

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

L'immunothérapie allergique, toujours le seul traitement curatif pour les allergies aux pneumallergènes.

Qu'en est-il aujourd'hui et qu'en sera-t-il demain ?

PIÉRARD, Valentine

Award date:
2023

Awarding institution:
Universite de Namur

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

L'immunothérapie allergique, toujours le seul traitement curatif pour les allergies aux pneumallergènes.

Qu'en est-il aujourd'hui et qu'en sera-t-il demain ?

Auteur : PIERARD Valentine
Promoteur(s): Dr GRAUX Carlos
Année académique 2022-2023
Intitulé du master et de la finalité : Master en Sciences
Pharmaceutiques à finalité spécialisée

ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussigné(e)

PIERARD Valentine

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publié sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

« L'immunothérapie allergique, toujours le seul traitement curatif pour les allergies aux pneumallergènes. *Qu'en est-il aujourd'hui et qu'en sera-t-il demain ?* »

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à Montigny-Le-Tilleul, le 02/08/2023

Signature de l'Etudiant,



Je tiens à remercier toutes les personnes m'ayant aidée et accompagnée dans la rédaction de ce mémoire.

Je remercie particulièrement mon promoteur, le Professeur Graux Carlos, pour son encadrement lors de l'élaboration de mon mémoire, pour sa disponibilité ainsi que pour ses précieux conseils, ceux-ci ayant été indispensables pour la rédaction de celui-ci.

Je tenais à remercier également l'ensemble du corps professoral de l'université de Namur ainsi que de l'université de Louvain qui m'ont permis d'assurer ma formation.

Enfin, je tenais à remercier mes parents et mon parrain pour m'avoir soutenue moralement, m'avoir accordé de leurs temps pour relire et corriger ce travail.

Table des matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS	7
1. INTRODUCTION	10
2. PRINCIPE GÉNÉRAL DE L'ALLERGIE	11
2.1 DÉFINITION	11
2.2 LE DIAGNOSTIC D'UNE ALLERGIE	11
2.3 LA PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ALLERGIE	13
2.3.1 LES ACTEURS PRINCIPAUX	13
2.3.2 LES TROIS PHASES DE L'ANAPHYLAXIE	14
2.4 LES MANIFESTATIONS DE L'ALLERGIE	21
2.5 TRAITEMENTS ACTUELS DE L'ALLERGIE	22
3 L'IMMUNOTHÉRAPIE ALLERGÉNIQUE OU DÉSENSIBILISATION	25
3.1 DÉFINITION GÉNÉRALE	25
3.2 MÉCANISME D'ACTION IMMUNOLOGIQUE	26
3.2 LES FORMES GALÉNIQUES :	30
3.2.1 LA VOIE SOUS CUTANÉE	30
3.2.2 LA VOIE SUBLINGUALE	31
3.3 COMPOSITION DE L'ALLERGÈNE	33
3.4 SPÉCIALITÉS :	34
3.5 LES CRITÈRES D'INCLUSION ET CONTRE-INDICATIONS	35
3.5.1 CRITÈRES D'INCLUSION :	35
3.5.2 LES CONTRE-INDICATIONS	36
3.6 LES ALLERGÈNES	37
3.7 SÉCURITÉ – EFFETS INDÉSIRABLES	38
3.8 SCHÉMA D'ADMINISTRATION	41
3.9 EFFICACITÉ DE L'IMMUNOTHÉRAPIE	44
3.10 COÛT	46
4. L'AVENIR DE L'IMMUNOTHÉRAPIE	46
5. DISCUSSION ET CONCLUSION	49
6. APPROCHE MÉTHODOLOGIQUE	51
7. BIBLIOGRAPHIE	52
8. ICONOGRAPHIE	60
9. ANNEXES	61

Liste des abréviations

AAAAI= Académie américaine de l'allergie, l'asthme et l'immunologie	DAG = Diacylglycérol
ADCC= Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps	DEP = Débit expiratoire de pointe
ADN = Acide désoxyribonucléique	ECNO = Observatoire européen du climat et de la santé
ADNc = Acide désoxyribonucléique complémentaire	FC = Fragment cristallisable
AIT = Immunothérapie allergénique	FOXP3= Forkhead box P3
AMPc= Adénosine-monophosphate cyclique	GATA 3= Facteur de transcription de la croissance et du développement 3
APSI= Allergènes Préparés Spécialement pour un seul Individu	HDM = House dust mite (acarier de la poussière de maison)
ARNm= Acide ribonucléique messenger	HLA= Antigènes des leucocytes humains
BCR= Récepteur des lymphocytes B	H0 = Hypothèse 0
Bet = Betula	ICOS= Inductible T-cellules co-stimulateur
BU = Unité biologique	IgA = Immunoglobuline A
CD2= Cluster de différenciation 2 (glycoprotéine)	IgA2 = Immunoglobuline A2
CD4= Cluster de différenciation 4 (glycoprotéine)	IgE = Immunoglobuline E
CD40 R= Récepteur de la protéine CD40	IgG = Immunoglobuline G
CD80/86= Cluster de différenciation 80/86 (glycoprotéine)	IgG2 = Immunoglobuline G2
CMH = Complexe majeur d'histocompatibilité	IgM = Immunoglobuline M
COX = Cyclooxygénase	IL-1 = Interleukine 1
CPA(g)= Cellules présentatrices d'antigènes	IL-2 = Interleukine 2
CysLT1= Récepteur 1 des cystéinyl leucotriènes	IL-3 = Interleukine 3

IL-4 = Interleukine 4	Ly Treg = Lymphocytes T régulateurs
IL-5 = Interleukine 5	NFκB= Facteur nucléaire kappa b
IL-6 = Interleukine 6	nTreg = Lymphocytes T régulateurs naturels
IL-10 = Interleukine 10	pDC= Cellules dendritiques plasmacytoïdes
IL-13 = Interleukine 13	PEG = Polyéthylène glycol
IL-21 = Interleukine 21	PGE2= Prostaglandine E2
IL-35 = Interleukine 35	PGG2= Prostaglandine G2
ILC2= Cellules lymphoïdes innées de type 2	PGH2= Prostaglandine H2
IMAO= Inhibiteurs des monoamines oxydases	PGI2= Prostaglandine I2
INF α1 = Interféron alpha-1	PH= Potentiel hydrogène
INF-γ= Interféron gamma	PIP2= Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate
IP3= Inositol trisphosphate	RORγt = retinoic acid receptor related orphan receptor γ
IR= Indice de réactivité	SABA = β2-mimétiques à courte durée d'action
iTreg= Lymphocytes T régulateurs induits	SAMA= Anticholinergiques à courte durée d'action
LABA = β2-mimétiques à longue durée d'action	SCIT= Immunothérapie sous-cutanée
LAMA= Anticholinergiques à longue durée d'action	SLIT = Immunothérapie sublinguale
LOX= Lipoxygénase	SNC = Système nerveux central
LPS= Lipopolysaccharide	STAT 1= Transducteur de signal et activateur de la transcription 1
LTA4= Leucotriène A4	TCR = T-cell receptor (récepteur des lymphocytes T)
LTB4= Leucotriène B4	TGF-β= Transforming growth factor β (facteur de croissance transformant β)
LTC4= Leucotriène C4	Th0= Lymphocytes T helpers non différenciés
LTD4= Leucotriène D4	TH17 = Lymphocytes T helpers 17
Ly B= Lymphocytes B	TLR= Récepteur de type Toll
Ly T= lymphocytes T	TLR 9= Récepteur de type Toll 9
Lyt TH1 = Lymphocyte T helpers de type 1	TNF-α = Facteur de nécrose tumorale α
Lyt TH2 = Lymphocyte T helpers de type 2	TU= Unités thérapeutique
Lyt TH3 = Lymphocyte T helpers de type 3	TXA2= Thromboxane A2

VEMS= Volume expiratoire maximal seconde	5-HPETE = Acide 5- hydroxyperoxyeicosatétraénoïque
---	---

1. Introduction

L'allergie fait aujourd'hui partie des maladies les plus répandues dans le monde selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

En 2019 ce même organisme estime à 262 millions le nombre de personnes atteintes d'asthme (*Asthme*, 2021).

L'observatoire européen du climat et de la santé (ECNO) évalue la prévalence de l'allergie au pollen à 40% dans la population européenne. La rhinite allergique touche 25 % de la population belge et française (Costa, 2022).

D'ici 2050, on estime que sur 10 milliards de personnes, 2 à 4 milliards seront atteintes d'asthme, de rhinite allergique ou de dermatite atopique (Mathelier-Fusade, 2023).

Les allergies respiratoires sont au quotidien un réel handicap pour les personnes qui en sont atteintes. Elles provoquent notamment des troubles respiratoires, des perturbations du sommeil, une fatigue récurrente, le tout impactant considérablement la qualité de vie au quotidien, tant sur le plan social que professionnel/scolaire. A un certain degré de gravité, la prise quotidienne d'un traitement devient inévitable (Costa, 2022).

Face à cette problématique, le développement de traitements était une nécessité. Jusqu'à ce jour, bien que ceux-ci aient joué un rôle important dans la gestion de ce phénomène de santé publique de par leur action sur la neutralisation des symptômes, la diminution de la morbidité et de la mortalité, ces traitements ne sont en aucun cas curatifs (Michel, 2019).

La guérison d'une allergie se traduit par l'effacement des symptômes malgré l'arrêt du traitement médicamenteux. Selon toute logique, l'**éviction de l'allergène** est la première mesure à appliquer. Cependant, bien que logique, elle reste bien souvent utopique. L'alternative est de tenter d'agir sur la réponse immunitaire résultant de l'exposition à l'allergène. Ce procédé est connu sous le nom de **désensibilisation** allergique ou immunothérapie. Le but du traitement est de changer progressivement la réponse immunitaire en ayant recours à des mécanismes immunologiques.

Depuis près d'une centaine d'années, les traitements par immunothérapie existent et sont à l'heure actuelle les seuls ayant une propriété curative sur le marché. L'efficacité n'est plus à prouver cependant, l'amélioration de la qualité, la diminution des effets indésirables du traitement et donc l'amélioration sécuritaire de celui-ci font l'objet de nombreuses recherches.

Ainsi, la première partie de ce travail abordera le principe global de l'allergie, son diagnostic, ses manifestations et également les traitements disponibles.

La seconde partie traitera de l'immunothérapie dans sa globalité avec différents aspects de celle-ci qui y seront développés. Enfin, l'avenir de cette technique sera évoqué.

2. Principe général de l'allergie

2.1 Définition

Afin de maximiser la compréhension du phénomène de désensibilisation allergique, il convient avant tout de définir et caractériser l'allergie en tant que telle. Cette pathologie connue de tous peut également être appelée « hypersensibilité de type I », « hypersensibilité immédiate » ou « anaphylaxie » (Mayo Clinic Staff, 2022).

Le terme « **atopie** » peut également être employé dans ce domaine et fait référence à la prédisposition génétique d'un patient à être allergique.

Un patient qui est dit « allergique » est une personne qui va répondre de façon anormale à un antigène environnemental. Il va y avoir une réaction inappropriée du système immunitaire envers un élément étranger (*What is allergy? - Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA)*, s. d.).

En effet, ces allergènes sont inoffensifs pour une personne n'y étant pas allergique.

Le terme « **allergène** » englobe des antigènes issus de diverses sources comme notamment les acariens, le pollen, les aliments, les animaux ou même encore certains médicaments (l'allergie bien connue à la pénicilline) et qui engendrent une réaction allergique chez le patient concerné. Ils peuvent être classés en fonction de leurs voies d'entrée, celle-ci va prédéfinir les symptômes que le patient va ressentir :

- Via les voies aériennes : **pneumallergènes**
- Via le tube digestif : les trophallergènes
- Via la voie intraveineuse : venins ou médicaments

Dans ce travail le terme « allergène » va renvoyer aux pneumallergènes qui sont concernés par la désensibilisation abordée lors de ce travail (Graux, 2021).

2.2 Le diagnostic d'une allergie

Un patient chez lequel on suspecte une allergie va être amené à consulter un spécialiste, un allergologue.

Le médecin va réaliser ce qu'on appelle un « **prick test** » afin de déterminer si le patient a une sensibilité particulière à un des allergènes suspectés. Il est réalisé sur l'avant-bras ou dans le dos.

