont couramment rapportés à titre d'érythème, d'eczéma ou de prurit au niveau du site d'application du dispositif [172] [180]. Les études diffèrent sur les allergènes testés, les protocoles utilisés, la durée et la fréquence d'application des patchs ainsi que la durée de

traitement. De plus, la technique est réalisée soit sur une peau saine [181], soit sur une peau strippée, par abrasion préalable, qui peut favoriser la pénétration de l'allergène et activer les kératinocytes à action pro-inflammatoire [178] [179]. Pour le traitement des allergies alimentaires, les dispositifs sont principalement appliqués sur la peau saine. Les dispositifs Viaskin® Peanut, Milk ou Egg du laboratoire DBV Technologies (France), en cours de développement, pourront alors être employés [182]. Ce sont des systèmes occlusifs. La sueur s'accumulant sous le patch hydrate la couche cornée et dissout les protéines allergisantes présentes sous forme lyophilisée, facilitant ainsi leur contact avec les CPA. [183]. Pour les allergies respiratoires, le patch se pose généralement sur une peau strippée. Des résultats positifs sur son efficacité et sa sûreté ont déjà été prouvés chez l'animal mais aussi dans les allergies aux protéines de lait de vache chez l'enfant [181], à l'arachide, ou encore dans la rhinite allergique (pollinose ou allergie aux acariens) de l'adulte [178] [179] [184]. Son emploi pourrait être aussi associé à d'autre voies, toujours dans un souci de tolérance et d'efficacité, ou bien pour assurer la phase d'entretien de manière moins contraignante [185]. Des études complémentaires sont cependant encore nécessaires pour statuer à son sujet et définir les modalités de traitement.

3.8. Perspectives d'avenir ou alternatives au traitement

Les recherches visant à élargir les indications de la désensibilisation ne se limitent pas aux allergies alimentaires. Elles portent également sur les allergies au latex et la dermatite atopique [26]. Mais le futur du traitement ne concerne pas seulement ses indications. En effet, grâce aux progrès de la biologie moléculaire notamment, les scientifiques cherchent à élaborer de nouveaux actifs permettant d'augmenter l'efficacité de l'ITA et son observance, tout en en réduisant les effets secondaires déjà bien diminués depuis l'arrivée de la voie sublinguale. Actuellement, la majorité des solutions proposées visent à améliorer la voie sous-cutanée uniquement, l'ITSL en étant déjà une alternative. Parallèlement, de nouvelles méthodes de traitement et surtout de nouvelles voies d'administration émergent et font l'objet de plusieurs études.

3.8.1. Protocoles mixtes

Chacune des deux voies utilisées couramment présente des avantages et des inconvénients. Les deux sont efficaces mais pour l'ITSC, par exemple, il existe des limites d'utilisation notamment chez les enfants à cause des effets indésirables et de l'inconfort des injections répétées. Pour l'ITSL, hormis la première prise réalisée avec le médecin, l'augmentation des doses est effectuée seule par le patient. Afin de profiter du meilleur des

deux techniques, des recherches sont dirigées vers l'utilisation de protocoles les associant toutes les deux. L'augmentation des doses est alors réalisée par voie sous-cutanée et la phase d'entretien par voie sublinguale. Une étude a expérimenté ce protocole dans la désensibilisation aux acariens chez des enfants asthmatiques présentant une rhinite. L'association de l'ITSC et de l'ITSL est comparée à l'ITSC seule, l'ITSL seule et à un traitement pharmacologique seul. L'association de l'ITSC et de l'ITSL s'est révélée efficace, et même supérieure à l'ITSC seule et l'ITSL seule pour la rhinite allergique. La combinaison des deux modes de désensibilisation pourrait potentialiser les mécanismes de tolérance. D'autres études à plus grande échelle sont à réaliser pour conclure précisément sur l'utilité et l'efficacité de cette technique [186].

3.8.2. Evolution des extraits

3.8.2.1. Allergènes recombinants

Les allergènes recombinants ne sont actuellement employés que lors du diagnostic de l'allergie où ils permettent d'établir un profil de sensibilisation très détaillé de chaque patient et ont un rôle majeur dans la détermination des réactivités croisées. Les extraits utilisés lors des désensibilisations, issus de sources allergéniques, contiennent un ensemble de molécules regroupant des protéines allergisantes auxquelles le patient traité est allergique mais également des molécules allergisantes auxquelles le patient traité n'est pas sensibilisé ou encore des protéines non allergisantes ou toxiques susceptibles d'influencer la réponse immunitaire [187]. Leur teneur en allergènes pertinents et majeurs est importante. Des allergènes mineurs, dont la teneur peut être limitée ou négligeable dans les extraits utilisés, sont, pourtant, parfois incriminés chez certains sujets. Dans ce cas, ces individus pourraient ne pas répondre à un traitement par un extrait standard. Une meilleure réponse serait observée avec l'emploi d'un extrait contenant une combinaison particulière d'allergènes auxquels la personne est sensibilisée [147].

Les allergènes recombinants sont des allergènes moléculaires, donc des molécules strictement identifiées et caractérisées, hautement purifiés, issus du génie génétique et équivalents aux molécules naturelles purifiées. Ils sont obtenus avec la technique de l'ADN recombinant par clonage des gènes codant pour les protéines allergisantes. Ils sont produits en grande quantité et de manière très reproductible [37] [188]. Plusieurs centaines d'allergènes ont déjà été clonés [189]. Ils permettent ainsi de diminuer les problèmes rencontrés lors de la standardisation et, également, la fabrication d'extraits dont la composition est limitée aux protéines allergisantes identifiées, augmentant alors leur spécificité et l'efficacité du traitement [4]. Ils pourraient être à l'origine de la préparation de traitements personnalisés encore plus adaptés au profil allergique de chaque patient. Des

essais ont démontré leur efficacité dans l'ITA. Certaines études, mais pas la totalité, apportent même la preuve d'une supériorité par rapport à un traitement par les extraits actuellement utilisés [147] [190].

La recherche se dirige aujourd'hui vers la production de variants hypoallergéniques. Ceux-ci sont à ne pas confondre avec les allergènes recombinants de type sauvage précédemment décrits qui possèdent les mêmes caractéristiques structurales et immunologiques que les allergènes naturels et miment exactement leur action pouvant alors être à l'origine des mêmes effets indésirables. Les allergènes hypoallergéniques sont modifiés ou dénaturés, au niveau de leur structure tridimensionnelle, en vue de réduire ou de supprimer leur capacité de liaison aux IgE tout en conservant l'activité des épitopes se liant aux LT et donc leur immunogénicité. Leur allergénicité ainsi réduite, ils possèdent deux principaux avantages. Ils sont à l'origine de très peu ou pas d'effets indésirables et pourront être administrés à plus forte dose permettant d'atteindre la dose d'entretien plus rapidement [188]. Leur utilisation est plus adaptée à l'ITSC. Le projet FAST étudie leur emploi dans le traitement des allergies alimentaires par ITSC, voie non utilisée actuellement à cause des effets indésirables provoqués [191]. Dans l'ITSL, le type sauvage est préféré pour une capture plus facile de l'allergène par les CPA au niveau de la muqueuse buccale [189].

3.8.2.2. Peptides

Lors de la présentation de l'allergène par les CPA, les épitopes reconnus par les LT sont les épitopes T. De nombreuses études portent sur l'utilisation future de peptides synthétiques de petite taille dérivant des épitopes T spécifiques de l'allergène comme alternative aux extraits naturels dans l'ITSC. Les épitopes T sont invisibles pour les IgE et se lient spécifiquement aux récepteurs des LT [188]. De cette manière, la réaction médiée par les IgE est évitée et seule une réponse T spécifique est induite permettant l'obtention d'une tolérance immunologique. Les effets indésirables observés durant une ITA s'en voient réduits, d'où le caractère hypoallergénique de ces peptides [192]. Les premiers essais réalisés avec cette technique concernent l'allergène majeur du chat Fel d 1, les allergènes de venin d'hyménoptères dont Api m 1, et l'allergène Amb a 1 de l'ambroisie. Les résultats obtenus mettent en évidence leur efficacité mais également l'induction fréquente de réactions tardives apparaissant après un traitement utilisant des doses élevées de peptides. Les symptômes engendrés seraient dus à l'activation des LT [193]. De telles réactions bloquent actuellement la commercialisation de ces dérivés pourtant prometteurs. Elles ne

sont pas retrouvées lors d'un traitement à faible dose. Déterminer la dose optimale et empêcher la survenue de ces manifestations tardives sont deux des objectifs centraux des études.

3.8.2.3. Allergoïdes

Les allergoïdes sont obtenus à partir d'un extrait allergénique seul ou d'un mélange d'extraits par polymérisation par un aldéhyde, le plus souvent du formaldéhyde ou du glutaraldéhyde. Le procédé affecte les épitopes interagissant avec les IgE tout en conservant les épitopes se liant aux LT [190]. Les allergènes ont alors une allergénicité diminuée tout en conservant leur immunogénicité. Cette modification chimique effectuée, ils peuvent, ou non, ensuite subir des modifications physiques comme une adsorption sur un gel d'hydroxyde d'aluminium ou de la tyrosine. Les allergoïdes obtenus sont employés dans l'ITSC et induisent une meilleure tolérance du traitement [140]. Ils ne sont pas encore utilisés en France ni aux Etats-Unis mais couramment dans d'autres pays européens dans la formulation de produits pour ITSC. Peuvent être citées, comme exemples, les gammes ALLERGOVIT® et ACAROID® du laboratoire Allergopharma (Allemagne), ou encore DEPIGOID® du laboratoire LETI (Allemagne) [190].

3.8.3. Autres voies pouvant être utilisées

Tout comme l'introduction de la voie sublinguale et l'utilisation des voies orale et épicutanée dans les allergies alimentaires notamment, l'exploration de nouvelles voies d'administration se fonde sur plusieurs objectifs : améliorer la tolérance au traitement et son observance, diminuer le risque de survenue d'effets indésirables tout en maintenant ou augmentant l'efficacité de la désensibilisation. L'ITSC est invasive, peut être responsable de réactions sévères et impose de nombreuses injections sur trois à cinq années. L'ITSL est bien mieux tolérée, mais elle nécessite une administration quotidienne susceptible de gêner de nombreux patients. Différentes voies sont en cours d'études.

Deux voies respiratoires constituent des voies d'administration locales, non invasives. Est abordée premièrement la voie nasale ou intra-nasale. L'extrait allergénique, une poudre sèche ou une solution, est pulvérisé directement dans le nez. Une variante, d'utilisation plus aisée, emploie des bandelettes recouvertes d'allergènes placées dans la cavité nasale [180]. Cette voie a prouvé son efficacité par une réduction des manifestations cliniques et du recours aux thérapeutiques symptomatiques [194], mais son utilisation est freinée par la survenue d'effets indésirables locaux liés à la voie d'administration [180] [190]. Elle reste une

voie intéressante pour le traitement des allergies aux pneumallergènes nécessitant d'avantage de recherches. Vient la voie bronchique ou intra-bronchique ensuite. L'extrait allergénique, destiné à être inhalé, se présente sous forme de solution, suspension ou poudre sèche. La majorité des essais démontrent une efficacité clinique faible voire absente et un rapport bénéfices/risques non favorable [180]. Elle ne représente pas une voie à privilégier pour l'avenir de la désensibilisation.

Le développement de la voie intralymphatique, ou ITIL, est plus récent. Cette voie fait appel à seulement trois injections, quidées sous échographie, de faibles doses d'allergènes directement dans les ganglions lymphatiques inguinaux. L'injection ne prend que quelques minutes et n'est pas douloureuse. La gêne ressentie est comparable à celle provoquée par une ponction veineuse ou une injection sous-cutanée. Lors de l'ITSC et de l'ITSL, une partie seulement des allergènes administrés est présentée aux LT dans les ganglions lymphatiques après prise en charge et clivage par les CPA. En réalisant l'injection directement dans les ganglions, l'allergène, entier, possèderait un pouvoir immunogène plus important [195] à l'origine d'une tolérance induite plus rapidement. Dès les premiers essais réalisés, la technique est apparue comme la plus prometteuse. En effet, pour les allergies respiratoires, les trois injections seraient aussi efficaces qu'une désensibilisation réalisée actuellement sur trois ans pour soulager les symptômes et induire une tolérance tout en utilisant des doses bien plus faibles d'allergènes et en causant moins de réactions secondaires systémiques [180]. L'efficacité serait aussi équivalente lors des désensibilisation aux venins d'hyménoptères [195]. Malgré ces résultats, le traitement n'est pas encore prêt à être utilisé, plusieurs modalités et le schéma thérapeutique optimal restent encore à être déterminés précisément.