Ce test consiste en l'administration sous-cutanée de plusieurs types d'allergènes (les allergènes sont déposés sur la peau et injectés via une fine aiguille). Après 20 minutes, si le patient a réagi à l'endroit de l'inoculation c'est-à-dire, s'il y a apparition de rougeur, gonflement ou démangeaison, c'est que le patient est sensibilisé vis-à-vis de cet antigène.

Cela signifie que son corps contient des anticorps IgE spécifiques dirigés contre l'allergène (*Service de pneumologie - Tests allergiques cutanés, s. d.*).

L'importance de la réaction va être traduite par le diamètre de la papule observée, celui-ci sera répertorié par l'infirmière et transmis au médecin. Les allergènes testés sont sélectionnés sur base de l'anamnèse et au besoin le médecin peut réaliser un test d'affiné sur base du premier effectué.



Figure 1: Réalisation d'un prick test

Faire des tests allergologiques pour trouver la cause d'un eczéma. (s.d.). Pierre Fabre eczéma fondation. Consulté le 25 mars 2023, à l'adresse <https://www.pierrefabreeczemafoundation.org/traiter/tests-cutanes-et-prevention>.

Il existe un autre type de test, le **test RAST**. Après avoir affiné la recherche d'une potentielle allergie via une anamnèse complète, le médecin réalise une prise de sang. Au laboratoire, ils disposent de plaques sur lesquelles se trouvent des allergènes. Le sérum du patient va être mis en contact avec ceux qui sont suspectés. Si le patient présente une sensibilité pour un des allergènes, ses anticorps IgE spécifiques vont s'y lier. Ensuite, la plaque est « lavée » et les anticorps qui n'étaient pas fixés aux allergènes sont éliminés (Graux, 2021).

L'étape suivante est d'ajouter des anticorps radioactifs qui vont venir reconnaître la portion FC des anticorps issus du sérum du patient et qui ont reconnu un antigène. Le test est qualitatif et semi-quantitatif par mesure de la radioactivité émise (Renard et Van der Brempt, 2019).

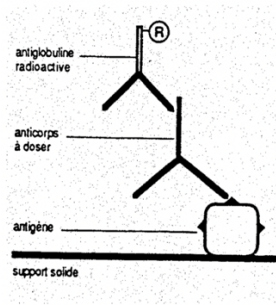


Figure 2: Représentation du test Rast

Graux, C. (2021).MMEDB308 - Immunopathologie [notes de cours]. Département de pharmacie, Université de Namur.

2.3 La physiopathologie de l'allergie

2.3.1 Les acteurs principaux

- **Les mastocytes** sont la forme tissulaire des basophiles (forme sanguine). Ils sont composés de granules préformés contenant des substances vasoactives et sont capables de produire des dérivés lipidiques (leucotriènes et prostaglandines) issus d'une synthèse *de novo* à partir de lipides membranaires. Ce sont les principales cellules impliquées dans le phénomène allergique et inflammatoire (Graux, 2018).
- **Les leucocytes**, plus communément appelés globules blancs, sont composés à la fois des granulocytes et des agranulocytes (monocytes et lymphocytes). Ils contiennent tous deux des granules primaires. Les granulocytes se différencient par la présence supplémentaire de granules secondaires.

Parmi les granulocytes, trois catégories se distinguent en fonction de la composition de leurs granules respectifs : les basophiles, les neutrophiles et les éosinophiles. Les leucocytes basophiles, forme circulante des mastocytes, sont ceux impliqués dans l'anaphylaxie. En effet, leurs granules sont composées d'héparine et d'histamine. Cette dernière étant un des acteurs principaux de la réaction allergique. Une augmentation sérique de celle-ci est observée lors d'une réaction allergique.

Les mastocytes et leucocytes basophiles sont munis de récepteurs FCεR1 auxquels les IgE viennent se fixer avec une haute affinité. Le phénomène est expliqué de façon détaillée ci-après (Graux, 2018).

- **Les IgE** sont des anticorps ayant pour chaîne lourde la chaîne epsilon. Ils sont produits par les lymphocytes B qui ont subi une commutation isotypique de l'IgM vers l'IgE grâce à l'aide de lymphocytes « helper » T producteurs d'Il-4. Sa concentration sérique ne dépasse pas les 1µg/mL mis à part chez un patient allergique ou en cas d'infection

par certains parasites. En effet, les IgE seront liés aux mastocytes et basophiles via le récepteur FCεR1 de haute affinité, ce qui explique leur faible concentration sérique (Graux, 2018).

▪ **Les lymphocytes T CD4+ TH2 :**

Les lymphocytes T sont les acteurs principaux de l'immunité adaptative de type cellulaire. Elle est initiée par la reconnaissance effectuée par le récepteur à l'antigène spécifique des lymphocytes (TCR) d'un antigène peptidique lui-même présenté par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

Il existe un sous-type de lymphocytes appelés lymphocytes T helpers (Th2) qui reconnaissent des peptides qui ont été présentés par le CMH de classe II. Ils vont produire des cytokines (IL-4) qui vont aider les lymphocytes B à produire des anticorps de type IgE (Graux, 2018).

▪ **Le CMH de classe II :**

A la surface des cellules dites « présentatrices d'antigène » ou CPag sont exprimés les CMH de classe II. Le terme de présentatrice d'antigène fait référence aux cellules dendritiques, aux macrophages et aux lymphocytes B. Leur rôle va être de présenter les antigènes extracellulaires aux lymphocytes T CD4+ dans l'optique de déclencher une réponse immunitaire (Graux, 2018).

2.3.2 Les trois phases de l'anaphylaxie

La réaction allergique se découpe en 3 étapes successives. La première est la phase de sensibilisation, la deuxième est la phase d'activation et la troisième est la phase effectrice (cfr annexe 1 et 2).

1) La phase de sensibilisation

La phase de sensibilisation correspond à la première rencontre entre l'individu et l'antigène. C'est une étape qui, sur le plan clinique, va être silencieuse. Suite à cette rencontre, l'organisme va produire des IgE dirigés contre cet antigène, il va y avoir à la fois une action sur les LyT et sur les LyB (Malaye et Sadowicz, 2021).

Elle est initiée par la capture d'un antigène (de type allergène) par une cellule dendritique en périphérie (peau, muqueuse respiratoire, digestive ...) et la migration de cette dernière via la lymphe vers les ganglions de drainage (Graux, 2021).

Dans le paracortex des ganglions, la cellule dendritique va présenter des peptides dérivés de l'allergène via le CMH II aux Lymphocytes Th0.

Suite à cela, les Th0 vont se différencier en Th2. Les lymphocytes helpers de type Th2 vont sécréter différentes cytokines comme : IL-4, IL-5 et IL-13.

D'une part, l'IL-4 va stimuler la prolifération des lymphocytes TH2, et d'autre part il va stimuler également le switch des lymphocytes B qui vont passer de la production d'IgM vers la production d'IgE.

L'IL-13 et IL-5 vont générer une boucle d'amplification et également activer la production d'éosinophiles.

En parallèle de cela, les lymphocytes B vont intervenir dans le cortex des ganglions.

Certains d'entre eux qui possèdent un récepteur à l'antigène (BCR) spécifique d'un épitope (structure tridimensionnelle) à la surface de l'allergène vont l'internaliser et l'apprêter pour le présenter sous forme de peptides via le CMH II aux lymphocytes spécifiques.

Mais il va surtout y avoir la coopération entre les lyT et ly B qui va avoir lieu à la limite entre cortex et para cortex. Les lymphocytes helper activés par les CPag dont le TCR est spécifique de peptides de l'allergène présentés par le CMH II des ly B vont engager le ligand CD40 avec le CD40R des ly B. Ceci va faire en sorte que les lyB changent l'isotype des anticorps qui produit de l'IgM vers l'IgE (Graux, 2018).

Les IgE spécifiques de l'allergène vont alors venir se fixer sur les basophiles et les mastocytes via le récepteur FCεR1 de haute affinité.

A la fin de la phase I, les mastocytes et basophiles sont donc hérissés (pré armés) d'IgE d'idiotypes variés mais dont la majorité d'entre eux sont spécifiques de l'allergène au fur et à mesure que le patient se sensibilise.

La question à se poser est pourquoi certaines personnes vont avoir une réaction de type TH2 qui oriente le switch vers l'IgE alors que la plupart des gens développeront une réaction de type TH1 qui oriente le switch vers l'IgG qui est un anticorps neutralisant (Graux, 2021).

Plusieurs réponses peuvent être apportées à cette question.

Un premier élément est inévitablement le **terrain génétique**. Certaines personnes ont une prédisposition génétique à ce que leurs lymphocytes T s'orientent vers une maturation TH2 plutôt que TH1. Ce phénomène est l'**atopie**. On parle d'un individu atopique lorsque celui-ci répond positivement aux tests cutanés, lorsque le taux IgE sanguin est élevé et lorsque le patient présente des symptômes cliniques. Dans le cas d'un parent allergique, il existe une probabilité de 30% que l'enfant soit allergique également. Lorsque les deux parents sont allergiques, le risque passe à 50%. Il faut bien noter qu'on parle en termes de **risque** et non de fatalité.

Différents gènes interviennent dans cette prédisposition génétique, les haplotypes individuels du CMH, cela signifie que nous n'avons pas la même capacité à présenter les peptides d'allergènes au système immunitaire. On sera allergique si nos polymorphismes HLA permettent la présentation de peptides issus d'allergènes particuliers, une différenciation TH2 et donc un switch de la production par les lymphocytes B d'IgM vers IgE.

Les polymorphismes des gènes qui codent pour l'IL-4 ou le récepteur à l'IL-5, pour la chaîne β du FC γ R1, le récepteur au LPS peuvent potentiellement être associés à l'atopie.

L'IL-4 est une cytokine qui va stimuler le switch de l'IgM vers l'IgE et l'orientation TH2. Un polymorphisme au niveau de celui-ci ou de son récepteur peut agir directement sur la probabilité d'un patient à être allergique. L'IL-5 va également alimenter la boucle d'amplification de différenciation TH2 et de production IgE.

Le récepteur FC ϵ R1, comme dit précédemment, est le récepteur de l'allergie par excellence. Il se trouve sur les basophiles et les mastocytes. Il lie avec une grande affinité les IgE. C'est le pontage par l'allergène des IgE, qui y sont fixés, qui va permettre l'initiation de voies de signalisation d'aval et la dégranulation des basophiles et mastocytes (cfr phase d'activation). De ce fait, il paraît évident que s'il existe un polymorphisme sur ces récepteurs qui augmente leur activité, cela va directement impacter le caractère allergique ou non du patient.

Les LPS sont des endotoxines et sont des ligands des TLR qui se trouvent sur les cellules dendritiques. Ils vont orienter la réponse du système immunitaire à l'allergène vers la voie TH1 plutôt que TH2. Là, s'il y a un polymorphisme qui en diminue l'activité, cela va par défaut favoriser la voie Th2 (balance Th1/Th2) (Graux, 2021).

Un deuxième élément repose dans le fait que certains allergènes appartiennent à la catégorie des protéases. Les protéases ont tendance à attirer et activer des basophiles au niveau des ganglions. Elles vont donc créer un environnement qui va favoriser la différenciation TH2. En effet, les basophiles libèrent, une fois activés, des cytokines de type IL-4 qui favorisent la différenciation des lymphocytes T en lymphocytes TH2 plutôt qu'en lymphocytes TH1.

Les lymphocytes TH2 vont ensuite coopérer avec les lymphocytes B et vont les aider à switcher la production d'anticorps d'isotype IgM vers l'isotype IgE (Graux, 2021).

Ce n'est pas une généralité car tous les allergènes ne sont pas des protéases et tous les allergènes ne vont pas avoir la capacité de recruter et d'activer des basophiles, mais c'est une piste. Ils joueraient un rôle important dans la formation des réponses allergiques (Graux, 2021).

Enfin, il est important de comprendre qu'un enfant qui va grandir dans un milieu « aseptique » et qui de ce fait, ne fait « jamais » d'infection est un enfant qui va avoir une plus grande tendance à faire des réactions allergiques qu'un enfant qui est en contact avec des microbes. En effet, lorsqu'une personne est soumise à une infection virale ou bactérienne, l'inflammation engendrée par les cytokines des macrophages activés (IL-1, TNF- α) va orienter la différenciation des lymphocytes T « naïfs » en lymphocytes TH1 effecteurs. Ces lymphocytes TH1 vont produire de l'interféron- γ gamma (INF- γ) qui est un puissant inhibiteur de la voie TH2 et donc de la production d'IgE (Graux, 2021).

Un enfant qui fait peu de réactions de type TH1 parce qu'il n'est guère en contact avec des germes viraux ou bactériens, n'aura pas cette inhibition récurrente de la voie TH2 et aura une plus grande tendance à s'activer. De surcroît, les lymphocytes T régulateurs générés en fin de réaction immunitaire de type Th1 (homéostasie de la réaction immunitaire) produisent des cytokines de types IL-10 et TGF- β qui ont également une action inhibitrice sur la voie Th2. Chez un individu allergique, il est probable qu'il y ait un défaut dans les mécanismes de contrôle de ces voies TH2.

Les lésions des barrières muqueuses qui sont rencontrées à la suite d'une infection pulmonaire par exemple fragilisent le patient et altèrent la perméabilité de celles-ci. La capture d'allergènes par les cellules de Langerhans est favorisée et ceux-ci sont conduits directement au niveau des ganglions lymphatiques ayant pour conséquence une différenciation de type TH2 (Graux, 2021).

2) La phase d'activation

La phase II se déclenche lorsque l'individu est à nouveau en contact avec l'allergène. Celui-ci va venir se lier aux IgE qui sont eux-mêmes liés via les FC ϵ R1 aux mastocytes et basophiles. Si l'allergène est capable de ponter plusieurs récepteurs Fc ϵ R1 par l'intermédiaire des IgE qui y sont fixés, cela va activer des voies de signalisation d'aval. Il en découle notamment une libération du contenu granulaire ainsi qu'une activation de la phospholipase A2 (Graux, 2021).

3) La phase effectrice

La phase effectrice correspond aux symptômes liés à l'activation des mastocytes et des basophiles. C'est l'anaphylaxie au sens large. On distingue une réaction immédiate et une réaction tardive c'est-à-dire, 6 à 24 heures après le contact avec l'allergène.

La **réaction immédiate** fait suite à la libération par les mastocytes et basophiles du contenu des granules préformés : l’histamine, l’héparine et des protéases.

La réaction retardée va faire suite à la synthèse *de novo* de médiateurs lipidiques à partir des phospholipides membranaires. Les médiateurs lipidiques désignent notamment les leucotriènes, les PEG, etc.

Les manifestations les plus tardives font suite à l’activation de facteurs de transcription qui vont migrer vers le noyau et promouvoir la transcription de gènes encodant diverses cytokines (Graux, 2021).

Concernant les **médiateurs préformés**, il y a l’**histamine** qui agit sur les récepteurs H1 et H2 exprimés sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux, des bronches et du tube digestif. L’histamine va donc avoir une action vasoactive au niveau de l’endothélium des vaisseaux et jouer sur le tonus bronchique et intestinal (Graux, 2021).

On les retrouve également au niveau des cellules productrices d’acidité gastrique et dans certains neurones. La demi-vie de l’histamine est très courte.

Lorsqu’elle se lie aux **récepteurs H1**, elle va avoir différentes actions :

- La constriction des muscles lisses bronchiques et intestinaux :

Il va y avoir une constriction des muscles lisses des bronches et donc un bronchospasme. Au niveau intestinal, on constatera des contractions, une accélération du transit, et donc des crampes abdominales ainsi que des épisodes diarrhéiques.

D’un point de vue physiologique, ce sont des phénomènes qui ont pour but d’éliminer les potentiels parasites. En effet le fait de favoriser l’accélération du transit va permettre de se débarrasser de ceux-ci (Graux, 2021).

- L’augmentation de la perméabilité vasculaire :

Lorsque l’histamine va se fixer sur les récepteurs H1 se trouvant sur les muscles lisses entourant les vaisseaux, cela va entraîner une rétraction cellulaire endothéliale et donc générer des espaces intercellulaires. Il va y avoir une fuite de liquide intravasculaire vers les tissus extravasculaires (exsudat) ayant pour conséquence l’apparition d’œdèmes. Il y aura également une chute de la tension artérielle.

- La vasodilatation cutanée :

Il existe aussi un phénomène de vasodilatation périphérique qui se manifeste au niveau cutané par l’apparition d’un rash. Cela participe aussi à la chute de la tension artérielle.

- La sécrétion de mucus :

L'histamine augmente la production de mucus. Dans un contexte parasitaire, le mucus va venir se placer autour du parasite et l'emballer et permettre son élimination. Dans le contexte de l'allergie, l'hyperproduction de mucus s'ajoute à la bronchoconstriction et occasionne une diminution délétère du calibre des bronches (Graux, 2021).

Les effets de l'histamine sur les **récepteurs H1** sont responsables des signes principaux de l'anaphylaxie : Bronchoconstriction entraînant une respiration sifflante, crampes abdominales, diarrhées, chute de la pression artérielle, œdème, rash, prurit, éternuement, etc.

L'histamine peut également agir sur les **récepteurs H2**. Les actions sont similaires à celles des récepteurs H1, mis à part le fait qu'en plus il va y avoir une augmentation de la sécrétion d'acide dans l'estomac. De plus, on assistera à une bronchodilatation plutôt qu'à une bronchoconstriction (Graux, 2021).

Outre l'histamine, il existe aussi les **protéases** dans les granules préformés. Dans les mastocytes, il y a deux types de protéases :

- Les tryptases : elles peuvent être dosées dans le sang et permettre de rendre compte de l'intensité du phénomène allergique.
- Les chymases.

Ces protéases vont permettre de digérer la membrane basale des vaisseaux et des tissus conjonctifs et donc ainsi de faciliter le passage des protéines et des cellules de l'immunité du sang vers le tissu attaqué.

Dans ces granules préformés, il y a aussi des **protéoglycanes**. Les protéoglycanes sont de grosses molécules résistantes aux protéases. On retrouve principalement l'héparine. Elle forme une matrice qui fixe les protéases et ainsi les empêche de diffuser trop loin et induire des dégâts à distance. Le but est donc de cantonner la réponse immunitaire à l'endroit de la réaction et ainsi de préserver les tissus (Graux, 2021).

La **réaction retardée** fait suite à la synthèse *de novo* de médiateurs lipidiques et à l'activation des mastocytes et basophiles en aval des récepteurs FcεR1. Ceux-ci sont synthétisés à partir des phospholipides membranaires via la phospholipase A2 qui le transforme en acide arachidonique (Graux, 2021).

A partir de l'acide arachidonique vont se former des prostaglandines (PEG) via cyclooxygénase (COX) et des leucotriènes via la 5-lipoxygénase (LOX). Les COX sont à l'origine de la réaction d'oxydation subie par l'acide arachidonique de laquelle découle la production de PGG₂, lequel permet d'obtenir par réaction de peroxydation le PGH₂ consécutivement à l'action des COX. De cet endoperoxyde découlent les prostaglandines de type PGD₂, PGE₂, PGF_{2x}, PGI₂ et le TXA₂ (Pecchi *et al.*, 2009).

La voie des LOX va quant à elle amener à la production de leucotriènes par l'intermédiaire de l'acide 5-hydroxyperoxyeicosatétraénoïque (5-HPETE). Il va y avoir production de LTA₄, LTB₄, LTC₄ et LTD₄ (Pecchi *et al.*, 2009).

Les **prostaglandines** sont vasoactives et vont donc participer à la sortie du liquide intravasculaire. Elles ont aussi une action broncho-constrictrice et chemo-attractrice sur les neutrophiles, éosinophiles et autres cellules inflammatoires (Graux, 2021).

Concernant les **leucotriènes**, ils vont également être vasoactifs mais *a contrario* des PEG, ils vont avoir une action vasoconstrictrice. C'est un phénomène qui permet l'autorégulation.

Au départ, la personne va être chaude et avoir le teint rouge suite à la vasodilatation. Ensuite, elle va devenir froide, pâle et moite. Ce changement est dû à la vasoconstriction périphérique qui a pour but de maintenir la tension artérielle centrale au détriment de la circulation périphérique. Ceux-ci vont également renforcer la bronchoconstriction et accentuer la détresse respiratoire.

Le PAF, facteur d'activation plaquettaire, trouve également son origine dans les lipides membranaires. Il va aggraver la réaction allergique de par son action pro-agrégant et broncho constricteur (Graux, 2021).

Enfin, des **cytokines** sont produites suite à l'activation de facteurs de transcription et sont responsables d'une réaction encore plus tardive. Dans ce cas, il y a vraiment une synthèse complète des cytokines à partir des gènes, rien n'est préformé.

Les cytokines concernées sont :

- Des cytokines inflammatoires : l'IL-1, le TNF- α
- des cytokines de type Th2 : IL-4, IL-5 et IL-13.
- des cytokines hématopoïétiques comme l'Il-3 qui favorisent la production d'éosinophiles par la moelle.

Comme dit précédemment IL-4 et IL-5 facilitent le recrutement d'éosinophiles et l'IL-5 les active. IL-13 est similaire à IL-4 d'un point de vue fonctionnel. Elle va également favoriser la production de mucus et induire de la fibrose des tissus de manière indirecte en stimulant la production de TGF- β par le macrophage et directement via la stimulation des fibroblastes (Graux, 2021).

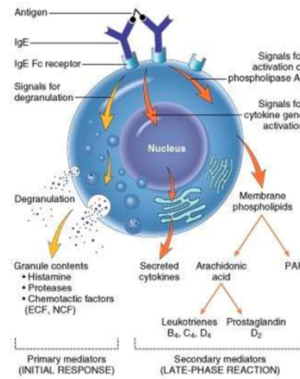


Figure 3: Mécanisme de la réaction allergique

Asthme de l'adulte et de l'enfant. (2019). Medecinesfax.org. Consulté le 14 Mars 2023, à l'adresse <https://www.medecinesfax.org/useruploads/files/7%20asthme.pdf>.

2.4 Les manifestations de l'allergie

Les allergies peuvent se manifester de diverses façons chez un patient. La variabilité des symptômes et de leur intensité est sujette à une hétérogénéité interindividuelle.

Les différentes zones concernées sont abordées ci-après :

- L'allergie peut provoquer des symptômes localisés au niveau cutané et muqueux. L'eczéma atopique ou « **dermatite atopique** » est une des manifestations possibles. Les zones touchées sont caractéristiques chez le nourrisson (zones convexes) et l'enfant (zones de flexion) ce qui n'est pas le cas chez l'adulte (*Eczéma ou dermatite atopique : causes et symptômes*, 2022).



Figure 4: Dermatite atopique

Lavigne E. (2020). Dermatite atopique. Dermatite atopique - Planete sante. Consulté le 8 avril 2023, à l'adresse <https://www.planetesante.ch/Maladies/Dermatite-atopique>.

- L'**urticaire** est également une manifestation allergique. Ce dernier est une éruption œdémateuse, papuleuse et prurigineuse. La dégranulation mastocytaire est à l'origine de ces symptômes (Doutre et Sori, 2019).

L'atteinte cutanée peut se limiter à un prurit ou à des plaques érythémateuses. Il peut y avoir également un prurit et/ou un œdème des lèvres ou de la langue.

- Il peut y avoir des symptômes au niveau oculaire sous forme de **conjonctivite** et au niveau nasal sous forme de **rhinite**. Lorsque l'antigène pénètre par les voies respiratoires, la libération d'histamine qu'il va provoquer va engendrer une production intense de mucus, des écoulements nasaux, un prurit ainsi que des sternutations. La conjonctivite allergique est caractérisée par une atteinte bilatérale associée à de l'hyperhémie, un prurit, un larmoiement ainsi qu'un chémosis (*Allergie oculaire*, 2020).
- L'atteinte pulmonaire peut également être à l'origine des symptômes entraînant des difficultés respiratoires d'intensité variée. C'est le spectre de l'**asthme** (Graux, 2021).
- Les **allergies alimentaires** peuvent se manifester par des coliques, des maux d'estomac mais aussi par des manifestations cutanées de type urticaire ou eczéma ou par de l'asthme.

La manifestation extrême de l'allergie est le **choc anaphylactique**. Il existe différents stades de réaction anaphylactique. Le classement de Muller (cfr annexe 3) stadifie la gravité de la réaction en fonction des symptômes. Les stades III et IV constituent une urgence vitale (Bellou *et al.*, 2013 ; Moneret-Vautrin, 2010).