3.8.4. Traitement anti-IgE

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 produit à partir d'un anticorps murin. Il s'agit d'un anti-IgE. Il se fixe sélectivement sur les IgE humaines circulantes. Cette neutralisation entraîne une diminution du taux d'IgE circulantes et bloque leur liaison sur les récepteurs de haute affinité des mastocytes et des polynucléaires basophiles empêchant ainsi l'activation de ces cellules effectrices et donc l'initiation de la cascade de réactions à l'origine du déclenchement de la réaction allergique. Son action est associée à un rétro-contrôle négatif à l'origine d'une baisse d'expression et d'activité des RFc&RI [78] [185] [196].

Il est le principe actif de la spécialité XOLAIR®. Le XOLAIR® se présente sous forme d'une solution destinée à être injectée par voie sous-cutanée, disponible sous deux dosages, 75 et 150mg. Il est soumis à la législation concernant les médicaments d'exception, à prescription initiale hospitalière annuelle et dont la prescription initiale et les renouvellements sont réservés aux spécialistes en pédiatrie et en pneumologie, ainsi qu'aux spécialistes en dermatologie et en médecine interne pour le haut dosage. Il s'agit d'un traitement au long cours dont l'efficacité est dose-dépendante. Il est actuellement indiqué comme traitement additionnel de l'asthme allergique sévère persistant insuffisamment contrôlé ou resistant au traitement classique par bêta 2 agoniste inhalé de longue durée d'action et corticothérapie inhalée à forte dose, chez l'enfant, à partir de six ans, et chez l'adulte présentant une sensibilité pour un pneumallergène perannuel démontrée par test cutané ou dosage *in vitro*. Le XOLAIR® est aussi indiqué, à partir de douze ans, en traitement additionnel de l'urticaire chronique spontanée associé à un traitement antihistaminique H1 insuffisant [118].

Plusieurs études ont démontré une amélioration du contrôle de l'asthme, des symptômes cliniques après traitement par omalizumab, avec une diminution de fréquence des exacerbations, accompagnée d'une diminution du recours aux autres thérapeutiques [196] à l'origine d'un impact positif sur la qualité de vie des sujets. Les mêmes bénéfices ont été observés chez les patients présentant une rhinite allergique concomitante [78] [197]. Bien que ne possédant pas l'indication, son efficacité a été évaluée, de la même façon, dans les autres maladies allergiques respiratoires [197]. Des études ont alors prouvé son implication dans l'amélioration du contrôle de la rhinite allergique, seule, perannuelle ou saisonnière [196] avec diminution des symptômes [78].

Enfin, des essais sont effectués sur l'utilisation de l'association omalizumab-ITA. Les résultats obtenus sont concluants. Un prétraitement par l'omalizumab avant une désensibilisation aux venins d'hyménoptères entraînerait une amélioration de la tolérance de l'ITA permettant de réaliser la phase d'augmentation de dose et d'atteindre la phase d'entretien chez des sujets pour qui une précédente désensibilisation avait dû être interrompue. Son maintien durant l'ITA s'est également montré positif, son arrêt ou une diminution de posologie pouvant provoquer une réapparition des réactions secondaires à la désensibilisation. Aussi, la désensibilisation contre des pneumallergènes est à l'origine d'une mauvaise tolérance respiratoire et, par conséquent, est contre-indiquée chez les patients présentant un asthme sévère persistant ou mal contrôlé. La mise en place d'un prétraitement et d'un traitement concomitant par omalizumab chez ces mêmes individus permettrait un

contrôle de l'asthme et la reprise d'une désensibilisation associée à une meilleure tolérance aboutissant à terme à l'arrêt de l'omalizumab tout en poursuivant l'ITA. Finalement, l'association serait responsable d'une augmentation d'efficacité globale de la désensibilisation principalement lors des premières années. Une amélioration des manifestations cliniques et une diminution du recours aux thérapeutiques symptomatiques plus importantes seraient observées par rapport à un traitement par omalizumab seul ou une désensibilisation seule [190] [196].

L'utilisation de l'omalizumab en prétraitement et en traitement concomitant d'une ITO commence à être étudiée notamment dans l'allergie au lait de vache. Elle permettrait une augmentation de doses rapide et plus sûre, avec moins d'effets indésirables observés [61] [185] [198].

3.8.5. Utilisation d'un agoniste des Toll-like récepteurs

Les récepteurs Toll-like (TLR) sont des récepteurs de l'immunité retrouvés à la surface de cellules phagocytaires dont les cellules dendritiques. Ils répondent, à la stimulation par de nombreux pathogènes, en induisant des réponses Treg et Th1 non spécifiques. Plusieurs agonistes de ces récepteurs sont connus comme les endotoxines bactériennes ou le monophosphoryl lipid A, agonistes du TLR-4, ou encore les séquences nucléotidiques CpG non méthylées courantes dans l'ADN bactérien, agonistes du TLR-9 [190] [199]. Ces agonistes sont devenus la cible de plusieurs recherches visant à améliorer la réponse et l'efficacité de l'ITA.

Par exemple, la spécialité Pollinex Quattro ® du laboratoire Allergy Therapeutics (Royaume-Uni), associe un allergoïde, issu d'une polymérisation par glutaraldéhyde et adsorbé sur de la tyrosine, au monophosphoryl lipid A (MPL). Elle est indiquée, chez l'enfant et chez l'adulte, dans le traitement de l'asthme allergique ou des rhinites ou conjonctives allergiques saisonnières aux pollens d'arbres, de graminées ou d'herbacées. Le traitement est réalisé sur trois années consécutives. Il est pré saisonnier et consiste en quatre injections sous-cutanées dans un intervalle d'un mois en moyenne. Après administration, le MPL, associé à plusieurs extraits de pollens, induit, par sa liaison au TLR-4, la sécrétion d'IFN γ et d'IL-10 à l'origine de réponses Th1 et Treg spécifiques des différents allergènes et non spécifiques, renforçant et intensifiant ainsi l'activité de l'ITA [200]. Plusieurs études ont souligné que le traitement était à l'origine d'une amélioration des manifestations cliniques allergiques, d'une diminution du recours aux thérapeutiques symptomatiques, d'une baisse de réactivité cutanée lors de prick test, d'une augmentation du taux d'IgG spécifiques et d'une absence d'augmentation du taux d'IgE durant la saison pollinique [190]. Les douze

administrations effectuées sur trois ans pourraient, à terme, remplacer une ITSC conventionnelle effectuée sur trois à cinq ans et ses nombreuses injections, entre trente et quatre-vingts.

3.8.6. Traitements homéopathiques

L'homéopathie était utilisée avant les découvertes de Noon. Blackley, qui a démontré l'implication du pollen dans le rhume des foins au début des années 1870, prescrivait déjà le mélange « Pollens ». Cette prise en charge, autre que symptomatique, fait appel à deux traitements différents adaptés soit à l'étiologie de l'allergie via les isothérapiques, soit aux mécanismes de l'allergie via des médiateurs de l'allergie comme les souches Poumon histamine ou Histamine. Ils ne consistent pas en une méthode de désensibilisation proprement dite mais sont cités car ils visent à améliorer la tolérance du patient vis-à-vis d'un allergène. Ils peuvent, de plus, être demandés par les patients adeptes de l'homéopathie ou proposés par leur homéopathe. Ils ne possèdent pas la même efficacité ni le même rôle préventif que l'ITA. Leur effet n'est notable que durant l'exposition à l'allergène concerné avec une diminution de la réactivité du patient. De plus, ils peuvent être à l'origine d'aggravations cliniques ce qui nécessite leur association à un traitement homéopathique symptomatique complémentaire. Les protocoles ne sont pas codifiés et peuvent utiliser des dilutions croissantes, décroissantes ou constantes. Une prise régulière lors des périodes d'exposition semble être, dans tous les cas, la prescription la plus adaptée [201] [202].

L'isothérapie utilise des remèdes préparés à partir des souches allergéniques. Elle regroupe les autoisothérapiques et les hétéroisothérapiques. L'autoisothérapie intervient lorsque l'allergène en cause n'est pas clairement identifié ou lorsque le patient présente des allergies à de nombreux allergènes. Les produits utilisés sont préparés à partir d'une substance fournie par le patient lui-même (urines, selles, salive, pus). Elle est interdite en France. L'hétéroisothérapie utilise des préparations conçues à partir d'allergènes extérieurs au patient, identifiés lors du diagnostic de l'allergie et isolés. De nombreux allergènes responsables des allergies saisonnières ont été identifiés par les laboratoires permettant la fabrication de produits contenant des pollens isolés ou un mélange comme celui nommé Pollens.

La désensibilisation améliore la qualité de vie des patients et permet même d'éviter la survenue d'accidents anaphylactiques potentiellement mortels. Elle induit, de plus, la

réduction ou la suppression du recours aux thérapeutiques symptomatiques, parfois utilisées sur de longues périodes sinon à vie, engendrant un coût important pour la société.

Ce traitement de deuxième intention est de plus en plus connu par le grand public. Son emploi est couramment sollicité par les spécialistes. Les patients eux-mêmes en viennent à le quémander lorsqu'il n'est pas proposé.

Son efficacité certaine conduit à la nécessité du développement et de l'amélioration de la technique. Dans cette optique, plusieurs axes de recherches, probants et prometteurs, sont en cours.

Conclusion

L'allergie, comme il en est communément fait référence, correspond aux réactions d'hypersensibilité de type I de la classification de Gell et Coombs, immédiates et médiées par les IgE. Elle est la conséquence d'une réponse anormale, exagérée et spécifique de l'organisme lors du contact répété avec un allergène, une substance étrangère normalement tolérée par le système immunitaire et issue de sources allergéniques diverses ordinairement retrouvées dans notre environnement. Elle représente un réel problème de santé publique en affectant une part de plus en plus importante de la population mondiale, adultes et enfants confondus. Les multiples symptômes engendrés, d'intensité variable et évoluant avec le temps, sont gênants et ont un impact négatif sur le quotidien des individus concernés. Une prise en charge sûre et adaptée est nécessaire. Les différentes classes pharmacologiques de médicaments disponibles ne sont que symptomatiques. Bien que convenables pour certaines personnes, elles peuvent se révéler insuffisantes. Le recours à l'immunothérapie spécifique intervient alors, et ce uniquement, après l'étape préalable du diagnostic, indispensable et déterminant.

Nommée couramment désensibilisation, l'immunothérapie spécifique de l'allergène est actuellement l'unique traitement curatif de l'allergie IgE-médiée. Elle est associée aux mesures d'éviction allergénique et aux traitements pharmacologiques symptomatiques. Elle permet de modifier le cours naturel de la maladie par l'induction d'une tolérance immunologique spécifique durable et rémanente, se traduisant par une réponse normale du système immunitaire lors de contacts avec l'allergène incriminé. L'ITA a fait ses preuves dans le traitement de l'hypersensibilité de type I. Les effets produits sont observés à long terme, plusieurs années après l'arrêt du traitement. Elle abolit le risque de survenue de réactions sévères, potentiellement mortelles, chez la quasi-totalité des patients concernés, initialement sensibles et allergiques aux venins d'hyménoptères. Elle réduit ou supprime les manifestations cliniques et le recours aux traitements symptomatiques, et elle augmente la qualité de vie des individus sujets aux allergies respiratoires. Et ce, tout en prévenant toute aggravation clinique, l'apparition de nouvelles sensibilisations, ou le déclenchement d'un asthme chez les patients atteints de rhinite seule. Les deux voies actuellement utilisées, sous-cutanée et sublinguale, bien qu'efficaces et reconnues, imposent un traitement non sans risque, long et plutôt contraignant, ne pouvant ainsi être conduit uniquement chez les patients motivés et éduqués. L'avenir du traitement repose sur la mise au point de techniques plus sûres, plus rapides et d'efficacité égale ou augmentée, ainsi que sur l'élargissement de ses indications aux allergies alimentaires mais également à l'allergie au latex et la dermatite atopique notamment.