2.5 Traitements actuels de l'allergie

L'allergie ne possède, comme traitement curatif, que la désensibilisation, les autres traitements sont uniquement symptomatiques.

Les médicaments les plus couramment administrés chez les patients allergiques appartiennent à la catégorie des **antihistaminiques** H1. Il existe un grand nombre de molécules sur le marché dans cette catégorie pharmacologique (Dogne *et al.*, 2021).

Parmi les antihistaminiques, il existe ceux qui sont dits « peu sédatifs » et ceux reconnus comme étant sédatifs ce qui est dû à leur passage de la barrière hémato-encéphalique. Ce phénomène dépend en partie de la lipophilie de la molécule. Plus elle est élevée, plus il va avoir tendance à la passer et est soumis à la variabilité interindividuelle.

Les antihistaminiques vont agir en bloquant la fixation de l'histamine aux récepteurs H1 empêchant les effets délétères liés à sa libération par les mastocytes (Dogne *et al.*, 2021).

Le **cromoglycate disodique** trouvait sa place dans le traitement de l'hypersensibilité de type I mais a été retiré du marché en 2019. Il permettait de stabiliser la membrane de mastocytes et basophiles pour diminuer le risque de dégranulation.

Il existe d'autres médicaments particulièrement utiles pour contrôler le bronchospasme en cas d'asthme (Neal, 2020).

Cela concerne :

- **les bêta-2-mimétiques à courte et longue durée d'action :**

SABA : salbutamol et fénotérol

LABA : vilantérol, olodatérol, salmétérol, indocatérol, formotérol (toujours en association avec un corticoïde inhalé (CSI) (Dogne *et al.*, 2021).

Les bêta-2-mimétiques vont générer une bronchodilatation par leur action sur les récepteurs adrénergiques bêta-2 se trouvant notamment dans les muscles lisses bronchiques.

L'ouverture des canaux potassiques provoque une hyperpolarisation membranaire et donc une inhibition de l'entrée de calcium intracellulaire. De cette inhibition résulte une bronchorelaxation (*Bêta-2-mimétiques*, s. d.).

- **Antagoniste des leucotriènes: montelukast**

Le montelukast est un antagoniste des récepteurs CysLT1 qui sont présents dans les cellules musculaires lisses respiratoires ainsi qu'au niveau des macrophages des voies aériennes. On les retrouve également au niveau des cellules inflammatoires de type éosinophile par exemple. La liaison des leucotriènes provoque une contraction du muscle bronchique, un recrutement éosinophilique ainsi qu'une hypersécrétion de mucus et une majoration de la perméabilité vasculaire. L'antagonisme au niveau de ces récepteurs permet d'empêcher l'action des leucotriènes (Gil *et al.*, 2003).

- **Anticholinergiques:**

SAMA : ipratropium

LAMA : tiotropium

L'activité anticholinergique permet de relâcher la musculature lisse bronchique suite à l'inhibition de l'entrée de calcium consécutive au blocage de la transmission du second messager de type phospholipase C qui permet la formation d'IP3 et de DAG à partir du PIP2 (*Anticholinergiques à courte durée d'action (SAMA)*, s. d.; *Associations à longue durée d'action (LABA + LAMA)*, s. d.).

- **Les corticoïdes inhalés : béclométhasone, budésonide, fluticasone**

L'action anti-inflammatoire puissante des glucocorticoïdes découle de différents mécanismes :

- l'inhibition de la voie des MAP kinase via la stimulation des MAPK phosphatase 1 et donc inhibition de l'activation de la phospholipase A2,
- diminution de la synthèse du NFkB ayant pour conséquence une diminution de l'expression de gènes qui ont une action pro-inflammatoire,
- stimule la synthèse de ikB qui inhibe le NFkB,
- l'induction de la synthèse de lipocortine (Annexine 1) qui va inhiber la phospholipase A2 et donc empêcher l'activation de la synthèse d'acide arachidonique,
- l'inhibition du complexe Cjun-FOS qui a un rôle pro-inflammatoire.

Il permet une réduction du gonflement de la muqueuse et de la sensation d'essoufflement tout en atténuant la contraction des muscles jouxtant les voies respiratoires.

- **La théophylline.**

Elle agit en relâchant la musculature bronchique lisse par l'augmentation d'AMPc provoquant l'ouverture des canaux potassiques. S'en suit une hyperpolarisation et donc une fermeture des canaux calciques qui relâche le muscle lisse en empêchant la contraction par manque de calcium intracellulaire. Elle agit également en améliorant le transport muco-ciliaire.

Il existe également une hypothèse quant au côté anti-inflammatoire de la théophylline et donc de son inhibition de la phosphodiesterase IV.

C'est un médicament à marge thérapeutique étroite qui n'est jamais un premier choix en raison de son profil et de son manque de sélectivité (action également au niveau des reins, myocarde, SNC, vaisseaux, cils et le diaphragme) (*Theophylline*, s.d. ; *Unifyl® Continus®*, 2017).

- **Les anticorps monoclonaux :**

- **Reslizumab et mepolizumab** : antagoniste de l'IL-5

Ils permettent, via la liaison à l'IL-5, d'empêcher celle-ci de se lier à la partie alpha de son récepteur et vont donc interférer avec la production et la survie des éosinophiles qui en sont dépendants. En effet, l'IL-5 joue un rôle essentiel dans la croissance, le recrutement ainsi que dans l'activation éosinophilique.

- **Omalizumab** : anti-IgE

En se liant aux IgE, l'Omalizumab empêche la fixation des IgE aux récepteurs FcεRI et par conséquent diminue le déclenchement de réactions allergiques. Les FcεRI libres vont être internalisés, ce qui permet de diminuer leur niveau d'expression à la surface des mastocytes et basophiles qui deviennent de ce fait moins réactifs. Il y a par ailleurs eu une réduction du nombre d'éosinophiles sériques et du nombre de médiateurs inflammatoires tels que les IL-4, IL-5 et IL-13 (*Xolair® Solution injectable en seringue préremplie*, 2022).

- **Benralizumab** : antagoniste des récepteurs IL-5

Le benralizumab, quant à lui, va se lier à la partie alpha du récepteur IL-5 à la surface des éosinophiles et des basophiles. Sa portion Fc va être reconnue + par les récepteurs FcγRIII qui se trouvent notamment à la surface des cellules NK qui vont entraîner l'apoptose des éosinophiles et basophiles par un mécanisme d'ADCC (*Benralizumab*, s. d.).

3 L'immunothérapie allergénique ou désensibilisation

3.1 Définition générale

A l'heure actuelle, l'immunothérapie allergique est le seul traitement curatif pour la maladie allergique. Le principe général consiste en l'administration de doses croissantes de(s) l'allergène(s) auquel(s) le patient est sensible. Les voies d'administration les plus utilisées sont les voies sous-cutanées et sublinguales (*Désensibilisation (immunothérapie spécifique à l'allergène)*, 2020).

Tout d'abord, il y a une **phase d'attaque** (build-up phase) où l'on administre de petites doses d'allergène(s) qui sont ensuite progressivement augmentées jusqu'à obtention de la dose d'entretien (maintenance phase). Cette dose représente la dose maximale efficace reçue par le patient (Costa, 2021).

L'objectif est d'arriver à modifier l'attitude du système immunitaire du patient envers les allergènes auxquels il est sensible et donc d'induire un état de tolérance immunitaire envers ceux-ci (Bonnaud, 2007).

Que le traitement s'administre par une injection sous-cutanée ou par la voie sublinguale, l'allergène va être en contact avec des cellules présentatrices d'antigène qui ont globalement un profil « pro-toléroènes » au niveau de ces sites particuliers. Il s'agit des cellules dendritiques dont il existe des sous-populations : les cellules de Langerhans, les cellules dendritiques myéloïdes, dites conventionnelles, et les cellules dendritiques plasmacytoïdes. Les cellules myéloïdes mises à part les cellules de la couche intermédiaire, ont toutes une tendance

à être tolérogènes. La propriété pro-tolérogènes de ces cellules va favoriser le comportement tolérogène intrinsèque du système immunitaire et donc la tolérance envers l'antigène présenté. Les cellules dendritiques plasmacytoïdes ont une morphologie caractéristique et sont impliquées dans la réponse antivirale via la production d'interféron α de type I (INF α -1). En opposition aux cellules myéloïdes, les cellules plasmocytaires sont d'origine lymphoïde (Hotte, 2022; Bettayeb, 2014).

3.2 Mécanisme d'action immunologique

Chez le patient allergique, la présentation de l'antigène aux lymphocytes naïfs par les cellules dendritiques via le CMH II découle sur une réponse de type TH2 (cfr annexe 4).

Lorsque l'antigène spécifique est administré par voie sous cutanée ou sublinguale, il rentre en contact avec des cellules dendritiques tolérogènes qui vont induire la production et l'activation de lymphocytes Treg à partir des populations lymphocytaires naïves spécifiques entre autres via la production d'IL-10 (Jauzein, 2017).

Les ly Treg produisent des cytokines de type TGF- β et IL-10 qui créent un contexte favorisant le switch des ly B vers la production d'anticorps neutralisants de type IgG4.

Il y a également la stimulation de cellules dendritiques qui soutiennent la voie Th1 aboutissant à la production de Th1 spécifiques producteurs d'interféron- γ . L'INF- γ promeut le switch des ly B spécifiques de l'ag vers la production d'anticorps d'isotype IgG2. L'INF- γ est également un puissant inhibiteur de la voie Th2, participant ainsi à la diminution progressive des taux d'IgE (Jauzein, 2017).

La désensibilisation par voie sous-cutanée et sublinguale induit aussi la génération de cellules lymphocytaires T helper de type folliculaires régulatrices (LyT reg) qui secrètent l'IL-21 et l'IL-4 qui soutiennent la production par les plasmocytes d'IgG2 et d'IgA spécifiques en particulier IgA2 (Pfaar *et al.*, 2022).

Tous ces anticorps vont complexer l'allergène avant qu'il n'active les basophiles/mastocytes sensibilisés par les IgE résiduels. Avec le temps, on observe donc une diminution durable des IgE spécifiques de l'allergène et une majoration progressive notamment des taux d'IgG4 et d'IL-10.

La famille des lymphocytes T régulateurs est une famille qui exprime de manière constitutive le FoxP3, un facteur de transcription qui a un rôle fondamental dans la fonction régulatrice.

Parmi les lymphocytes Treg, on distingue deux catégories : les Treg naturels (nTreg) d'origine thymique et les Treg induits ou (iTreg). Au sein des Treg inductibles il existe trois sous-catégories :

1. *Les iTreg de type 1 (les Tr1)*

Ils sont générés suite à la production d'IL-10 par les cellules DC pro-toléro-gènes. Ils ont la particularité de produire de l'IL-10, du TGF- β mais aussi de l'IL-35 et ont un rôle primordial dans le phénomène de tolérance comme exposé plus haut. Les propriétés de ces cytokines seront abordées ci-après.

2. *Les Treg FOXP3+*

Ils sont proches des lymphocytes nTreg. Ils vont induire la production de cytokines (TGF- β et IL-35) inhibant ainsi la réponse immunitaire. Ils peuvent agir également via une interaction entre la galectine-1 exprimée à leur surface et les récepteurs des lymphocytes T effecteurs. L'interaction va interférer avec le cycle cellulaire des lymphocytes T effecteurs. De plus, la production de granzymes et/ou perforine leur procure la capacité de lyser les lyTeff.

3. *Les lymphocytes helper-3 (TH3)*

Ce sont les lymphocytes producteurs de TGF- β dont le rôle sera également abordé ci-après.

L'autre catégorie englobe les lymphocytes régulateurs naturels (CD4+/CD25+/FOXP3 +/- CTLA4+).

Ces lymphocytes vont interagir avec le gène RUNX1 via FOXP3 ce qui va inhiber la chaîne alpha du récepteur l'IL-2 et avoir un effet négatif sur l'INF-gamma et leur procurer une propriété immunosuppressive.

De plus, le CTLA-4 exprimé à la surface des ly Treg est capable de se lier aux molécules CD80/CD86 des cellules dendritiques qui ne seront plus disponibles pour la co-stimulation des lymphocytes spécifiques ce qui va empêcher la prolifération lymphocytaire.

Ces diverses catégories s'entremêlent et leurs rôles se chevauchent. Pour une question de clarté le terme Treg sera utilisé ci-après et englobera les sous-types de lymphocytes T reg induits.

L'IL-10, l'IL-35 et le TGF-B sont les principales cytokines qui sont secrétées par les Tregs (Shevach et Thornton, 2014; Nosbaum, 2022).

Rôle des lymphocytes régulateurs via la production d'IL-10 :

L'IL-10 possède une propriété immunosuppressive extrêmement importante qui va permettre d'obtenir cette tolérance envers l'antigène étranger.

Tout d'abord, l'IL-10 va inhiber les lymphocytes T effecteurs spécifiques de l'antigène via l'inhibition de la costimulation B7/CD28, ICOS et CD2. Consécutivement à cette inhibition, une baisse de la production d'IL-4, IL-5 et IL-13 ainsi qu'une diminution du taux d'IgE seront enregistrées.

Les TH17 sont des cellules qui sont également ciblées par IL-10. Ils ont une action pro-inflammatoire très importante. Leur inhibition par IL-10 conduit donc à une diminution de celles-ci.

Au total, par son action suppressive, l'IL-10 a la propriété d'inhiber indirectement la production des IgE spécifiques de l'allergène.

Pour rappel, s'il n'y a pas d'IgE fixés aux mastocytes, l'allergène ne pourra venir s'y fixer et ne pourra donc engendrer la dégranulation mastocytaire et la réaction allergique qui en découle. De par son action anti-inflammatoire, IL-10 va inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires par les éosinophiles, les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques immatures, les mastocytes et les neutrophiles.

L'IL-10 va inhiber la maturation des cellules dendritiques immatures et donc provoquer une baisse de l'expression du CMH II et des acteurs de la costimulation (Akdis et Akdis, 2014).

Outre ce côté inhibiteur de l'IL-10, celui-ci est capable de promouvoir le switch vers la production d'IgG et plus précisément d'IgG 4 (Palomares *et al.*, 2014).

Les **IgG4** sont considérés comme étant des anticorps bloquants. En effet, ce sont les IgG qui vont venir neutraliser les allergènes avant qu'ils n'aillent se fixer au niveau des IgE qui arment les basophiles et mastocytes et, engendrer leur dégranulation.

Il va, de ce fait, y avoir une compétition entre les IgG4 et les IgE afin de se lier à l'antigène. Cette dualité vient du fait qu'ils reconnaissent tous les deux les mêmes épitopes allergéniques. En plus de cela, les IgG4 complexés à l'antigène se lient via leur portion Fc aux récepteurs inhibiteurs de l'activation des mastocytes.

L'augmentation des Ig4 est nettement supérieure à celle des IgE. Cette élévation du taux d'IgE va diminuer lentement (quelques années) après avoir atteint la dose de maintien qui sera la dose quotidienne. On justifie cela par la longue durée de vie des plasmocytes producteurs d'IgE dans la moelle osseuse.

Il y a également une induction par IL-10 de cellules dendritiques tolérogènes qui a été enregistrée.

Rôle des lymphocytes régulateurs via la production du TGF- β :

Une seconde cytokine produite par les Tregs est le TGF- β .

Le TGF- β a la particularité de promouvoir le switch des ly B vers la production d'IgA et de supprimer celle d'IgE. Une corrélation entre le taux de TGF- β au niveau de la muqueuse nasale et le taux sérique d'IgA a été établie (Palomares *et al.*, 2014; Akdis et Akdis, 2014).

Plus précisément, ce sont les IgA2 qui sont concernés. En effet, lors d'une étude sur le taux d'IgA1 et d'IgA2 il ressort que le taux d'IgA2 était significativement plus élevé dans le groupe traité par immunothérapie que dans le groupe placebo. La différence était significative pour les IgA1 également mais l'augmentation reste nettement moins importante par rapport aux IgA2 (Pilette *et al.*, 2007).

Les IgA2 produits vont venir stimuler les monocytes périphériques qui vont quant à eux produire de l'IL-10. Il a été démontré que les IgG4 favorisent également la production d'IL-10 via la stimulation monocyttaire. Contrairement aux IgG4, les IgA n'affectent pas la liaison allergène-IgE-mastocytes, ni leur dégranulation car ils n'ont pas la même spécificité que les IgE pour l'allergène. Il s'agit donc d'une majoration aspécifique des IgA (Pilette *et al.*, 2007). Outre l'induction de la production d'IgA, le TGF- β a la propriété d'inhiber à la fois la prolifération et la différenciation lymphocytaire T via l'inhibition de la voie STAT1 et GATA3. Il empêche également la maturation des cellules dendritiques et favorise la génération des T-regs. En effet, le TGF- β est capable d'induire la transcription des gènes RUNX 1 et RUNX 3 qui jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'expression de FOXP3 des lymphocytes régulateurs.

Le TGF-B peut néanmoins avoir une action à tendance plutôt pro-inflammatoire qui est nuancée par l'acide rétinoïque. En effet, le TGF-B peut générer des lymphocytes TH17 en présence d'IL-6, ces lymphocytes étant pro-inflammatoires, il est primordial que l'acide rétinoïque joue son rôle en inhibant le récepteur ROR γ t (Klunker *et al.*, 2009).

Rôle des lymphocytes régulateurs via la production d'IL-35 :

Le mécanisme d'action exact de l'**IL-35** n'est pas encore complètement élucidé. Il permet l'induction des Treg et va supprimer la réponse TH 17 inflammatoire. Il participe donc à la tolérance induite du système immunitaire (Van de Veen *et al.*, 2016).

Les lymphocytes T régulateurs ont également la capacité de bloquer le recrutement de lymphocytes T effecteurs, des mastocytes, éosinophiles et basophiles sur le site inflammatoire. (Clouet, 2018) Par exemple, il a été démontré qu'après deux ans de traitement, l'épithélium nasal n'a pas vu son nombre de basophiles et éosinophiles augmenter (Akdis, 2020).

Il y a une induction de la production de lymphocytes Treg mais une augmentation des cellules Breg a également été enregistrée. Les cellules B régulatrices sont de grandes productrices d'IL-10 et de TGF- β . Elles ont donc leur rôle à jouer dans le phénomène de désensibilisation (Van de Veen *et al.*, 2016).

De plus, ce sont elles qui ont le monopole de la production d'IgG4. Les cellules Breg vont, via IL-10, inhiber l'activation des monocytes d'une part et d'autre part via IL-10 et CD80/86 induire les Treg et inhiber les cellules T inflammatoires (Tsicopoulos *et al.*, 1997).

Les ILC2, cellules lymphoïdes innées localisées au niveau du poumon, jouent un rôle dans les maladies inflammatoires et allergiques. Ils produisent de l'IL-13 et de l'IL-5 et ont de ce fait une place essentielle dans l'enclenchement des réponses Th2, dans le recrutement des éosinophiles ainsi que dans la production de cytokines pro-inflammatoires. Lors de l'administration d'une immunothérapie, une baisse des ILC2 est enregistrée, possiblement suite à une action inhibitrice liée à l'IL-35 (Cherrier, 2014).

3.2 Les formes galéniques :

Il existe deux grandes voies d'administration d'immunothérapie. D'une part l'administration sous-cutanée et d'autre part, l'administration sublinguale.

3.2.1 La voie sous cutanée

La voie sous-cutanée est la voie initialement développée pour l'administration de l'immunothérapie allergique.

C'est Leonard NOON et John FREEMAN qui ont pour la première fois introduit l'immunothérapie allergique ou désensibilisation sous-cutanée. Ils ont inoculé des extraits de pollens de graminées à des patients allergiques au pollen de graminées. Ils ont publié leurs résultats en 1911 dans la revue « The Lancet ». En 1930, la désensibilisation allergique devient une pratique médicale commune (cfr annexe 5).

3.2.1.1 Avantages et inconvénients de la voie sous-cutanée :

Avantages :

- La voie sous-cutanée est une voie d'administration fiable et utilisée depuis de nombreuses années. Elle a donc fait ses preuves et son efficacité est notoire (Nosbaum, 2016).

- L'allergène, en étant directement injecté sous la peau, ne passe pas dans l'estomac et n'est donc pas altéré par l'acidité et les enzymes gastriques (Lechanteur, 2022).
- Le fait de se voir administrer le traitement par autrui permet d'assurer la bonne prise du traitement par le patient.
- Injection réalisée par un médecin ce qui assure la bonne administration de la dose.
- Lors de l'administration parentérale, il va y avoir un contact direct avec les cellules dendritiques pro-toléroènes qui vont permettre de déclencher la réaction attendue (Michel, 2019).

Inconvénients:

- Le patient peut ressentir une douleur au site d'injection lors de l'administration.
- Au vu de la voie d'entrée, il est important que le principe actif injecté ne soit pas irritant.
- Réactions locales
- Injections multiples
- Crainte du patient face à l'utilisation d'une aiguille
- Il est impératif que les préparations à usage parentéral soient stériles, neutres (pH=7,4) et apyrogènes.
- Une fois administré, il est impossible de faire marche arrière et l'absorption est rapide, le patient doit rester sous surveillance les trente premières minutes afin de s'assurer qu'aucune réaction secondaire ne se produise. En effet, en cas d'injection accidentelle trop profonde un petit vaisseau risque d'être atteint et il va y avoir un passage sanguin direct.
- L'immunothérapie sous-cutanée présente des risques de réactions allergiques systémiques pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique. Ce point est développé dans la partie « sécurité ».
- Un des inconvénients majeurs de cette voie est que le patient ne peut pas s'automédiquer et dépend donc d'un professionnel de la santé pour lui administrer les doses (Nosbaum, 2022; Lechanteur, 2022).

3.2.2 La voie sublinguale

L'immunothérapie sublinguale est l'alternative de l'immunothérapie sous-cutanée.

Les premières utilisations de cette méthode remontent aux années 1900. Le véhicule de l'allergène n'a cessé d'évoluer. En effet, l'administration sublinguale peut se faire sous forme de gouttes à déposer ou pulvériser sous la langue ou sous forme de comprimés sublinguaux.

3.2.2.1 Avantages et inconvénients de la voie sublinguale

Comme pour la voie sous-cutanée, il existe des points positifs et d'autres qui sont plus contraignants.

Avantages :

- Il va y avoir un contact direct avec les cellules dendritiques pro-toléro-gènes ce qui permet d'assurer le bon fonctionnement de l'immunothérapie.
- L'épithélium pluristratifié mince et richement vascularisé favorise une absorption rapide du principe actif.
- Le net avantage de cette forme reste le fait que le patient ne va pas devoir subir d'injection. Nous ne sommes pas sans savoir que bon nombre de personnes appréhendent les aiguilles, un comprimé ou une solution sublinguale permettent d'éviter ce potentiel stress.
- Autonomie du patient de par la prise du traitement à domicile.
- Lorsque le patient choisit un traitement administrable par voie sublinguale, il peut opter soit pour une forme de comprimé lyophilisé ou soit pour une solution à pulvériser.
- L'avantage du comprimé est qu'il ne se conserve pas au frigo et est plus facilement transportable. En effet, les solutions sublinguales doivent impérativement être conservées au frigo (entre 2°C et 8°C) (Michel, 2019).

Inconvénients :

- Il est important de laisser le médicament sous la langue jusqu'à ce qu'il se soit complètement dissout ou absorbé pour un comprimé, ou uniquement absorbé pour une solution. Il ne faut pas déglutir pendant un certain temps (deux à trois minutes) afin de laisser le médicament en contact avec la muqueuse.
- Effets secondaires locaux très fréquents (abordés ci-après).
- Bien souvent la prise est quotidienne contrairement aux injections.
- Risque plus important d'oubli car le patient s'automédique (Michel, 2019; Pfaar *et al.*, 2022).

3.3 Composition de l'allergène

Lors d'un traitement par désensibilisation, le patient se voit administrer un extrait d'allergène ou de mélange d'allergènes. Il s'agit de protéines de la source allergénique. Les extraits peuvent être composés d'allergènes mineurs et majeurs. On entend par « allergène majeur » un allergène auquel plus de 50% d'un groupe de patients est allergique et auquel moins de 50% sont allergiques pour les allergènes mineurs.