Références bibliographiques

- [1] KAY A. B. « 100 years of 'Allergy': can von Pirquet's word be rescued? ». *Clin. Exp. Allergy*. 2006. Vol. 36, n°5, p. 555–559.
- [2] BERGMANN K.-C., RING J. *History of Allergy*. [s.l.]: Karger Medical and Scientific Publishers, 2014. 445 p.ISBN: 978-3-318-02195-0.
- [3] JOHANSSON S. G. O., HOURIHANE J. . 'B, BOUSQUET J., BRUIJNZEEL-KOOMEN C., DREBORG S., HAAHTELA T., KOWALSKI M. L., MYGIND N., RING J., VAN CAUWENBERGE P., VAN HAGE-HAMSTEN M., WÜTHRICH B. « A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force ». *Allergy* [En ligne]. 1 septembre 2001. Vol. 56, n°9, p. 813-824. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2001.00002.x-i1 >
- [4] RAFFARD M., PARTOUCHE H. *Allergologie en pratique* [En ligne]. [s.l.]: Elsevier Masson, 2008. Disponible sur: < http://hotep.lyon.inserm.fr/ALLERGOLOGIE_GENERALE/2-6_Conduite_diagnostique-Allergologie_pratique.pdf > (consulté le 15 septembre 2015)
- [5] « REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE ». [s.l.]: [s.n.], [s.d.]. Disponible sur: < http://www.microbiologybook.org/French-immuno/immchapter17.htm > (consulté le 15 septembre 2015)
- [6] MOLKHOU P. « L'allergie : de l'Antiquité à la découverte de l'IgE ». Rev. Fr. Allergol. [En ligne]. septembre 2011. Vol. 51, n°5, p. 500-505. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2011.04.002 >
- [7] RING J., GROSBER M., BROCKOW K., BERGMANN K.-C. « Anaphylaxis ». In: BERGMANN K-C, RING J, ÉD. *Chem. Immunol. Allergy* [En ligne]. Basel: S. KARGER AG, 2014. p. 54-61. Disponible sur: < http://www.karger.com?doi=10.1159/000358503 > (consulté le 15 septembre 2015)ISBN: 978-3-318-02194-3.
- [8] RICHET GABRIEL. « La découverte de l'anaphylaxie, brève mais triomphale recontre de deux physiologistes (1902) ». *Hist. Sci. Médicales*. 2003. Vol. 37, n°4, p. 463-470.
- [9] SAITO H., ISHIZAKA T., ISHIZAKA K. « Mast Cells and IgE: From History to Today ». Allergol. Int. [En ligne]. 2013. Vol. 62, n°1, p. 3-12. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.2332/allergolint.13-RAI-0537 >
- [10] PONVERT C., JACQUIER J.-P. « Mécanismes de la réaction allergique du type immédiat : les connaissances indispensables ». *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* [En ligne]. septembre 2003. Vol. 43, n°5, p. 327-329. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/S0335-7457(03)00086-8 >
- [11] DESSAINT J. P., LABALETTE M. « Cellules dendritiques et synthèse des IgE ». *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* [En ligne]. mai 1997. Vol. 37, n°3, p. 261-268. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/S0335-7457(97)80158-X >
- [12] ROZIÈRES A., BEN SAID B., NOSBAUM A., RODET K., BIENVENU J., HENNINO A., NICOLAS J.-F. « Physiopathologie des toxidermies médicamenteuses : contribution des lymphocytes T CD4+ et CD8+ ». Rev. Francoph. Lab. [En ligne]. mars 2009. Vol.



- 2009, n°410, p. 55-60. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X(09)71682-X>
- [13] DESSAINT J.-P. « Modulation de la synthèse de l'IgE chez l'homme ». *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* [En ligne]. avril 2004. Vol. 44, n°3, p. 236-244. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.allerg.2004.01.002 >
- [14] ROUMIER A.-S., MARIN V. « Exploration biologique de l'hypersensibilité immédiate ». Rev. Fr. Lab. [En ligne]. mars 2002. Vol. 2002, n°341, p. 73-83. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/S0338-9898(02)80183-4 >
- [15] YSSEL H., AVERSA G., PUNNONEN J., COCKS B., DE VRIES J. E. « Regulation of IgE synthesis by T cells and cytokines ». *Ann. Fr. Anesth. Réanimation* [En ligne]. 1993. Vol. 12, n°2, p. 109-113. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/S0750-7658(05)81018-4 >
- [16] NOSBAUM A., AUGEY F., NICOLAS J.-F., BÉRARD F. « Physiopathologie de l'urticaire ». *Ann. Dermatol. Vénéréologie* [En ligne]. novembre 2014. Vol. 141, Supplement 3, p. S559-S564. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/S0151-9638(14)70158-9 >
- [17] BLANK U., DAVID B. « Agrégation des récepteurs à IgE et activation membranaire ». Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin. [En ligne]. décembre 1998. Vol. 38, n°10, p. 878-885. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/S0335-7457(98)80156-1 >
- [18] DAËRON M. « Récepteurs de Fc et allergies ». *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* [En ligne]. juin 2000. Vol. 40, n°4, p. 445-465. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/S0335-7457(00)80086-6 >
- [19] B. DUGAS ET ALL. « Rôle du récepteur de basse affinité pour les IgE (Fcɛll/CD23) dans les réactions allergiques ». Revue Française d'Allergologie. 1991. Vol. 31, n°1, p. 9-13.
- [20] AROCK M. « Similitudes et différences entre les mastocytes et le polynucléaire basophile ». *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* [En ligne]. janvier 2004. Vol. 44, n°1, p. 23-36. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.allerg.2003.10.008 >
- [21] BLANK U., VITTE J. « Les médiateurs du mastocyte ». *Rev. Fr. Allergol.* [En ligne]. février 2015. Vol. 55, n°1, p. 31-38. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2014.10.002 >
- [22] VITTE J., CLAVER J., BLANK U. « La degranulation mastocytaire : état des connaissances ». *Rev. Fr. Allergol.* [En ligne]. juin 2012. Vol. 52, n°4, p. 340-344. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2012.04.001 >
- [23] RENOUX M. « Les mastocytes Origine, cytologie, localisation et variétés, propriétés ». Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin. [En ligne]. juin 1997. Vol. 37, n°4, p. 465-478. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/S0335-7457(97)80078-0 >
- [24] ARDELEAN-JABY D., TRAUBE C., AHMAD W., SAWADOGO M., LORILLOUX J., CAILLIEZ M. « La démarche pour le diagnostic de l'allergie IgE dépendante ». Immuno-Anal. Biol. Spéc. [En ligne]. septembre 2000. Vol. 15, n°5, p. 334-345. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/S0923-2532(00)80056-3 >

- [25] DAËRON M. « Les récepteurs pour la portion Fc des anticorps, cibles et/ou outils thérapeutiques dans l'allergie ». *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* [En ligne]. avril 2006. Vol. 46, n°3, p. 131-137. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.allerg.2006.01.026 >
- [26] PAWANKAR R., CANONICA G. W., HOLGATE S. T., LOCKEY R. F., WORLD ALLERGY ORGANIZATION. *World Allergy Organization (WAO) white book on allergy*. United Kingdom: WAO, 2011. ISBN: 978-0-615-46182-3.
- [27] BIRNBAUM J. « Allergie aux venins d'hyménoptères. Qui, comment et combien de temps désensibiliser? ». Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin. [En ligne]. 2007. Vol. 47, Supplement 2, p. S25-S31. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/S0335-7457(07)80010-4 >
- PAPADOPOULOS N. G., AGACHE I., BAVBEK S., BILO B. M., BRAIDO F., [28] CARDONA V., CUSTOVIC A., DEMONCHY J., DEMOLY P., EIGENMANN P., GAYRAUD J., GRATTAN C., HEFFLER E., HELLINGS P. W., JUTEL M., KNOL E., LÖTVALL J., MURARO A., POULSEN L. K., ROBERTS G., SCHMID-GRENDELMEIER P., SKEVAKI C., TRIGGIANI M., VANREE R., WERFEL T., FLOOD B., PALKONEN S., SAVLI R., ALLEGRI P., ANNESI-MAESANO I., ANNUNZIATO F., ANTOLIN-AMERIGO D., APFELBACHER C., BLANCA M., BOGACKA E., BONADONNA P., BONINI M., BOYMAN O., BROCKOW K., BURNEY P., BUTERS J., BUTIENE I., CALDERON M., CARDELL L. O., CAUBET J.-C., CELENK S., CICHOCKA-JAROSZ E., CINGI C., COUTO M., DEJONG N., DEL GIACCO S., DOULADIRIS N., FASSIO F., FAUQUERT J.-L., FERNANDEZ J., RIVAS M. F., FERRER M., FLOHR C., GARDNER J., GENUNEIT J., GEVAERT P., GROBLEWSKA A., HAMELMANN E., HOFFMANN H. J., HOFFMANN-SOMMERGRUBER K., HOVHANNISYAN L., HOX V., JAHNSEN F. L., KALAYCI O., KALPAKLIOGLU A. F., KLEINE-TEBBE J., KONSTANTINOU G., KUROWSKI M., LAU S., LAUENER R., LAUERMA A., LOGAN K., MAGNAN A., MAKOWSKA J., MAKRINIOTI H., MANGINA P., MANOLE F., MARI A., MAZON A., MILLS C., MINGOMATAJ E., NIGGEMANN B., NILSSON G., OLLERT M., O'MAHONY L., O'NEIL S., PALA G., PAPI A., PASSALACQUA G., PERKIN M., PFAAR O., PITSIOS C., QUIRCE S., RAAP U., RAULF-HEIMSOTH M., RHYNER C., ROBSON-ANSLEY P., ALVES R. R., ROJE Z., RONDON C., RUDZEVICIENE O., RUËFF F., RUKHADZE M., RUMI G., SACKESEN C., SANTOS A. F., SANTUCCI A., SCHARF C., SCHMIDT-WEBER C., SCHNYDER B., SCHWARZE J., SENNA G., SERGEJEVA S., SEYS S., SIRACUSA A., SKYPALA I., SOKOLOWSKA M., SPERTINI F., SPIEWAK R., SPRIKKELMAN A., STURM G., SWOBODA I., TERREEHORST I., TOSKALA E., TRAIDL-HOFFMANN C., VENTER C., VLIEG-BOERSTRA B., WHITACKER P., WORM M., XEPAPADAKI P., AKDIS C. A. « Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA ». Clin. Transl. Allergy [En ligne]. 2012. Vol. 2, n°1, p. 21. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1186/2045-7022-2-21 >
- [29] CALDERON M. A., DEMOLY P., WIJK R. G. VAN, BOUSQUET J., SHEIKH A., FREW A., SCADDING G., BACHERT C., MALLING H. J., VALENTA R., BILO B., NIETO A., AKDIS C., JUST J., VIDAL C., VARGA E. M., ALVAREZ-CUESTA E., BOHLE B., BUFE A., CANONICA W. G., CARDONA V., DAHL R., DIDIER A., DURHAM S. R., ENG P., FERNANDEZ-RIVAS M., JACOBSEN L., JUTEL M., KLEINE-TEBBE J., KLIMEK L., LÖTVALL J., MORENO C., MOSGES R., MURARO A., NIGGEMANN B., PAJNO G., PASSALACQUA G., PFAAR O., RAK S., SENNA G., SENTI G., VALOVIRTA E., HAGE M. VAN, VIRCHOW J. C., WAHN U., PAPADOPOULOS N. « EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy ». *Clin. Transl. Allergy* [En ligne]. 30 octobre 2012. Vol. 2, n°1, p. 20. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1186/2045-7022-2-20 >