A l'heure actuelle, tous les extraits ne sont pas encore **standardisés**. S'ils sont disponibles sous forme standardisée, il convient de les utiliser afin d'assurer une meilleure efficacité et sécurité ainsi que le maintien de la stabilité de l'activité biologique.

En effet, sous cette forme le risque potentiel de réactions indésirables est réduit. Les extraits standardisés sont étiquetés en unité de puissance biologique SQ ou SQ-T. (*Odaetra – Immunothérapie sublinguale pour la rhinite allergique induite par les acariens*, s. d.)

Les extraits d'allergènes, qui aujourd'hui sont normalisés, sont : les poils de chat, venins d'hyménoptère, les acariens (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) ainsi que certaines graminées (ex. : phléole des prés).

Il est primordial de savoir que les extraits provenant de différents laboratoires ne peuvent en aucun cas être considérés comme identiques tant au niveau de leur concentration que de leur dénomination. En effet, même si les unités et la méthodologie sont identiques, la comparaison reste inappropriée. Lorsque les extraits ne sont pas standardisés, les unités et donc les concentrations et méthodes de mesures restent différentes entre les laboratoires et ne sont pas comparables. Malgré une dénomination identique entre les laboratoires, les extraits ne sont donc pas interchangeables.

Les unités indiquées sur les produits sont variables. Citons par exemple les plus fréquentes :

- Les "IR" : indice de réactivité → ils mesurent la réactivité allergénique d'un extrait
- Les « SQ » : unités de puissance biologiques standardisées → SQ est une unité qui se base à la fois sur la composition allergique et la teneur en allergènes majeurs ainsi que sur l'activité biologique. (*ITULAZAX 12 SQ-Bet lyoph subling*, 2023)

Il existe également les « TU » pour unités thérapeutiques, « BU » pour unités biologiques, etc. Les extraits peuvent être soit, sous forme « non modifiée » soit, naturelle ou « chimiquement modifiée ».

Pour la SLIT, il est possible d'avoir soit des extraits non modifiés sous forme d'extraits aqueux ou simplement sous forme de comprimés. Les extraits chimiquement modifiés sont également disponibles sous forme de monomères carbaméthylés en solution aqueuse ou en comprimé.

Concernant la SCIT, il existe différentes formes :

- Extraits chimiquement modifiés: formation de polymères avec le formaldéhyde ou le glutaraldéhyde ou formation de monomères par carbamylation
 - Forme semi-dépôt : extrait chimiquement modifié couplé à l'Al(OH)₃ ou L-thyrosine)
- Extraits naturels sous forme de semi-dépôts
- Extraits naturels sous forme d'extraits aqueux → venin

Les extraits peuvent provenir d'une source unique ou alors peuvent être constitués de différents allergènes. En effet, il est possible d'avoir des mélanges d'extraits mais le cas échéant, il convient de s'assurer qu'il n'existe pas de réactivités croisées entre les allergènes ni d'interactions. Si le phénomène de réactivité croisée se présente, comme c'est le cas avec les acariens *Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae*, ils doivent être traités séparément afin d'éviter une réaction indésirable.

Dans les extraits d'allergènes se retrouvent des mélanges protéiques et glycoprotéiques qui, une fois mélangés, peuvent interagir entre eux et affecter l'efficacité d'un extrait. Par exemple, la capacité de liaison aux IgE de l'extrait de phléole est diminuée par l'extrait d'*alternaria*, une variété de champignon.

Le phénol et la glycérine peuvent être utilisés comme conservateurs dans l'AIT et l'albumine peut servir de stabilisant dans le but d'empêcher l'absorption sur la surface de la fiole en verre. Afin d'assurer la qualité et la sécurité des extraits, il est primordial de respecter les bonnes conditions de stockage. La stabilité de l'extrait est influencée par différents paramètres :

Le nombre d'allergènes différents, la concentration, les conservateurs, la température, le temps de stockage, les stabilisants et le volume.

3.4 Spécialités :

En Belgique, il existe des produits enregistrés et d'autres qu'il est possible d'importer.

Pour la désensibilisation aux pollens – comprimés sublinguaux :

- **l'Oralair®** : extrait de pollen de 5 graminées
→ dosages disponibles : 100 IR et 500 IR
- **le Grazax®** : extrait de pollen d'une graminée
→ dosage disponible : 75000 SQ-T
- **l'Ultulazax®** : extrait de pollen de bouleau blanc
→ dosage disponible : 12 SQ-Bet

Pour la désensibilisation aux acariens – comprimés sublinguaux :

- **Acarizax**[®]: extrait allergénique d'acariens
→ dosage disponible 12 SQ-HDM
- **Orylmyte**[®]: extrait allergénique d'acariens
→ dosages disponibles : 100 et 300 IR (*Spécialités*, s. d.)

Produits soumis à l'importation :

Le Staloral[®] est un traitement APSI c'est-à-dire, un traitement spécialement préparé pour le patient.

Il doit être commandé à la pharmacie grâce au document complété par le médecin.

Il s'agit d'allergènes sous forme de solution à pulvériser sous la langue. Les flacons ont des couleurs distinctes qui permettent, de différencier les concentrations. Chaque patient a une combinaison qui lui est propre, il doit donc suivre les instructions du médecin. Il doit laisser la solution au contact des muqueuses pendant 2 minutes et ensuite peut déglutir. Staloral[®] est un produit qui se conserve au frigo (*Nos APSI*, 2022).

3.5 Les critères d'inclusion et contre-indications

3.5.1 Critères d'inclusion :

Il est important de déterminer l'éligibilité du patient pour ce genre de traitement. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont clairement définis.

Le traitement peut être proposé chez :

→ Les patients adultes ou enfants (cinq ans et plus) présentant des signes de la maladie allergique. Il doit y avoir une manifestation symptomatique accompagnée de tests cutanés et/ou de tests sanguins confirmant qu'il s'agit bien d'un patient allergique et dont les symptômes ressentis par le patient sont la conséquence de cette pathologie.

La difficulté supplémentaire avec les enfants est qu'ils ne se rendent pas toujours compte des symptômes d'une réaction allergique systémique. C'est pour cela qu'il est noté dans les recommandations que les enfants de moins de 5 ans ne peuvent pas se voir administrer le traitement. Cette limite permet de s'assurer de la bonne coopération des enfants et maximise les résultats. Chez les enfants, la désensibilisation pourrait avoir un rôle préventif sur le potentiel développement d'un asthme allergique à partir d'une rhinite ou sur le développement de nouvelles sensibilités (Hébert *et al.*, 2010).

→ Les patients pour lesquels la prise de médicaments et la mise en place de mesures environnementales ne suffisent pas à maîtriser les symptômes.

→ Les patients pour qui il est contre-indiqué de prendre les traitements habituellement administrés.

→ Les patients pour qui la prise en charge de la pathologie nécessite une grande quantité de médicaments.

→ Tous les patients ne peuvent pas se permettre financièrement d'assumer un traitement chronique. Le point de vue économique de la désensibilisation sera abordé ci-après.

→ Les patients motivés et prêts à s'engager sur le long terme. En effet, le traitement dure au minimum trois ans et peut s'étendre sur cinq ans. L'observance du patient est primordiale.

3.5.2 Les contre-indications

Comme pour chaque traitement médicamenteux, il existe des patients chez qui le traitement est contre-indiqué. Les patients qui présentent des symptômes mais chez qui les tests allergiques se révèlent négatifs ne sont pas éligibles à la prise de ce traitement. Il est à noter qu'un patient qui n'a pas de symptômes mais qui répond positivement aux tests cutanés ne pourra pas recevoir le traitement.

Un patient asthmatique sévère (VEMS < 70%) ou dont l'asthme n'est pas contrôlé ne peut en aucun cas se voir administrer le traitement. Par mesure de précaution, certains patients sont stabilisés par un traitement anti-IgE avant de recevoir les injections.

Il n'existe aucune contre-indication pour la femme enceinte lorsque le traitement a été initié avant la grossesse et que la dose d'entretien est atteinte par contre, il ne pourra pas débuter en cours de grossesse (Mayo Clinic Staff, 2022). En effet, lorsqu'une femme est enceinte, chaque traitement qu'elle prend doit répondre à une balance bénéfice/risque positive. Le cas échéant, si le traitement n'est pas vital il peut être débuté après l'accouchement (Hébert *et al.*, 2010).

Les patients sous bêta-bloquants, que ça soit la forme orale ou locale, font partie des catégories pour lesquelles le traitement est contre-indiqué.

En effet, lorsqu'ils sont administrés simultanément, les bêta-bloquants et l'épinéphrine (ou adrénaline) rentrent en compétition. Cela entraîne une diminution de l'efficacité de l'épinéphrine, ce qui signifie que des doses d'adrénaline plus importantes devraient être administrées or lorsqu'une dose d'adrénaline importante est administrée, une réponse alpha-adrénergique peut être enregistrée. Cela va mener à une hypertension suite à la vasoconstriction alpha-adrénergique non contrebalancée par la voie bêta-2. La prise de bêtabloquants va également augmenter la production de médiateurs de l'anaphylaxie. De fait, la voie bêta-

adrénergique inhibe, via l'AMPC, la libération de ces médiateurs. Son inhibition va donc avoir pour conséquence l'effet inverse. (Bellou *et al.*, 2013; Rocq et Mertes, 2009).

Les patients sous traitement antidépresseur de type IMAO (ex : moclobémide) doivent évaluer avec le médecin la balance bénéfices/risques. L'association est contre-indiquée dans certaines sources. (Demoly et Michel, 2009) En effet, la co-administration d'adrénaline et d'un IMAO provoquerait une augmentation de la pression artérielle et du rythme cardiaque suite à l'augmentation de la résistance vasculaire périphérique. En effet, les IMAO en inhibant le catabolisme de l'adrénaline augmentent la dose et lorsqu'elle est à dose élevée, l'adrénaline provoque une vasoconstriction via les récepteurs alpha (PHIL, s. d.).

Concernant les patients atteints d'une maladie auto-immune, il paraît clair que le traitement qui requiert une action immunitaire ne sera pas administré si la maladie n'est pas contrôlée. Pour les patients ayant une maladie auto-immune stable et sous contrôle, la contre-indication est relative, il faut évaluer la balance bénéfices/risques. Il en est de même pour les patients atteints d'un cancer ou les patients immunodéprimés.

En ce qui concerne les patients plus âgés, il n'y a pas de limite d'âge au-delà de laquelle il n'y a plus de bénéfice. La prudence est de mise avec les patients plus âgés. Effectivement, ceux-ci présentent plus souvent des comorbidités de type cardiovasculaires ou pulmonaires (*Désensibilisation (immunothérapie spécifique à l'allergène)*, 2020).

3.6 Les allergènes

A l'heure actuelle, la désensibilisation est applicable pour les allergènes d'acariens, de pollens d'arbres ou d'herbes ainsi que de certaines moisissures (ex : *Alternaria*).

Concernant les allergènes de chat ou chien, la désensibilisation à l'égard de ceux-ci est justifiée uniquement si l'éviction de l'allergène n'est pas possible pour le patient. En effet, l'éviction de l'allergène est la première mesure à prendre dans le cas d'un patient allergique.

Autrement dit, la désensibilisation s'applique aux pneumallergènes essentiellement.

Il est important de limiter le nombre d'allergènes afin d'assurer l'efficacité du traitement et éviter les interactions comme expliqué ci-après.

Comme exposé précédemment, il existe également les allergènes préparés spécialement pour un individu (APSI) qui correspondent aux préparations d'allergènes sur mesure pour les patients. Elles sont produites dans des laboratoires spécifiques (Stallergène) et doivent être importées.

3.7 Sécurité – Effets indésirables

Le risque zéro n'existe pas. En effet, chaque traitement ou médicament introduit présente un risque de développer un ou plusieurs effets secondaires plus ou moins importants. Un effet secondaire constitue en une réaction à la fois non désirée et nocive d'un médicament. En l'occurrence, les effets indésirables peuvent être systémiques ou locaux.

3.7.1 Les réactions locales

Les réactions locales peuvent se manifester de façon immédiate ou différée. Le terme « immédiat » englobe toutes les réactions se produisant localement dans les trente minutes qui suivent l'administration. Une réaction tardive apparaît, quant à elle, dans les heures qui suivent l'injection et peut persister quelques jours. L'ampleur des réactions locales est variable.

3.7.2 Administration sous-cutanée

Les réactions locales se manifestent par des lésions **érythémateuses** plus ou moins importantes et/ou œdémateuses et/ou prurigineuses. La réaction se mesure et se palpe de part et d'autre du centre d'injection trente minutes après l'administration.



Figure 5: Œdème érythémateux à la suite d'une injection

Hébert, J., Caron, A., Charbonneau, Y., Copeland, D., Dubé, N., Primeau, M-N. (2010). *Immunothérapie par voie sous-cutanée pour le traitement des allergies.pdf*. Association des allergologues et immunologues du Québec (AAIQ). Consulté le 15 avril 2023, à l'adresse https://allerg.qc.ca/Information_allergique/Consensus%20Imm%20Comple%2001_2011.pdf.

Lors de l'administration sous-cutanée, les réactions locales au site d'injection sont très fréquentes. En effet, différentes études ont recensé le nombre de réactions locales découlant de l'administration sous-cutanée d'allergènes (Hébert *et al.*, 2010).

Citons, notamment, une revue systématique regroupant 61 essais contrôlés randomisés, soit 3577 personnes qui démontre que jusqu'à 58% des patients ont présenté une réaction locale (Harold *et al.*, 2016). Une autre étude porte sur 249 patients déclare que 71% des patients ont présenté une réaction locale. Elles étaient cependant peu développées et handicapantes (Cox *et al.*, 2011 ; Coop et Tankersley, 2008).

Les fortes réactions locales se caractérisent par un érythème prurigineux ou non, supérieur à 2,5 cm. Le risque de développer une réaction systémique suite à une réaction locale importante est controversé. Une étude affirme qu'une réaction locale importante n'engendre pas d'office une réaction systémique. Néanmoins, une autre étude démontre un risque quatre fois plus important d'apparition d'une réaction systémique chez les patients présentant une réaction locale supérieure ou égale à 2,5 cm (Hébert *et al.*, 2010 ; James et Bernstein, 2017).

Afin de limiter au maximum les risques d'apparition d'une réaction systémique, les chercheurs ont établi qu'au-delà d'une réaction locale de 5 cm, une adaptation de la dose devra être effectuée. Les réactions locales tardives sont des réactions inflammatoires qui se manifestent seulement après quelques heures et se résolvent spontanément dans les jours qui suivent.

3.7.3 Administration sublinguale

Les réactions locales immédiates qui surviennent lors de l'administration sublinguale sont fréquentes également. Elles sont significativement plus nombreuses dans la forme sublinguale que dans la forme sous cutanée. En effet, 75 à 97% des patients déclarent avoir eu un effet secondaire local découlant de la prise du traitement sublingual.

Les effets indésirables locaux se manifestent de différentes façons :

- *Sous la forme d'un prurit buccal* : ces réactions sont fréquentes et plus importantes lors de la première administration et s'estompent après une heure généralement. Bien souvent après une à deux semaines de traitement elles finissent par disparaître.
- *Sous la forme d'un œdème transitoire* : Un œdème de la langue, des tissus sublinguaux, labial et/ou du pharynx peut être une des conséquences de l'immunothérapie sublinguale. (ex : pollen sublingual comprimé : 6 à 11% des patients). L'œdème apparaît plus fréquemment à la fin de la première semaine et disparaît spontanément dans les dix minutes. Si la résolution n'est pas spontanée, l'administration d'épinéphrine peut s'avérer nécessaire.

- *Sous la forme d'une irritation de la gorge.*
- *L'asthme.*
- *L'urticaire.*
- *Sous la forme d'un prurit auriculaire (James et Bernstein, 2017).*

3.7.4 *Les réactions systémiques*

Les manifestations systémiques englobent des réactions gastro-intestinales, cutanées, respiratoires ou encore cardiovasculaires. Le choc anaphylactique reste la forme la plus alarmante de réactions systémiques, celui-ci pouvant conduire au décès du patient. Majoritairement, les symptômes se manifestent dans les trente premières minutes, bien que certaines peuvent encore se produire deux heures après l'injection (Hébert *et al.*, 2010 ; Matloff *et al.*, 1993).

La désensibilisation allergique reste un traitement considéré comme « sûr ». Cependant, particulièrement dans la voie sous-cutanée, le risque principal, bien que rare, associé au traitement, est le choc anaphylactique. Il est primordial de s'assurer que le patient soit sous surveillance dans une infrastructure adaptée et équipée. L'état du patient doit être évalué préalablement à l'injection. Si le patient présente de l'asthme il faut s'assurer qu'il soit contrôlé. Il faut bien entendu vérifier l'exactitude de la dose administrée (Hébert *et al.*, 2010).

Le risque de développement d'une réaction systémique a été évalué dans de nombreuses études. L'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) a décrit qu'entre 1990 et 2001, parmi les 17 patients décédés, 15 d'entre eux étaient asthmatiques (Hébert *et al.*, 2010). Ils ont également rapporté que sur les 28,9 millions d'injections recensées entre 2008 et 2013, 1,9% de celles-ci ont engendré une réaction systémique et quatre sont décédés. De 2015 à 2017, 5 décès supplémentaires ont été rapportés (Pfaar *et al.*, 2022).

Une autre étude se déroulant sur 12 mois rapporte que, sur les 27806 visites d'injection, il n'y a que dans 143 cas que de réactions systémiques dont 83% ont été jugées comme légères à modérées (Matloff *et al.*, 1993).

Dans une méta-analyse Cochrane, en 2007, concernant l'administration sous-cutanée d'allergènes (de pollen d'arbres et herbes), sur 14 085 injections, de l'épinéphrine a dû être administrée 19 fois, ce qui amène à un taux de 0,13 % (Creticos, 2019).

Ces différentes études nous amènent à la conclusion que, certes le risque d'un choc anaphylactique est rare, mais il reste tout de même présent. C'est pourquoi, lors de l'utilisation de la voie sous-cutanée, il faut veiller à ce que les mesures de précautions soient mises en place afin d'éviter d'en arriver à un accident mortel (Hébert *et al.*, 2010).

Lors de l'utilisation de la voie **sublinguale**, il est rare d'avoir des réactions systémiques de type choc anaphylactique (Khinchi *et al.*, 2004). En effet, aucune réaction de grade IV n'a été enregistrée lors de plusieurs études réalisées en double aveugle.

Dans une étude double aveugle concernant des patients atteints de rhinite allergique due au bouleau, seulement 15 réactions de grade II ont été enregistrées dans le groupe SLIT.(Khinchi *et al.*, 2004). Une seule réaction de grade III, de type urticaire, a été enregistrée lors d'une étude co-saisonnière et saisonnière de patient atteint de rhinite allergique due aux graminées (Cox *et al.*, 2006).

Dans une autre étude (2012-2014), réalisée sur 581 patients pédiatriques, seulement 0,03% de réactions sévères de grade III (systémiques sévères non mortelles) ont été rapportées et aucune de grade IV (choc anaphylactique). Aux Etats-Unis, chaque patient suivant une immunothérapie sublinguale doit avoir en sa possession de l'épinéphrine afin d'assurer sa sécurité en cas de réactions systémiques (Pfaar *et al.*, 2022).

Un lien de cause à effet a pu être établi entre l'œsophagite à éosinophiles et l'immunothérapie sublinguale, néanmoins cela reste rare avec une signalisation mondiale se limitant à six cas en 2019.

En conclusion, les réactions locales sont très fréquentes pour les deux voies d'administration. Le risque de réactions systémiques graves telle que l'anaphylaxie reste plus important dans le groupe sous-cutanée que dans le groupe sublinguale.

3.8 Schéma d'administration

Le schéma d'administration de la désensibilisation allergique doit être adapté de façon **individuelle** et dépend des recommandations données par le laboratoire.

Quelle que soit la forme utilisée, ce schéma général reste le même.

Une première phase dite « phase d'initiation » correspond à l'administration de doses croissantes de l'allergène jusqu'à l'obtention de la dose d'entretien.

La seconde phase est la phase d'entretien et consiste en l'administration de la « dose d'entretien » de façon régulière.

Lors d'un traitement saisonnier, l'allergène est introduit dans les 3 à 4 mois qui précèdent la saison pollinique et est pris jusqu'au terme de celle-ci.

Les allergies perannuelles, comme celles liées aux acariens, sont traitées durant toute l'année.

La durée du traitement varie entre trois et cinq ans (seulement si une amélioration a été notifiée à la fin de la première année de traitement).

3.8.1 La voie sous-cutanée

Avant de réaliser l'injection, il est important d'effectuer une anamnèse complète du patient. Par exemple, si le patient est asthmatique, il convient de vérifier son DEP avant de réaliser l'injection.

L'administration sous-cutanée d'allergènes doit obligatoirement se faire sous surveillance médicale (injection par un médecin). Le patient doit rester en observation pendant un temps minimum de trente minutes. Une fois le temps écoulé, le site d'injection est inspecté et documenté sur la feuille de route propre au patient. Cette feuille de route recueille diverses informations concernant les injections comme les doses administrées, l'état de santé du patient, la prise ou non d'antihistaminiques, etc. (cfr annexe 6).

Le plus souvent, les injections sont mensuelles durant la phase d'entretien (Montoyo, 2017).

Voici un exemple de schéma d'administration pour une allergie saisonnière :

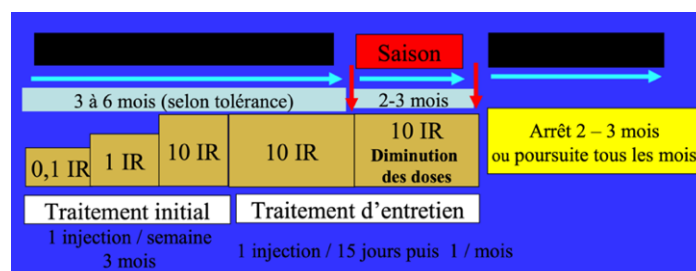


Figure 6: Exemple de schéma d'administration sous-cutanée saisonnier

Payot, F., Godesky, F., Devouassous G., Boissonnet, V., Werck-Gallois, M. C., Pralong, P., Bouvier, M., Hacard, F. (2019). *L'IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE ALLERGENIQUE (ITA) en pratique*. Allergolyon. Consulté le 11 mars 2023, à l'adresse https://allergolyon.fr/wp-content/uploads/2021/09/IMMUNOTHERAPIE_specifique_ALLERGENIQUE.pdf.

Voici un exemple de schéma d'administration pour une allergie perannuelle :

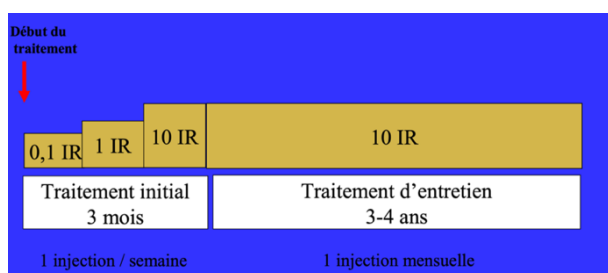


Figure 7: Exemple de schéma d'administration sous-cutanée perannuelle

Payot, F., Godesky, F., Devouassous G., Boissonnet, V., Werck-Gallois, M. C., Pralong, P., Bouvier, M., Hacard, F. (2019). *L'IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE ALLERGENIQUE (ITA) en pratique*. Allergolyon. Consulté le 11 mars 2023, à l'adresse https://allergolyon.fr/wp-content/uploads/2021/09/IMMUNOTHERAPIE_specifique_ALLERGENIQUE.pdf.

3.8.2 La voie sublinguale

L'administration se fait soit en solutions sous forme de gouttes ou de flacons pompes, soit sous forme de comprimés sublinguaux (spécialités).

La première administration se fait sous assistance médicale mais le reste du traitement est repris au domicile du patient avec le schéma de médication.

Le patient place sous sa langue l'allergène et ne doit pas déglutir pendant environ 2-3 minutes (Nosbaum, 2022).