- [30] RANCÉ F., DE BLAY F., BARNIG C. « Chapitre 20 Allergies alimentaires ». In: SCHLIENGER J-L, ÉD. *Nutr. Clin. Prat.* 2e Édition [En ligne]. Paris: Content Repository Only!, 2014. p. 221-229. Disponible sur: < http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978229473976700020X > (consulté le 1 octobre 2015)ISBN: 978-2-294-73976-7.
- [31] PATURAL M., LAMBERT C., DZVIGA C. « Diagnostic des allergies aux hyménoptères. Pour une mise à jour des recommandations de bonnes pratiques ». Rev. Fr. Allergol. [En ligne]. octobre 2014. Vol. 54, n°6, p. 469-476. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2014.01.031 >
- [32] BILÒ M. B. « Anaphylaxis caused by Hymenoptera stings: from epidemiology to treatment ». *Allergy* [En ligne]. 1 juillet 2011. Vol. 66, p. 35-37. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02630.x >
- [33] (ASSIM) C. DES ENSEIGNANTS D'IMMUNOLOGIE, ÉD. « Chapitre 1 L'antigène comme réactif : définition et propriétés ». In : *Méthodes En Immunol.* [En ligne]. Paris : Elsevier Masson, 2014. p. 9-14. Disponible sur : < http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294740220000015 > (consulté le 22 septembre 2015)ISBN : 978-2-294-74022-0.
- [34] CHAPMAN M. D., POMÉS A., BREITENEDER H., FERREIRA F. « Nomenclature and structural biology of allergens ». *J. Allergy Clin. Immunol.* [En ligne]. février 2007. Vol. 119, n°2, p. 414-420. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.11.001 >
- [35] LOCKEY R. F., LEDFORD D. K. Allergens and Allergen Immunotherapy: Subcutaneous, Sublingual, and Oral, Fifth Edition. [s.l.]: CRC Press, 2014. 542 p.ISBN: 978-1-84214-574-6.
- [36] DALL'ANTONIA F., PAVKOV-KELLER T., ZANGGER K., KELLER W. « Structure of allergens and structure based epitope predictions ». *Methods* [En ligne]. 1 mars 2014. Vol. 66, n°1, p. 3-21. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.ymeth.2013.07.024 >
- [37] BIENVENU J., ROUZAIRE P., BIENVENU F. « Les allergènes moléculaires : évolution ou révolution dans le diagnostic de l'allergie ». *Rev. Fr. Allergol.* [En ligne]. avril 2011. Vol. 51, n°3, p. 186-191. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2011.02.008 >
- [38] GUEZ S. « Allergie au chien et au cheval ». Rev. Fr. Allergol. [En ligne]. avril 2012. Vol. 52, n°3, p. 237-241. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2012.01.003 >
- [39] BOURRAIN J.-L. « Allergènes et dermatite atopique : les aéroallergènes ». Rev. Fr. Allergol. [En ligne]. avril 2013. Vol. 53, n°3, p. 156-158. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2013.01.027 >
- [40] DUTAU G. « Allergie aux acariens domestiques : du diagnostic à la prise en charge ». *Rev. Fr. Allergol.* [En ligne]. décembre 2014. Vol. 54, n°8, p. 544-553. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/i.reval.2014.10.003 >
- [41] PAULI G., BESSOT J.-C. « Les acariens : biologie, écologie et actualités des allergènes moléculaires ». Rev. Fr. Allergol. [En ligne]. novembre 2013. Vol. 53,



- Supplement 1, p. 45-58. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/S1877-0320(13)70049-6 >
- [42] BESSOT J.-C., PAULI G. « Les acariens domestiques et leurs allergènes ». Rev. Mal. Respir. [En ligne]. avril 2011. Vol. 28, n°4, p. 475-495. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2011.02.006 >
- [43] TONNEL A.-B. « Les acariens et l'allergie ». *Rev. Fr. Allergol.* [En ligne]. avril 2015. Vol. 55, n°3, p. 115-117. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2015.01.012 >
- [45] BARNIG C., CASSET A. « Facteurs déclenchants : allergènes respiratoires (usuels et professionnels) ». *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. juin 2012. Vol. 29, n°6, p. 810-819. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2012.04.004 >
- [46] DESCHILDRE A. « Allergènes responsables d'allergie respiratoire: les pneumallergènes ». *Arch. Pédiatrie* [En ligne]. 1999. Vol. 6, Supplement 1, p. s48-s54. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X(99)80246-2 >
- [47] CHAPMAN M. D., VAILES L. D., ARRUDA L. K., MELÉN E., POMÉS A. « Source characterization and molecular structure of cockroach allergens ». *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* [En ligne]. décembre 1998. Vol. 38, n°10, p. 842-845. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/S0335-7457(98)80153-6 >
- [48] LAVAUD F., PÉROTIN J.-M., DUTAU G. « Allergie aux phanères de chat. Place de l'immunothérapie ». *Rev. Fr. Allergol.* [En ligne]. avril 2013. Vol. 53, n°3, p. 119-124. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2013.01.037 >
- [49] DE BLAY F., BARNIG C., MUTI D., SCHWEITZER B., PUROHIT A. « Allergie au chat et au chien ». *Rev. Fr. Allergol.* [En ligne]. avril 2009. Vol. 49, n°3, p. 147-155. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2009.01.029 >
- [50] BRAJON D., WATON J., SCHMUTZ J.-L., BARBAUD A. « Nouveaux animaux de compagnie, allergènes et dermatoses allergiques ». *Ann. Dermatol. Vénéréologie* [En ligne]. octobre 2014. Vol. 141, n°10, p. 581-587. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2014.06.014 >
- [51] LECLÈRE J.-M., DROUET M. « Allergie Immédiate Aux Moisissures Et Explorations ». Rev. Francoph. Lab. [En ligne]. mai 2005. Vol. 2005, n°373, p. 45-50. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/S0338-9898(05)80234-3 >
- [52] RECCO P., MURRIS M., MALLEA M., LINAS M.-D. « Allergènes fongiques ». *Rev. Fr. Lab.* [En ligne]. janvier 1996. Vol. 1996, n°281, p. 21-28. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/S0338-9898(96)80297-6 >
- [53] MOLINA C. « Qualité de l'air et allergie ». *Rev. Fr. Lab.* [En ligne]. janvier 2003. Vol. 2003, n°349, p. 35-42. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/S0338-9898(03)80467-5 >
- [54] THIBAUDON M., CAILLAUD D., BESANCENOT J.-P. « Méthodes d'étude des pollens atmosphériques et calendriers polliniques ». Rev. Mal. Respir. [En ligne]. juin 2013.

- Vol. 30, n°6, p. 463-479. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2013.02.006 >
- [55] LAURENT J., GUINNEPAIN M. T., LAFAY M., SAUVAGET J. « La pollinose des arbres ». *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* [En ligne]. 1999. Vol. 39, n°4, p. 276-282. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/S0335-7457(99)80053-7 >
- [56] PAULI G., HUTT N., STCHETCHICOVA O. « Pollinose au chêne, au platane, au plantain, à l'armoise. Mythe ou réalité ? ». Rev. Fr. Allergol. [En ligne]. décembre 2014. Vol. 54, n°8, p. 557-565. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2014.05.001 >
- [57] DÉCHAMP C. « Pollinoses dues aux ambroisies ». Rev. Mal. Respir. [En ligne]. avril 2013. Vol. 30, n°4, p. 316-327. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2012.10.632 >
- [58] PLÉ C., CHANG Y., WALLAERT B., TSICOPOULOS A. « Pollution environnementale et allergie : mécanismes immunologiques ». *Rev. Pneumol. Clin.* [En ligne]. février 2013. Vol. 69, n°1, p. 18-25. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.pneumo.2012.11.007 >
- [59] JAFFUEL D., DEMOLY P., BOUSQUET J. « Les allergies alimentaires** ». Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin. [En ligne]. mars 2001. Vol. 41, n°2, p. 169-186. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/S0335-7457(01)00010-7 >
- [60] WÉMEAU J.-L. « Chapitre 46 Allergie alimentaire ». In : WÉMEAU J-L, ÉD. Endocrinol. Diabète Métabolisme Nutr. Pour Prat. [En ligne]. Paris : Content Repository Only!, 2014. p. 451-455. Disponible sur: < http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294715846000465 > (consulté le 1 octobre 2015)ISBN : 978-2-294-71584-6.
- [61] ROBISON R. G. « Food allergy: Diagnosis, management & emerging therapies ». *Indian J. Med. Res.* juin 2014. Vol. 139, n°6, p. 805-813.
- [62] RANCÉ F., ABBAL M., DIDIER A. « Allergies et hypersensibilités chez l'enfant et chez l'adulte : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement ». *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* [En ligne]. juin 2002. Vol. 42, n°4, p. 378-401. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/S0335-7457(02)00167-3 >
- [63] HOCHWALLNER H., SCHULMEISTER U., SWOBODA I., SPITZAUER S., VALENTA R. « Cow's milk allergy: From allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention ». *Methods* [En ligne]. 1 mars 2014. Vol. 66, n°1, p. 22-33. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.ymeth.2013.08.005 >
- [64] CHABBERT-BROUÉ A., JUCHET A. « Quand prescrire et comment interpréter le dosage des allergènes moléculaires en allergie alimentaire ? ». Rev. Fr. Allergol. [En ligne]. avril 2012. Vol. 52, n°3, p. 234-236. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2012.01.027 >
- [65] ROUGÉ P., BORGES J.-P., CULERRIER R., BRULÉ C., DIDIER A., BARRE A. « Les allergies alimentaires aux fruits ». *Rev. Fr. Allergol.* [En ligne]. octobre 2009. Vol. 49, Supplement 1, p. S23-S27. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/S1877-0320(09)72480-7 >

- [66] RENAUDIN J.-M. « Allergie aux insectes piqueurs et maladie professionnelle ». *Rev. Fr. Allergol.* [En ligne]. avril 2010. Vol. 50, n°3, p. 137-140. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2010.02.012 >
- [67] DAVID B., GRÉGOIRE C., DANDEU J. P. « Venins d'hyménoptères Structures et propriétés physico-chimiques des allergènes et des différents constituants des venins ». Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin. [En ligne]. 1997. Vol. 37, n°8, p. 1057-1062. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/S0335-7457(97)80127-X >
- [68] LUDMAN S. W., BOYLE R. J. « Stinging insect allergy: current perspectives on venom immunotherapy ». *J. Asthma Allergy* [En ligne]. 23 juillet 2015. Vol. 8, p. 75-86. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.2147/JAA.S62288 >
- [69] RANCÉ F., ABBAL M., BRÉMONT F., DUTAU G. « Allergie aux venins d'hyménoptères chez l'enfant ». *Arch. Pédiatrie* [En ligne]. 1999. Vol. 6, Supplement 1, p. s55-s60. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X(99)80247-4 >
- [70] AVENEL-AUDRAN M. « Peau, plantes et jardinage ». *Rev. Fr. Allergol.* [En ligne]. avril 2009. Vol. 49, n°3, p. 259-263. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2009.01.009 >
- [71] POLLART S. M., WARNIMENT C., MORI T. « Latex allergy ». Am. Fam. Physician. 15 décembre 2009. Vol. 80, n°12, p. 1413-1418.
- [72] DEVILLER P. « Panorama des allergies croisées ». Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin. [En ligne]. 1998. Vol. 38, n°1, p. 20-27. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/S0335-7457(98)80014-2 >
- [73] FONTAINE J.-F., PAULI G. « Allergies croisées : de la théorie à la pratique ». *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* [En ligne]. septembre 2006. Vol. 46, n°5, p. 484-487. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.allerg.2006.03.004 >
- [74] PAULI G., METZ-FAVRE C. « Allergies croisées pollens–aliments ». Rev. Mal. Respir. [En ligne]. avril 2013. Vol. 30, n°4, p. 328-337. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2012.10.633 >
- [75] LARSEN J. N., BROGE L., JACOBI H. « Allergy immunotherapy: the future of allergy treatment ». *Drug Discov. Today* [En ligne]. août 2015. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2015.07.010 > (consulté le 7 septembre 2015)
- [76] MOLKHOU P. « La "marche atopique" ou le devenir d'un allergique ». *J. Pédiatrie Puériculture* [En ligne]. novembre 2003. Vol. 16, n°7, p. 359-364. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/S0987-7983(03)00028-8 >
- [77] BAUCHAU V., DURHAM S. R. « Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe ». *Eur. Respir. J.* [En ligne]. 1 novembre 2004. Vol. 24, n°5, p. 758-764. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1183/09031936.04.00013904 >
- [78] BOUSQUET J., KHALTAEV N., CRUZ A. A., DENBURG J., FOKKENS W. J., TOGIAS A., ZUBERBIER T., BAENA-CAGNANI C. E., CANONICA G. W., VAN WEEL C., OTHERS. « Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008* ». *Allergy*. 2008. Vol. 63, n°s86, p. 8–160.



- [79] JOHANSSON S. G. O., O'B HOURIHANE J., BOUSQUET J., BRUIJNZEEL-KOOMEN C., DREBORG S., HAAHTELA T., KOWALSKI M. L., MYGIND N., RING J., VAN CAUWENBERGE P., VAN HAGE-HAMSTEN M., WÜTHRICH B. « Révision de la nomenclature de l'allergie (version longue): Prise de position de l'EAACI par le groupe de l'EAACI chargé de la nomenclature ». Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin. [En ligne]. mars 2004. Vol. 44, n°2, p. 218-230. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.allerg.2003.12.005 >
- [80] LAUNAY F., STALDER J.-F., DERBRE S. « La dermatite atopique : quelques généralités ». *Actual. Pharm.* [En ligne]. mars 2014. Vol. 53, n°534, Supplement, p. 1-3. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2013.12.020 >
- [81] BOCCON-GIBOD I., BOUILLET L. « Les angiœdèmes dans l'urticaire ». *Ann. Dermatol. Vénéréologie* [En ligne]. novembre 2014. Vol. 141, Supplement 3, p. S586-S595. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/S0151-9638(14)70162-0 >
- [82] MATHELIER-FUSADE P. « Place du bilan allergologique dans l'urticaire ». *Ann. Dermatol. Vénéréologie* [En ligne]. novembre 2014. Vol. 141, Supplement 3, p. S565-S569. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/S0151-9638(14)70159-0 >
- [83] MERTES P. M., COLLANGE O., DEGIRMENCI S. E., TACQUARD C., PETITPAIN N., MALINOVSKY J.-M. « Le choc anaphylactique ». *Anesth. Réanimation* [En ligne]. février 2015. Vol. 1, n°1, p. 33-42. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.anrea.2014.12.005 >
- [84] RANCÉ F. « Traitement du choc et bon usage de l'adrénaline ». Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin. [En ligne]. avril 2004. Vol. 44, n°3, p. 336-341. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.allerg.2004.01.012 >
- [85] LEFÈVRE S., MERTES P.-M., KANNY G. « L'anaphylaxie : de la physiopathologie au traitement ». *J. Eur. Urgences Réanimation* [En ligne]. juin 2015. Vol. 27, n°2, p. 97-104. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.jeurea.2015.03.009 >
- [86] NEUKIRCH C. « Allergies respiratoires de l'adulte : diagnostic et prise en charge thérapeutique ». *EMC Médecine* [En ligne]. août 2004. Vol. 1, n°4, p. 295-305. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.emcmed.2004.03.004 >
- [87] BOURRAIN J.-L. « Méthodologie des tests à lecture immédiate ». *Ann. Dermatol. Vénéréologie* [En ligne]. août 2009. Vol. 136, n°8-9, p. 661-667. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2009.06.022 >
- [88] LE S. D. L. D. E. « INDICATIONS DU DOSAGE DES IGE SPÉCIFIQUES DANS LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI DES MALADIES ALLERGIQUES ». 2005. Disponible sur :

 < http://www.opa-pratique.com/sites/opa-pratique.com/files/recommandations/dosage_des_ige-has-2005.pdf > (consulté le 15 septembre 2015)
- [89] MONERET-VAUTRIN D.-A., VITTE J., JACQUENET S., MORISSET M., DENERY-PAPINI S., RENAUDIN J.-M., CODREANU F., BONARDEL N., FARDEAUX M.-F., BEAUDOUIN E. « Diagnostic de l'IgE-réactivité par analyse des composants moléculaires (test ISAC) ». *Rev. Fr. Allergol.* [En ligne]. mars 2011. Vol. 51, n°2, p. 73-83. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2011.01.007 >



- [90] FOUREL M. Test d'activation des basophiles et allergie alimentaire : Aide à la décision de réalisation d'un Test de Provocation Orale ? Pharmacie. Lyon : Université Claude Bernard Lyon 1, 2014. 95 p.
- [91] SANTOS C., DESCHILDRE A., PATY E., COUDERC L., MARGUET C., RANCÉ F. « Test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant. Quand, pour qui et comment ? Réalisation1,2 ». Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin. [En ligne]. novembre 2006. Vol. 46, n°7, p. 659-669. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.allerg.2006.08.006 >
- [92] BOUSQUET P.-J., RANCE F., DESCHILDRE A., DE BLAY F., LEFRANT J.-Y., DEMOLY P. « Les conditions de sécurité pour la réalisation des tests de provocation en allergologie ». *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* 2007. Vol. 47, n°4, p. 323–332.
- [93] ARRANG J.-M. « Le récepteur H3 de l'histamine : une cible pour de nouveaux traitements des troubles de l'éveil et de la cognition ». *Ann. Pharm. Fr.* [En ligne]. juillet 2007. Vol. 65, n°4, p. 275-284. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4509(07)90047-4 >
- [94] DEVILLIER P. « Histamine, récepteurs de l'histamine et anti-histaminiques : données récentes ». *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* [En ligne]. janvier 2004. Vol. 44, n°1, p. 45-50. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.allerg.2003.10.016 >
- [95] DUTAU G., MICHEAU P., DIDIER A., RANCÉ F., BRÉMONT F., MURRIS-ESPIN M. « Antihistaminiques H1 ». *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* [En ligne]. janvier 2001. Vol. 41, n°1, p. 74-84. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/S0335-7457(01)80026-5 >
- [96] DEMOLY P., BOUSQUET J. « Les nouveaux antihistaminiques dans la rhinite ». *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* [En ligne]. janvier 2003. Vol. 43, n°1, p. 64-68. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/S0335-7457(02)00007-2 >
- [97] SIMONS F. E. R. « H1-antihistamines: More relevant than ever in the treatment of allergic disorders ». J. Allergy Clin. Immunol. [En ligne]. octobre 2003. Vol. 112, n°4, Supplement, p. S42-S52. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(03)01876-1 >
- [98] BRAUN J.-J., DEVILLIER P., WALLAERT B., RANCÉ F., JANKOWSKI R., ACQUAVIVA J.-L., BELEY G., DEMOLY P. « Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et physiopathologie exclues) Texte long ». *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. novembre 2010. Vol. 27, Supplement 2, p. S79-S105. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/S0761-8425(10)70012-7 >
- [99] ROUMESTAN C., GOUGAT C., JAFFUEL D., MATHIEU M. « Les glucocorticoïdes et leur récepteur : mécanismes d'action et conséquences cliniques ». *Rev. Médecine Interne* [En ligne]. septembre 2004. Vol. 25, n°9, p. 636-647. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2004.01.012 >
- [100] DEJEAN C., RICHARD D. « Mécanismes d'action des glucocorticoïdes ». *Rev. Médecine Interne* [En ligne]. mai 2013. Vol. 34, n°5, p. 264-268. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2013.02.021 >



- [101] LE JEUNNE C. « Pharmacologie des glucocorticoïdes ». *Presse Médicale* [En ligne]. avril 2012. Vol. 41, n°4, p. 370-377. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2012.01.007 >
- [102] GUILPAIN P., LE JEUNNE C. « Effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs des glucocorticoïdes ». *Presse Médicale* [En ligne]. avril 2012. Vol. 41, n°4, p. 378-383. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2012.01.010 >
- [103] LEBRUN-VIGNES B., CHOSIDOW O. « Dermocorticoïdes ». *Ann. Dermatol. Vénéréologie* [En ligne]. janvier 2004. Vol. 131, n°1, p. 39-48. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/S0151-9638(04)93540-5 >
- [104] CEDEF. « Item 326 UE 10 Prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens ». *Ann. Dermatol. Vénéréologie* [En ligne]. juin 2015. Vol. 142, Supplement 2, p. S235-S239. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2015.04.003 >
- [105] DEMOLY P., KLOSSEK J. M., SERRANO É., DIDIER A. « Efficacité des corticoïdes par voie nasale sur les symptômes oculaires de la rhinite allergique ». *Rev. Fr. Allergol.* [En ligne]. septembre 2010. Vol. 50, n°5, p. 419-425. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2010.03.002 >
- [106] YAZID S., NORLING L. V., FLOWER R. J. « Anti-inflammatory drugs, eicosanoids and the annexin A1/FPR2 anti-inflammatory system ». *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* [En ligne]. août 2012. Vol. 98, n°3–4, p. 94-100. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2011.11.005 >
- [107] ROTTIER B. L., DUIVERMAN E. J. « Anti-inflammatory drug therapy in asthma ». *Paediatr. Respir. Rev.* [En ligne]. décembre 2009. Vol. 10, n°4, p. 214-219. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2009.06.007 >
- [108] YAZID S., SINNIAH A., SOLITO E., CALDER V., FLOWER R. J. « Anti-Allergic Cromones Inhibit Histamine and Eicosanoid Release from Activated Human and Murine Mast Cells by Releasing Annexin A1 ». *PLoS ONE* [En ligne]. 18 mars 2013. Vol. 8, n°3,. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0058963 > (consulté le 17 octobre 2015)
- [109] LABBÉ A. « Antileucotriènes ». *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* [En ligne]. janvier 2001. Vol. 41, n°1, p. 85-89. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/S0335-7457(01)80027-7 >
- [110] GRIMFELD A., JUST J. « Les antileucotriènes ». Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin. [En ligne]. janvier 2002. Vol. 42, n°1, p. 50-56. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/S0335-7457(01)00112-5 >
- [111] DEVILLIER P. « Effets synergiques et additifs entre les différentes classes d'antiinflammatoires de l'asthme ». Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin. [En ligne]. septembre 2005. Vol. 45, n°5, p. 416-421. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.allerg.2004.12.002 >
- [112] FAYON M., FERET V., SAGBO G., DEBELLEIX S. « Alternatives à la corticothérapie inhalée dans le traitement de l'asthme de l'enfant : les anti-leucotriènes ». Rev. Fr. Allergol. [En ligne]. avril 2014. Vol. 54, n°3, p. 92-95. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2014.02.004 >

- [113] DEMOLY P. « Apports des antileucotriènes dans le contrôle de l'asthme ». Rev. Fr. Allergol. [En ligne]. juin 2010. Vol. 50, n°4, p. 368-374. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2010.02.018 >
- [114] GRECO A., RIZZO M. I., DE VIRGILIO A., GALLO A., FUSCONI M., RUOPPOLO G., ALTISSIMI G., DE VINCENTIIS M. « Churg-Strauss syndrome ». *Autoimmun. Rev.* [En ligne]. avril 2015. Vol. 14, n°4, p. 341-348. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.12.004 >
- [115] CHIRIAC A., DEMOLY P. « Choc anaphylactique: quoi de neuf? ». Rev. Fr. Allergol. [En ligne]. novembre 2010. Vol. 50, Supplement 2, p. S64-S71. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/S1877-0320(10)70016-6 >
- [116] SIMONS F. E. R. « Anaphylaxis ». *J. Allergy Clin. Immunol.* [En ligne]. février 2010. Vol. 125, n°2, p. S161-S181. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.12.981 >
- [117] DELIMI B., BONNET-BOYER M.-C., DEMOLY P. « Un choc anaphylactique peropératoire réfractaire au traitement ». *Rev. Fr. Allergol.* [En ligne]. novembre 2010. Vol. 50, n°7, p. 574-576. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2010.08.003 >
- [118] *Vidal 2015 : le dictionnaire*. 91^e éd.Paris : Ed du Vidal, 2015. 3648 p.
- [119] BURKS A. W., CALDERON M. A., CASALE T., COX L., DEMOLY P., JUTEL M., NELSON H., AKDIS C. A. « 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) ». Rev. Fr. Allergol. [En ligne]. mars 2014. Vol. 54, n°2, p. 66-77. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2013.10.001 >
- [120] « The current status of allergen immunotherapy (hyposensitisation) ». *Allergy* [En ligne]. 1 août 1989. Vol. 44, n°6, p. 369-379. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.1989.tb04167.x >
- [121] J BOUSQUET R. L. « WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: Therapeutic Vaccines for Allergy Diseases ». *J. Allergy Clin. Immunol.* [En ligne]. 1998. Vol. 102, n°4 Pt 1, p. 558-62. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(98)70271-4 >
- [122] DUTAU G. « Histoire parallèle de l'allergie et de l'immunothérapie allergénique ». *Rev. Fr. Allergol.* [En ligne]. septembre 2011. Vol. 51, n°5, Supplement 1, p. H4-H10. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/S1877-0320(11)70021-5 >
- [123] DUTAU G., DEMOLY P. « Les 100 ans de l'immunothérapie ». Rev. Fr. Allergol. [En ligne]. septembre 2011. Vol. 51, n°5, p. 517-527. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2011.07.004 >
- [124] NOON L. « PROPHYLACTIC INOCULATION AGAINST HAY FEVER ». *The Lancet* [En ligne]. 10 juin 1911. Vol. 177, n°4580, p. 1572-1573. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)78276-6 >
- [125] FREEMAN J. « FURTHER OBSERVATIONS ON THE TREATMENT OF HAY FEVER BY HYPODERMIC INOCULATIONS OF POLLEN VACCINE. » *The Lancet* [En ligne].

- 16 septembre 1911. Vol. 178, n°4594, p. 814-817. Disponible sur: $< \frac{1}{2} http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)40417-X >$
- [126] FREEMAN J. « VACCINATION AGAINST HAY FEVER: REPORT OF RESULTS DURING THE LAST THREE YEARS. » The Lancet [En ligne]. 25 avril 1914. Vol. 183, n°4730, p. 1178-1180. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)56900-7 >
- [127] MATSUOKA T., SHAMJI M. H., DURHAM S. R. « Allergen Immunotherapy and Tolerance ». *Allergol. Int.* [En ligne]. 2013. Vol. 62, n°4, p. 403-413. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.2332/allergolint.13-RAI-0650 >
- [128] AKDIS C. A., AKDIS M. « Mechanisms of allergen-specific immunotherapy ». *J. Allergy Clin. Immunol.* [En ligne]. janvier 2011. Vol. 127, n°1, p. 18-27. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.030 >
- [129] MOINGEON P., BATARD T., FADEL R., FRATI F., SIEBER J., VAN OVERTVELT L. « Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy ». *Allergy* [En ligne]. 1 février 2006. Vol. 61, n°2, p. 151-165. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01002.x >
- [130] JUTEL M., AKDIS C. A. « Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy ». *Allergy* [En ligne]. 1 juin 2011. Vol. 66, n°6, p. 725-732. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02589.x >
- [131] VAN OVERTVELT L., BATARD T., FADEL R., MOINGEON P. « Mécanismes immunologiques de l'immunothérapie sublinguale spécifique des allergènes ». *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* [En ligne]. décembre 2006. Vol. 46, n°8, p. 713-720. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.allerg.2006.10.006 >
- [132] TAYLOR A., VERHAGEN J., BLASER K., AKDIS M., AKDIS C. A. « Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor-β: the role of T regulatory cells ». *Immunology* [En ligne]. 1 avril 2006. Vol. 117, n°4, p. 433-442. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2567.2006.02321.x >
- [133] AKDIS M., AKDIS C. A. « Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens ». *J. Allergy Clin. Immunol.* [En ligne]. mars 2014. Vol. 133, n°3, p. 621-631. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1088 >
- [134] DIDIER A., POSTIGO M.-A., PRÉVOT G., TÊTU L., DUTAU G. « Place de la désensibilisation spécifique dans la prise en charge d'une allergie croisée ». *Rev. Fr. Allergol.* [En ligne]. avril 2009. Vol. 49, n°3, p. 189-192. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2009.01.004 >
- [135] « Sub-lingual Immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009 ». **Allergy** [En ligne]. 1 décembre 2009. Vol. 64, p. 1-59. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02309.x >
- [136] JUTEL M., AGACHE I., BONINI S., BURKS A. W., CALDERON M., CANONICA W., COX L., DEMOLY P., FREW A. J., O'HEHIR R., KLEINE-TEBBE J., MURARO A., LACK G., LARENAS D., LEVIN M., NELSON H., PAWANKAR R., PFAAR O., VAN REE R., SAMPSON H., SANTOS A. F., DU TOIT G., WERFEL T., GERTH VAN WIJK R., ZHANG L., AKDIS C. A. « International consensus on allergy immunotherapy ». J.

- *Allergy Clin. Immunol.* [En ligne]. septembre 2015. Vol. 136, n°3, p. 556-568. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.047 >
- [137] PFAAR O., BACHERT C., BUFE A., BUHL R., EBNER C., ENG P., FRIEDRICHS F., FUCHS T., HAMELMANN E., HARTWIG-BADE D., HERING T., HUTTEGGER I., JUNG K., KLIMEK L., KOPP M. V., MERK H., RABE U., SALOGA J., SCHMID-GRENDELMEIER P., SCHUSTER A., SCHWERK N., SITTER H., UMPFENBACH U., WEDI B., WÖHRL S., WORM M., KLEINE-TEBBE J., KAUL S., SCHWALFENBERG A. « Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases ». *Allergo J. Int.* [En ligne]. 2014. Vol. 23, n°8, p. 282-319. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1007/s40629-014-0032-2 >
- [138] RUFIN P. « Désensibilisation aux pollens : indications et modalités pratiques ». *J. Pédiatrie Puériculture* [En ligne]. février 2006. Vol. 19, n°1, p. 1-6. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.jpp.2005.11.001 >
- [139] OYKHMAN P., KIM H. L., ELLIS A. K. « Allergen immunotherapy in pregnancy ». *Allergy Asthma Clin. Immunol. Off. J. Can. Soc. Allergy Clin. Immunol.* [En ligne]. 10 novembre 2015. Vol. 11,. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1186/s13223-015-0096-7 > (consulté le 16 novembre 2015)
- [140] GUERIN L., LEDUC V., CHABANE H. « Chapitre 66 : Standardisation des produits allergènes ». In : *Traité Allergol.* Paris : Flammarion, 2003. p. 939-956.
- [141] « France | Stallergenes France ». [s.l.]: [s.n.], [s.d.]. Disponible sur: < http://www.stallergenes.fr/fr > (consulté le 15 décembre 2015)
- [142] « Bienvenue sur le site : Alk France ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.alk-abello.com/FR/Pages/AffWelcome.aspx > (consulté le 15 décembre 2015)
- [143] *Pharmacopée Européenne 8.5.* 8ème édition.Stransbourg, Fr : Conseil de l'Europe, 2015.
- [145] LEDUC V. « Production et standardisation des extraits allergéniques en 2011 ». Rev. Fr. Allergol. [En ligne]. avril 2011. Vol. 51, n°3, p. 278-281. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2011.01.016 >
- [146] GREVERS G., RÖCKEN M. *Atlas de poche de l'allergologie*. Paris : Flammarion, 2002. IV-223 p.(Médecine-Sciences).
- [147] FREW A. J. « Allergen immunotherapy ». J. Allergy Clin. Immunol. [En ligne]. février 2010. Vol. 125, n°2, Supplement 2, p. S306-S313. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.064 >
- [148] Décret n° 2004-188 du 23 février 2004 relatif aux allergènes préparés spécialement pour un seul individu et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). [s.l.] : [s.n.], 2004.



- [149] DE BLAY F., DOYEN V., BLOCH-MOROT E., CAILLOT D., GAYRAUD J., DE LAVAL A., THILLAY A. « French application of the European guidelines for regulation of allergenic extracts ». *J. Allergy Clin. Immunol.* [En ligne]. mai 2013. Vol. 131, n°5, p. 1435-1437.e7. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.11.003 >
- [150] DUTAU G. Immunothérapie spécifique. Paris : John Libbey Eurotext, 2004. 90 p.
- [151] COTTE J., MARTINI M. C. « Les allergènes retard ». *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* [En ligne]. 1 avril 1979. Vol. 19, n°2, p. 95-99. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/S0335-7457(79)80032-5 >
- [152] ROUSSEL C., BRABANT S., BIRNBAUM J., BOURRAIN J.-L., DEMOLY P., DUHAMEL A., WALLAERT B. « Immunothérapie allergénique au venin de guêpe : influence de la dose d'entretien sur la réponse immunologique ». *Rev. Fr. Allergol.* [En ligne]. juin 2015. Vol. 55, n°4, p. 280-287. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2015.03.003 >
- [153] COHEN S. G. « Loveless on wasp venom allergy and immunity- part 1 ». *J. Allergy Clin. Immunol.* [En ligne]. décembre 2003. Vol. 112, n°6, p. 1248-1252. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.043 >
- [154] BIRNBAUM J., VERVLOET D. « Désensibilisation aux venins d'hyménoptères : mise en œuvre, techniques et arrêt ». *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* [En ligne]. 1997. Vol. 37, n°8, p. 1063-1069. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/S0335-7457(97)80128-1 >
- [155] PATELLA V., FLORIO G., GIULIANO A., ORICCHIO C., SPADARO G., MARONE G., GENOVESE A. « Hymenoptera Venom Immunotherapy: Tolerance and Efficacy of an Ultrarush Protocol versus a Rush and a Slow Conventional Protocol ». *J. Allergy* [En ligne]. 2012. Vol. 2012,. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1155/2012/192192 > (consulté le 11 décembre 2015)
- [156] BIRNBAUM J., CHARPIN D., VERVLOET D. « Rapid Hymenoptera venom immunotherapy: comparative safety of three protocols ». Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin. [En ligne]. septembre 1994. Vol. 34, n°4, p. 344-348. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/S0335-7457(05)80412-5 >
- [157] MAILHOL C., DIDIER A. « Immunothérapie allergénique dans le traitement de l'allergie aux pollens ». *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. février 2013. Vol. 30, n°2, p. 142-151. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2012.07.005 >
- [158] DEMOLY P., JEANNIARD G. B. « Réactivités croisées et rhinoconjonctivite allergique : conséquences pratiques sur l'immunothérapie par le comprimé de pollen de fléole des prés ». *Rev. Fr. Allergol.* [En ligne]. septembre 2012. Vol. 52, n°5, p. 388-396. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2012.05.005 >
- [159] STEVELING E. H., LAO-ARAYA M., KOULIAS C., SCADDING G., EIFAN A., JAMES L. K., DUMITRU A., PENAGOS M., CALDERÓN M., ANDERSEN P. S., SHAMJI M., DURHAM S. R. « Protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled study of grass allergen immunotherapy tablet for seasonal allergic rhinitis: time course of nasal, cutaneous and immunological outcomes ». Clin. Transl. Allergy [En ligne]. 17 décembre 2015. Vol. 5,. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1186/s13601-015-0087-2 > (consulté le 31 décembre 2015)



- [160] NITTNER-MARSZALSKA M., FAYOUX E., CHARTIER A., STRODL ANDERSEN J., KUNA P. « Sublingual solution for immunotherapy: Comparison of three different updosing schedules ». *Rev. Fr. Allergol.* [En ligne]. mars 2013. Vol. 53, n°2, p. 65-72. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2013.02.007 >
- [161] RUFIN P. « Désensibilisation aux pollens : présaisonnier ou cosaisonnier ? ». *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* [En ligne]. novembre 2005. Vol. 45, n°7, p. 555-560. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.allerg.2005.07.010 >
- [162] COX L. S., LINNEMANN D. L., NOLTE H., WELDON D., FINEGOLD I., NELSON H. S. « Sublingual immunotherapy: A comprehensive review ». *J. Allergy Clin. Immunol.* [En ligne]. mai 2006. Vol. 117, n°5, p. 1021-1035. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.02.040 >
- [163] SCAPARROTTA A., ATTANASI M., PETROSINO M. I., DI FILIPPO P., DI PILLO S., CHIARELLI F. « Critical appraisal of Timothy grass pollen extract GRAZAX® in the management of allergic rhinitis ». *Drug Des. Devel. Ther.* [En ligne]. 3 novembre 2015. Vol. 9, p. 5897-5909. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S70432 >
- [164] HORAK F., JAEGER S., WORM M., MELAC M., DIDIER A. « Implementation of preseasonal sublingual immunotherapy with a five-grass pollen tablet during optimal dosage assessment ». *Clin. Exp. Allergy* [En ligne]. mars 2009. Vol. 39, n°3, p. 394-400. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03153.x >
- [165] WAHN U., TABAR A., KUNA P., HALKEN S., MONTAGUT A., DE BEAUMONT O., LE GALL M. « Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis ». *J. Allergy Clin. Immunol.* [En ligne]. 1 janvier 2009. Vol. 123, n°1, p. 160-166.e3. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.10.009 >
- [166] DIDIER A., WORM M., HORAK F., SUSSMAN G., DE BEAUMONT O., LE GALL M., MELAC M., MALLING H.-J. « Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen—induced rhinoconjunctivitis ». *J. Allergy Clin. Immunol.* [En ligne]. 1 septembre 2011. Vol. 128, n°3, p. 559-566. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.06.022 >
- [167] VIRCHOW J. C., BACKER V., KUNA P., PRIETO L., VILLESEN H., LJØERRING C., DE BLAY F. « Le comprimé d'immunothérapie sublinguale acariens SQ est efficace dans le traitement de l'asthme allergique ; résultats de l'essai de phase III MITRA ». Rev. Fr. Allergol. [En ligne]. avril 2015. Vol. 55, n°3, p. 266. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2015.02.162 >
- [168] DEMOLY P., DECOT E., LOZOVSKIS V., REHM D., KLEINE-TEBBE J. « Le comprimé d'immunothérapie sublinguale acariens SQ est efficace dans la rhinite allergique aux acariens : résultats de l'étude de phase III MERIT ». *Rev. Fr. Allergol.* [En ligne]. avril 2015. Vol. 55, n°3, p. 267-268. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2015.02.166 >
- [169] LAVAUD F., FONTAINE J. F., DESLÉE G., SABOURAUD D., LEBARGY F. « Peut-on arrêter une désensibilisation aux venins d'hyménoptères ? ». Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin. [En ligne]. avril 2004. Vol. 44, n°3, p. 276-280. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.allerg.2004.01.010 >



- [170] MORISSET M. « Immunothérapie orale et allergie alimentaire ». *Rev. Fr. Allergol.* [En ligne]. avril 2011. Vol. 51, n°3, p. 295-300. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2011.01.046 >
- [171] SABOURAUD-LECLERC D. « L'immunothérapie au cours de l'allergie alimentaire : l'état des lieux en 2013 ». *Rev. Fr. Allergol.* [En ligne]. janvier 2013. Vol. 53, n°1, p. 20-31. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2012.11.008 >
- [172] JONES S. M., BURKS A. W., DUPONT C. « State of the art on food allergen immunotherapy: Oral, sublingual, and epicutaneous ». *J. Allergy Clin. Immunol.* [En ligne]. février 2014. Vol. 133, n°2, p. 318-323. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1040 >
- [173] PICAUD J., BEAUDOUIN E., MONERET-VAUTRIN D.-A. « Allergie sévère aux protéines de lait de vache : intérêt d'une immunothérapie sublinguale complétée par la voie orale. À propos d'un cas ». *Rev. Fr. Allergol.* [En ligne]. novembre 2012. Vol. 52, n°7, p. 496-499. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2012.06.009 >
- [174] MONERET-VAUTRIN D.-A. « Immunothérapie sublinguale et orale de l'allergie alimentaire : effets cliniques et signification des modifications immunologiques ». *Rev. Fr. Allergol.* [En ligne]. avril 2011. Vol. 51, n°3, p. 286-294. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2011.01.026 >
- [175] BOUVIER M., VAN DER BREMPT X., NOSBAUM A., CORDIER J.-M., CHERIH C., FRAPPAZ A., BERION C., GRANDE S., PRALONG P., NICOLAS J.-F., BÉRARD F. « L'induction de tolérance orale dans l'allergie aux rosacées ». *Rev. Fr. Allergol.* [En ligne]. avril 2014. Vol. 54, n°3, p. 127-133. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2014.01.030 >
- [176] BAUER* A., EKANAYAKE MUDIYANSELAGE S., WIGGER-ALBERTI W., ELSNER P. « Oral rush desensitization to milk ». *Allergy* [En ligne]. 1 août 1999. Vol. 54, n°8, p. 894-895. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1034/j.1398-9995.1999.00228.x >
- [177] JARLOT-CHEVAUX S., HOSOTTE M., KANNY G. « Protocoles de tolérance orale aux aliments : pour qui, pourquoi, comment ? ». *Rev. Fr. Allergol.* [En ligne]. avril 2013. Vol. 53, n°3, p. 243-247. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2013.01.036 >
- [178] SENTI G., VON MOOS S., TAY F., GRAF N., SONDEREGGER T., JOHANSEN P., KÜNDIG T. M. « Epicutaneous allergen-specific immunotherapy ameliorates grass pollen—induced rhinoconjunctivitis: A double-blind, placebo-controlled dose escalation study ». *J. Allergy Clin. Immunol.* [En ligne]. 1 janvier 2012. Vol. 129, n°1, p. 128-135. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.08.036 >
- [179] SENTI G., GRAF N., HAUG S., RÜEDI N., VON MOOS S., SONDEREGGER T., JOHANSEN P., KÜNDIG T. M. « Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy ». *J. Allergy Clin. Immunol.* [En ligne]. 1 novembre 2009. Vol. 124, n°5, p. 997-1002. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.019 >
- [180] CASALE T. B., STOKES J. R. « Immunotherapy: What lies beyond ». *J. Allergy Clin. Immunol.* [En ligne]. 1 mars 2014. Vol. 133, n°3, p. 612-619. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.01.007 >



- [181] DUPONT C., KALACH N., SOULAINES P., LEGOUÉ-MORILLON S., PILOQUET H., BENHAMOU P.-H. « Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: A pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity ». *J. Allergy Clin. Immunol.* [En ligne]. 1 mai 2010. Vol. 125, n°5, p. 1165-1167. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.029 >
- [182] « DBV Technologies | Plateforme Viaskin® ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.dbv-technologies.com/fr/viaskin-produits/plateforme-viaskin > (consulté le 12 décembre 2015)
- [183] SENTI G., VON MOOS S., KÜNDIG T. M. « Epicutaneous Immunotherapy for Aeroallergen and Food Allergy ». *Curr. Treat. Options Allergy* [En ligne]. 2014. Vol. 1, n°1, p. 68-78. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1007/s40521-013-0003-8 >
- [184] MONDOULET L., DIOSZEGHY V., PUTEAUX E., LIGOUIS M., DHELFT V., PLAQUET C., DUPONT C., BENHAMOU P.-H. « Specific epicutaneous immunotherapy prevents sensitization to new allergens in a murine model ». *J. Allergy Clin. Immunol.* [En ligne]. juin 2015. Vol. 135, n°6, p. 1546-1557.e4. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.11.028 >
- [185] VAZQUEZ-ORTIZ M., TURNER P. J. « Improving the safety of oral immunotherapy for food allergy ». *Pediatr. Allergy Immunol.* [En ligne]. 1 décembre 2015. p. n/a-n/a. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1111/pai.12510 >
- [186] KELES S., KARAKOC-AYDINER E., OZEN A., IZGI A. G., TEVETOGLU A., AKKOC T., BAHCECILER N. N., BARLAN I. « A novel approach in allergen-specific immunotherapy: Combination of sublingual and subcutaneous routes ». *J. Allergy Clin. Immunol.* [En ligne]. 1 octobre 2011. Vol. 128, n°4, p. 808-815.e7. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.033 >
- [187] PAULI G. « Allergènes recombinants et immunothérapie ». *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* [En ligne]. avril 2007. Vol. 47, n°3, p. 133-138. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.allerg.2007.01.036 >
- [188] LAIR D., VRTALA S., MAGNAN A. « Utilisation des peptides dans l'immunothérapie spécifique : actualités et perspectives ». *Rev. Fr. Allergol.* [En ligne]. novembre 2013. Vol. 53, n°7, p. 591-597. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2013.06.004 >
- [189] CROMWELL O., HÄFNER D., NANDY A. « Recombinant allergens for specific immunotherapy ». *J. Allergy Clin. Immunol.* [En ligne]. avril 2011. Vol. 127, n°4, p. 865-872. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.047 >
- [190] CASALE T. B., STOKES J. R. « Future forms of immunotherapy ». *J. Allergy Clin. Immunol.* [En ligne]. janvier 2011. Vol. 127, n°1, p. 8-15. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.034 >
- [191] ZUIDMEER-JONGEJAN L., FERNANDEZ-RIVAS M., POULSEN L. K., NEUBAUER A., ASTURIAS J., BLOM L., BOYE J., BINDSLEV-JENSEN C., CLAUSEN M., FERRARA R., OTHERS. « FAST: towards safe and effective subcutaneous immunotherapy of persistent life-threatening food allergies ». *Clin. Transl. Allergy*. 2012. Vol. 2, n°1, p. 1–9.



- [192] VALENTA R., CAMPANA R., MARTH K., VAN HAGE M. « Allergen-specific immunotherapy: from therapeutic vaccines to prophylactic approaches ». *J. Intern. Med.* [En ligne]. 1 août 2012. Vol. 272, n°2, p. 144-157. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2012.02556.x >
- [193] LARCHÉ M. « Update on the current status of peptide immunotherapy ». *J. Allergy Clin. Immunol.* [En ligne]. 1 avril 2007. Vol. 119, n°4, p. 906-909. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.02.015 >
- [194] CANONICA G. W., PASSALACQUA G. « Noninjection routes for immunotherapy ». *J. Allergy Clin. Immunol.* [En ligne]. 1 mars 2003. Vol. 111, n°3, p. 437-448. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1067/mai.2003.129 >
- [195] HYLANDER T., LATIF L., PETERSSON-WESTIN U., CARDELL L. O. « Intralymphatic allergen-specific immunotherapy: An effective and safe alternative treatment route for pollen-induced allergic rhinitis ». *J. Allergy Clin. Immunol.* [En ligne]. février 2013. Vol. 131, n°2, p. 412-420. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/i.jaci.2012.10.056 >
- [196] OSTER J.-P., LAVAUD F., BENTALEB A., BLOCH Y., BOURRAIN J.-L., CARRÉ P., DEVOUASSOUX G., NEWINGER G., VERDAGUER M., DE BLAY F. « Intérêt d'un traitement par omalizumab dans le cadre d'une immunothérapie spécifique. Recueil d'expérience et analyse de la littérature ». *Rev. Fr. Allergol.* [En ligne]. septembre 2014. Vol. 54, n°5, p. 347-355. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2014.03.005 >
- [197] HUMBERT M., BEASLEY R., AYRES J., SLAVIN R., HÉBERT J., BOUSQUET J., BEEH K.-M., RAMOS S., CANONICA G. W., HEDGECOCK S., FOX H., BLOGG M., SURREY K. « Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE ». *Allergy* [En ligne]. 1 mars 2005. Vol. 60, n°3, p. 309-316. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x
- [198] NADEAU K. C., SCHNEIDER L. C., HOYTE L., BORRAS I., UMETSU D. T. « Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy ». *J. Allergy Clin. Immunol.* [En ligne]. juin 2011. Vol. 127, n°6, p. 1622-1624. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.009 >
- [199] NORMAN P. S. « Immunotherapy: 1999-2004 ». *J. Allergy Clin. Immunol.* [En ligne]. juin 2004. Vol. 113, n°6, p. 1013-1023. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2004.03.020 >
- [200] ROSEWICH M., LEE D., ZIELEN S. « Pollinex Quattro: An innovative four injections immunotherapy In allergic rhinitis ». *Hum. Vaccines Immunother.* [En ligne]. 13 juillet 2013. Vol. 9, n°7, p. 1523-1531. Disponible sur: < http://dx.doi.org/10.4161/hv.24631
- [201] POITEVIN B. « Place de l'isothérapie dans le traitement des allergies ». *Rev. Homéopathie* [En ligne]. juin 2011. Vol. 2, n°2, p. 73-76. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/S1878-9730(11)70078-0 >
- [202] POITEVIN B. « La rhinite allergique. Possibilités de l'homéopathie ». *Rev. Homéopathie* [En ligne]. juin 2012. Vol. 3, n°2, p. 44-54. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/j.revhom.2012.04.004 >

Annexe 1. Les critères d'inclusion des allergènes pour la dénomination IUIS

Allergens: Criteria for Inclusion in the WHO/IUIS Nomenclature

- The molecular and structural properties should be clearly and unambiguously defined, including:
 - Purification of the allergenic protein to (near) homogeneity.
 - Determination of molecular weight, isoelectric point, and glycosylation pattern.
 - Determination of nucleotide and/or amino acid sequence.
 - · Production of monospecific or monoclonal antibodies to the allergen.
- The importance of the allergen in causing IgE responses should be defined by:
 - Comparing the prevalence of serum IgE antibodies in large population(s) of patients allergic to the same allergen source.
 Ideally, at least 50 or more patients should be tested.
 - Demonstrating allergenic activity, for example by skin testing or histamine release assay.
 - Investigating whether depletion of the allergen from an allergenic extract (e.g., by immunoabsorption) reduces its IgE binding activity.
 - Demonstrating, where possible, that recombinant allergens have IgE antibody-binding activity comparable to the natural allergen.

D'après cette figure issue du livre « Allergens and Allergen Immunotherapy : Subcutaneous, Sublingual, and Oral » de Richard F. Lockey et Dennis K. Ledford [35], un allergène pourra être inclus dans le système de nomenclature défini par l'OMS et l'IUIS s'il satisfait à un certain nombre de critères.

1. Les propriétés et la structure de la molécule doivent être connues y compris sa pureté, sa séquence nucléotidique et/ou d'acides aminés, son poids moléculaire, son point de fusion isoélectrique, les éventuels motifs de glycosylation et sa capacité à induire la production des IgE monospécifiques ou monoclonaux.

- 2. Des preuves doivent être apportées sur la capacité de l'allergène à induire une réponse immune médiée par les IgE. Celles-ci seront définies :
 - par étude et comparaison de la prévalence du sérum contenant les IgE sur une importante population de patients allergiques au même allergène (idéalement, au moins cinquante patients doivent être testés);
 - en démontrant l'activité allergénique par des tests cutanés ou des tests de libération de l'histamine par exemple;
 - en examinant si l'épuisement de l'allergène à partir d'un extrait allergénique par immunoabsorption, réduit son activité de liaison à l'IgE;
 - et en démontrant que l'activité d'un allergène recombinant, quand il existe, est comparable à celle de l'allergène natif.

Annexe 2. Classification européenne des dermocorticoïdes et spécialités disponibles en France [103]

Classe	Dénomination Commune Internationale	Spécialités	Formes galéniques	Concentration (en %)
l (très fort)	Clobétasol	DERMOVAL®	Crème, gel	0,05
	Bétaméthasone dipropionate	DIPROLENE®	Pommade	0,05
II (fort)	Bétaméthasone valérate	BETNEVAL®	Crème, pommade, lotion	0,10
	Bétaméthasone dipropionate	DIPROSONE®	Crème, pommade, lotion	0,05
	Hydrocortisone acéponate	EFFICORT®	Crème hydrophile ou lipophile	0,127
	Hydrocortisone butyrate	LOCOID®	Crème, crème épaisse, lotion, pommade, émulsion	0,10
	Fluticasone propionate	FLIXOVATE®	Pommade Crème	0,005 0,05
	Désonide	LOCATOP®	Crème	0,1
	Diflucortolone valérate	NERISONE®	Crème, pommade Pommade anhydre	0,10 0,10
		NERISONE® Gras		
	Dufluprednate	EPITOPIC®	Crème	0,05
III	Désonide	LOCAPRED®	Crème	0,10
(moyen)		TRIDESONIT®	Crème	0,05
IV (faible)	Hydrocortisone	DERMOFENAC®, CORTAPAISYL®, CORTISEDERMYL®	Crème	0,50
		HYDROCORTISONE KERAPHARM®	Crème	1,00

Table des matières

Remerciements	2
Droits d'auteurs	4
Liste du corps enseignant	5
Sommaire	7
Liste des abréviations	8
Introduction	11
1. L'allergie : généralités	12
1.1. Définition	
1.2. Physiopathologie de l'hypersensibilité de type I	15
1.2.1. Historique	
1.2.2. Mécanisme immunologique	
1.2.2.1. La phase de sensibilisation	
1.2.2.2. Le déclenchement de la réaction	
1.3. Epidémiologie	
1.4. Principaux allergènes responsables	25
1.4.1. Définition	25
1.4.2. Nomenclature des allergènes et notions d'allergène moléculaire et	
biochimiques	
1.4.3. Allergènes rencontrés	
1.4.3.1. Les pneumallergènes	
1.4.3.1.1. Les acariens	
1.4.3.1.2. Les blattes	
1.4.3.1.3. Les phanères d'animaux	
1.4.3.1.4. Les moisissures	
1.4.3.1.6. Implication de la pollution atmosphérique	
1.4.3.2. Les trophallergènes	
1.4.3.3. Allergies médicamenteuses	
1.4.3.4. Les venins	
1.4.3.5. Les allergènes de contact	
1.4.4. Allergies croisées	
1.5. Symptomatologie	
1.5.1. La rhinite allergique	
1.5.2. La conjonctivite allergique	
1.5.3. L'asthme allergique	
1.5.4. La dermatite atopique	
1.5.5. L'urticaire	
1.5.6. L'anaphylaxie	
1.5.7. Le syndrome oral	
La prise en charge de l'allergie	
2.1. Diagnostic	
2.1.1. L'anamnèse et l'examen clinique	5 <i>0</i>
2.1.2. Les tests cutanés : prick test, intradermoréaction et patch test	59 55
2.1.2. Les tests cutalles : prick test, intradermoreaction et paten test	53 57
2.1.4. Les tests de provocation	
2.1.4. Les tests de provocation	
2.2.1. Eviction des allergènes	03
2.2.2. Traitements pharmacologiques	
2.2.2.1. Les antihistaminiques H1	
2.2.2.2. Les corticoïdes	
2.2.2.2. Les corticoïdes inhalés	
2.2.2.3. Les dermocorticoïdes	70
2.2.2.2.4. Corticothérapie par instillation nasale ou oculaire	

2.2.2.3. Les cromones	
2.2.2.4. Les antileucotriènes	
2.2.2.5. L'adrénaline	
3. L'immunothérapie allergénique	
3.1. Définition	
3.2. Les prémices	
3.3. Principe : la tolérance immunologique	
3.3.1. Rôle des cellules dendritiques	
3.3.2. Déviation de la réponse immune vers la voie Th1	
3.3.3. Induction de lymphocytes T régulateurs spécifiques	
3.3.4. Répercutions sur les lymphocytes B et conséquences	
3.4. Indications et contre-indications au traitement	
3.4.1. Indications et conditions à la mise en place du traitement	
3.4.2. Contre-indications	
3.4.3. Désensibilisation et grossesse	
3.5. Les extraits allergéniques	95
3.5.1. Extraits allergéniques et standardisation	
3.5.2. Les mélanges d'extraits allergéniques	
3.5.3. Le statut d'APSI	
3.6. Les différentes voies d'administration, les produits utilisés et les protocoles	
3.6.1. L'immunothérapie par voie sous-cutanée	
3.6.1.1. Modalités d'administration	
3.6.1.2. Les extraits allergéniques utilisés	102
3.6.1.3. Les différents protocoles	
3.6.1.3.1. La désensibilisation aux venins d'hyménoptères	103
3.6.1.4. Effets indésirables	
3.6.2. L'immunothérapie par voie sublinguale	
3.6.2.1. Préparations sublinguales	
3.6.2.1. Comprimés sublinguaux	
3.6.3. Suivi du traitement	
3.7. Le cas particulier des allergies alimentaires	
3.7.1. L'immunothérapie par voie orale	124
3.7.2. L'immunothérapie par voie épicutanée	
3.8. Perspectives d'avenir ou alternatives au traitement	
3.8.1. Protocoles mixtes	
3.8.2. Evolution des extraits	
3.8.2.1. Allergènes recombinants	
3.8.2.2. Peptides	
3.8.2.3. Allergoïdes	
3.8.3. Autres voies pouvant être utilisées	
3.8.4. Traitement anti-IgE	
3.8.5. Utilisation d'un agoniste des Toll-like récepteurs	
3.8.6. Traitements homéopathiques	
Conclusion	
Références bibliographiques	
Annexe 1. Les critères d'inclusion des allergènes pour la dénomination IUIS	
Annexe 2. Classification européenne des dermocorticoïdes et spécialités disponib	
France [103]	
Fable des matières	
Fable des annexes	
Table des figures	
Table des rigures	161



Table des annexes

Annexe 1. Les critères d'inclusion des allergènes pour la dénomination IUIS	.154
Annexe 2. Classification européenne des dermocorticoïdes et spécialités disponibles en	
France [103]	156

Table des figures

Figure 1 : Classification de Johanson [4]	13
Figure 2 : Conception physiopathologique récente de la réaction allergique de type	
Figure 3 : Conséquences de l'activation mastocytaire [16]	
Figure 4 : Evolution des manifestations cliniques allergiques avec l'âge [76]	46
Figure 5 : Classification ARIA des rhinites allergiques [78]	47
Figure 6 : Mécanisme d'action de l'ITA [127]	84
Figure 7 : Différentes actions des LTreg induits lors de l'ITA [129]	88
Figure 8 : Variations immunologiques lors d'un traitement par ITA [128]	89

Table des tableaux

Tableau 1 : Principales familles biochimiques et allergènes [33] [37]	29
Tableau 2 : Les quatre situations possibles lors du choix de l'extrait allergénique une désensibilisation aux venins d'hyménoptères	•
Tableau 3 : Exemple de protocole ultra rush sur 3h30 [156]	107
Tableau 4 : Exemple de protocole rush sur 4 jours [156]	108
Tableau 5 : Exemple de protocole lent sur 15 semaines [155]	108
Tableau 6 : Exemple de protocole lent ou conventionnel dans l'ITSC contre l'arhinites et les conjonctivites allergiques	
Tableau 7 : Exemple de protocole à deux concentrations avec les extraits de OSIRIS® du laboratoire ALK-Abello d'après la fiche pratique d'utilisation [142]	•
Tableau 8 : Exemple de protocole à trois concentrations avec les extraits de STALORAL® d'après la fiche d'information fournie lors de la délivrance par le Stallergènes [141]	laboratoire

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les moeurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Marie ZAPPA

Le traitement de l'allergie par immunothérapie spécifique

Résumé:

La prévalence de l'allergie est en constante augmentation. Sa prise en charge par des mesures d'éviction allergénique et le recours à des thérapeutiques symptomatiques peut parfois apparaître insuffisante. L'immunothérapie spécifique de l'allergène, ou désensibilisation, constitue l'unique traitement étiologique et curatif des hypersensibilités de type I. Cette thèse revient sur la description des généralités relatives à l'allergie, IgE-médiée principalement. Après en avoir donné une définition, sa physiopathologie est détaillée dans le but de comprendre plus loin l'action de l'immunothérapie spécifique. Les différents allergènes incriminés ainsi que les symptômes entraînés sont évoqués. Elle relate, ensuite, de l'importance du diagnostic. Celui-ci est mené via un interrogatoire poussé et des tests cutanés voire biologiques. Il peut donner lieu à la prescription des différentes classes pharmacologiques présentées, proposées contre les manifestations cliniques uniquement. La preuve d'un lien de causalité entre l'allergène et les symptômes, et du mécanisme IgE-médié est indispensable à la mise en route d'un traitement adapté. Enfin, l'immunothérapie spécifique est détaillée. Elle agit, à long terme, via l'induction d'un état de tolérance immunologique pour l'allergène en cause. Elle n'est actuellement employée que par voie sous-cutanée et sublinguale, dans le traitement des allergies respiratoires et des allergies aux venins d'hyménoptères. Son utilisation dans les allergies alimentaires voit progressivement le jour par l'intermédiaire de nouvelles voies d'administration. Cette technique est pleine d'avenir, plusieurs évolutions sont en cours d'études.

Mots-clés: Hypersensibilité de type 1, Allergie, Allergènes, Allergies respiratoires, Venins d'hyménoptères, Désensibilisation, Immunothérapie spécifique, Immunothérapie allergénique, Sous-cutanée, Sublinguale, Extraits allergéniques, Allergies alimentaires

Abstract:

Nowadays, prevalence of allergy is constantly increasing. Treatment by allergen eviction and use of symptomatic therapy may sometimes have limited impact. Specific allergen immunotherapy, or desensitization, is the only etiologic and curative treatment for type 1 hypersensitivity. This thesis first provides general information concerning allergy, especially for IgE-mediated conditions. After first defining the disorder, the pathophysiology is described in order to further understand the action of specific immunotherapy. The different allergens concerned and symptoms involved are also mentioned. This thesis is then focused on the importance of diagnosis which includes thorough interrogations, skin tests, and laboratory exams. Positive diagnosis can lead to prescription of different pharmacological classes which are only effective against clinical manifestations. The proof of a causal link between allergens, symptoms, and an IgE-mediated mechanism is essential to start adequate treatment. Finally, specific immunotherapy is detailed. It has a long term action, with the induction of immunological tolerance for the incriminated allergens. It is currently used to treat respiratory allergies and hymenoptera venom allergies via both subcutaneous and sublingual administration. For food allergies, treatment is under development through new routes of administration. This approach full of promisse as several methods are under study.

Keywords: type 1 hypersensitivity, allergy, allergens, respiratory allergies, hymenoptera venom, desensitization, specific immunotherapy, allergen immunotherapy, subcutaneous, sublingual, allergenic extracts, food allergies