Voici un exemple de protocole sublingual sous forme de solution qui est fréquemment utilisé :

10 IR					300 IR						
J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10		
1	2	3	4	5 Pressions	1	2	3	4	5 Pressions		
J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12
2	4	8	12	16	20 Gouttes	2	4	8	12	16	20 Gouttes

Figure 8: Exemple de schéma d'administration sublinguale

Payot, F., Godesky, F., Devouassous G., Boissonnet, V., Werck-Gallois, M. C., Pralong, P., Bouvier, M., Hacard, F. (2019). *L'IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE ALLERGENIQUE (ITA) en pratique*. Allergolyon. Consulté le 11 mars 2023, à l'adresse https://allergolyon.fr/wp-content/uploads/2021/09/IMMUNOTHERAPIE_specifique_ALLERGENIQUE.pdf.

Certaines spécialités ne possèdent qu'un seul dosage comme par exemple l'Acarizax® (cfr annexe 7) et le Grazax®. Il n'y a donc pas de protocole particulier et le traitement se limite à une prise quotidienne du comprimé. S'il s'agit de comprimés composés d'extraits allergiques de cinq graminées, un protocole est mis en place en observant une augmentation graduelle sur trois jours avant d'arriver à la dose d'entretien :

Exemple de schéma :

Jour 1 : 100 IR - Jour 2 : 200 IR (2x100IR) - Jour 3 : 300 IR

La phase d'entretien à 300 IR est prise quotidiennement durant toute la saison pollinique et est stoppée en fin de celle-ci (Payot, *et al.*, 2019.).

3.9 Efficacité de l'immunothérapie

Beaucoup d'études démontrent le bénéfice de l'immunothérapie tant dans l'asthme que dans la rhinite allergique.

La conclusion a été qu'à la suite de l'immunothérapie, la consommation de médicaments diminuait de façon significative pour le patient et que leur score symptomatique s'améliorait.

Concernant l'administration sublinguale, les études étant nombreuses, nous pouvons citer par exemple, une méta-analyse reprenant 21 études concernant au total 959 patients qui a montré une amélioration du score symptomatique avec une taille d'effet de 0,42 (IC 95%)¹. Avec un score de 0,42 l'effet est moyen mais significatif. Une autre étude, qui en regroupe 17 soit, 803 patients, conclut que le patient voit sa consommation médicamenteuse diminuée de façon significative (Demoly et Michel, 2009).

Citons également le regroupement de 39 études couvrant une période allant de 1990 à 2006 avec 2746 patients et qui confirme l'amélioration symptomatique et la diminution de la consommation médicamenteuse (Demoly et Michel, 2009). Un des avantages mis en lumière est la diminution du risque de développer de nouvelles allergies ou de l'asthme (Hébert *et al.*, 2010).

Une méta-analyse se penchant sur l'efficacité pédiatrique du traitement a démontré l'effet statistiquement significatif du traitement sur la consommation de médicaments (0,56) et sur les symptômes (0,76).

Il a également été démontré qu'un traitement de minimum 18 mois donnait des résultats plus importants (Demoly et Michel, 2009).

¹ Définition de la taille d'effet selon Staps n°77 : « La quantification approximative de la taille d'effet prospective peut se faire par recherche bibliographique, connaissance d'expert ou par l'emploi d'études pilotes. Il est également possible d'explorer différents scénarios. Cohen (1988) propose, faute de mieux, d'utiliser comme point de départ des tailles d'effet conventionnelles qui sont pour le test de Student : petite (ES = 0.2), moyenne (ES = 0.5) et forte (ES = 0.8). Nous nous baserons sur ces valeurs conventionnelles de Cohen pour expliciter notre exemple par la suite. » CHAMPELY S., VERDOT C. (2007). *Que signifie la significativité statistique ? L'apport de la taille d'effet et de la puissance statistique*, Staps, 2007/3 (n° 77), p. 49-61. DOI : 10.3917/sta.077.0049. Consulté le 15 avril 2023 <https://www.cairn.info/revue-staps-2007-3-page-49.htm>

Concernant l'asthme, une méta-analyse reprenant 3188 patients et 75 études a pu démontrer une réduction significative des symptômes et de la consommation médicamenteuse ainsi qu'une amélioration de l'hyperréactivité bronchique et de la qualité de vie du patient.

La population pédiatrique a également été étudiée et une méta-analyse portant sur 9 études soit, 441 patients a démontré de façon significative une amélioration des symptômes et de la consommation médicamenteuse (Hébert *et al.*, 2010; Demoly et Michel 2009).

Les études concernant l'administration sous-cutanée sont nombreuses. L'efficacité de l'immunothérapie sous-cutanée n'est plus à prouver tant dans l'asthme que dans la rhinite.

Récemment, une méta-analyse Cochrane portant sur 51 des études publiées entre 1984 et 2006, impliquant 2871 patients, a permis de mettre en évidence un effet significatif sur les symptômes de rhinite, sur la consommation de médicaments, sur les symptômes de la conjonctivite ainsi qu'une amélioration globale de la qualité de vie des patients.

Concernant l'asthme allergique, suite à une méta-analyse portant sur 3000 patients asthmatiques allergiques, laquelle reposait sur 75 études ayant eu lieu entre les années 1954 et 2001, des effets significatifs sur le plan statistique ont été démontrés concernant :

- Les symptômes d'asthme (taille d'effet : 0,72 → forte)
- L'hyperréactivité bronchique globale (spécifique : 0,51 et non spécifique : 0,47 (moyen))
- La consommation de médicaments (taille d'effet : 0,80 → forte)

Aucun effet statistiquement significatif n'a été enregistré quant à l'amélioration de la fonction respiratoire dans le groupe des patients allergiques aux allergènes d'animaux.

L'amélioration des symptômes bronchiques dans la rhinite allergique a également été étudiée au travers de la méta-analyse Cochrane (5 études – 429 patients) qui a obtenu une taille d'effet significative de 0,59 (moyenne).

La quantité d'études réalisées est très importante cependant, celles-ci sont parfois difficilement comparables compte tenu de la diversité protocolaire, d'analyse et de suivis. La nécessité d'établir des guidelines précises se fait sentir afin de permettre une comparaison dans des situations semblables.

Le choix de l'une ou l'autre voie d'administration repose en partie sur le choix du patient, le choix du praticien ainsi que sur le coût (Michel, 2019).

3.10 Coût

Malgré un bénéfice clinique, les traitements par immunothérapie représentent une certaine somme. Le coût du traitement représente une barrière à l'utilisation de celui-ci. En effet, il n'est pas toujours remboursé et les critères de remboursement sont très précis.

Par exemple, pour le traitement Acarizax® il existe une liste définie de conditions qui doivent être remplies afin de bénéficier d'un remboursement. Si elles ne sont pas rencontrées, le coût trimestriel d'un traitement s'élève à 209,58 euros (*Désensibilisation aux acariens*, s. d.; *Remboursement*, s. d.).

A l'instar de l'exemple cité ci-dessus le prix d'une immunothérapie reste majoritairement dans cette gamme. Certes c'est un traitement qui représente une certaine somme, mais cela doit être mis en balance avec le fait que le patient va voir sa consommation de médicaments diminuer sur le long terme et sa qualité de vie augmenter de par la diminution voire la disparition de la symptomatologie allergique (Costa,2021).

4. L'avenir de l'immunothérapie

Les traitements par immunothérapie ont notoirement fait leurs preuves mais ceux-ci nécessitent encore un perfectionnement. En effet, les **améliorations** à apporter concernent les aspects suivants :

- Augmenter la compliance du patient notamment en parvenant à diminuer le nombre d'administrations ainsi que la durée du traitement. Ces deux facteurs sont de véritables obstacles à la bonne adhérence du patient.
- Optimiser l'efficacité du traitement et la maintenir sur le long terme.
- Tendre vers une standardisation des extraits et des processus de fabrication afin de diminuer la variabilité pharmacologique.
- Augmenter le panel d'allergènes concernés.
- Diminuer les effets indésirables (en particulier pour la SCIT, en diminuant le risque de choc anaphylactique)

Les objectifs des nouvelles approches en cours de développement seront donc :

- Augmenter la balance bénéfices/risques.
- Augmenter l'immunogénicité.
- Diminuer l'allergénicité (liaison aux IgE).

A l'heure actuelle, diverses approches sont alors étudiées afin d'optimiser la méthode. Les effets indésirables rencontrés sont la conséquence des réactions IgE médiées. En limitant la liaison de l'allergène aux IgE et en stimulant les cellules T, les effets secondaires indésirables vont diminuer voire disparaître. Ces méthodes permettraient de limiter le traitement à quelques injections d'allergènes plus dosés et causant moins d'effets indésirables.

Les nouvelles stratégies sont nombreuses et ne peuvent être citées de manière exhaustive dans ce travail. Les principales sont abordées ci-dessous.

1. Les allergènes recombinants

Bien qu'identiques aux allergènes naturels, les allergènes recombinants sont obtenus par génie génétique. Ils présentent des avantages non négligeables par rapport aux allergènes naturels. En effet, ils sont purifiés et caractérisés de façon moléculaire, immunologique et biologique. Les concentrations en allergènes sont parfaitement connues et peuvent être adaptées de façon individuelle. Il est désormais possible, grâce à la technologie recombinante, d'obtenir soit des allergènes identiques aux naturels, les wild-type, soit, de synthétiser des allergènes recombinants modifiés (Gaillard *et al.*, 2011).

Une source d'ARNm est isolée à partir des organismes animaux ou végétaux à la source des allergènes et permet la synthèse d'ADNc. Celui-ci est inséré dans un plasmide ou dans un virus et ensuite il est transféré dans une cellule hôte qui est le plus souvent *Escherichia Coli*. Ensuite la protéine synthétisée sera extraite et purifiée avant d'être caractérisée.

En 2005, une étude en double aveugle randomisée reprenant 62 patients a démontré une diminution de 36% des symptômes et de l'utilisation des médicaments pendant la saison pollinique dans le groupe ayant reçu des injections (durant 18 mois) d'allergènes recombinants (wild-type) de 5 allergènes de fléole des prés par rapport au groupe placebo. Une comparaison avec un groupe traité par l'extrait naturel aurait permis de démontrer la plus-value potentielle du groupe recombinant (Gaillard *et al.*, 2011).

C'est ce qui a été réalisé dans une étude publiée en 2008. En effet, 4 groupes ont constitué cette étude : placebo, allergène majeur naturel purifié, extrait naturel, allergène majeur de type recombinant. Les groupes traités ont tous montré une amélioration clinique. Ce qui permet également de démontrer qu'une injection avec l'allergène majeur permet d'obtenir des résultats équivalents à une injection d'un extrait naturel regroupant à la fois les allergènes majeurs et mineurs. Aucun effet indésirable systémique grave n'a été attribué aux recombinants.

L'utilisation d'allergènes recombinants est monnaie courante dans un but diagnostique mais dans la finalité thérapeutique, il reste du chemin à parcourir. En effet, cette méthode permet une standardisation des allergènes administrés néanmoins les inconvénients en termes d'efficacité

et d'effets indésirables persistent de par le fait qu'ils ne restent qu'une copie des naturels (Gaillard *et al.*, 2011).

2. Les alléroïdes

Le terme « alléroïde » renvoie à des allergènes naturels ou recombinants ayant été modifiés chimiquement par du glutaraldéhyde ou du formaldéhyde. L'objectif étant d'augmenter l'immunogénicité et surtout de diminuer l'allergénicité. Des études sont encore nécessaires afin de confirmer la réelle plus-value du traitement par rapport à l'immunothérapie actuelle. Il est néanmoins évoqué que le fait que la diminution de l'allergénicité va de pair avec une diminution de l'immunogénicité.

Cependant, une étude portant sur des allergènes alléroïdes monomériques carbamylés (la carbamylation des groupes lysine va inactiver les sites de fixation IgE et rendre les molécules plus petites, ce qui facilite leur absorption) a donné des résultats probants dans une étude versus placebo (Gaillard *et al.*, 2011; Henmar *et al.*, 2008; Würtzen *et al.*, 2007).

Allergovit[®] est un exemple d'alléroïdes adsorbés sur hydroxyde d'aluminium composé de 6 allergènes de graminées. Dans une étude en double aveugle mettant en regard un groupe placebo et un groupe traité par Allergovit[®], une réduction des symptômes et de l'utilisation de médicaments a été mise en lumière ainsi qu'une augmentation du taux d'IgG1 et IgG4. L'amélioration de la qualité de vie perpétue même après 3 années de traitement. L'efficacité pédiatrique a également été démontrée.

Il faut rester critique et des études sont encore nécessaires afin de démontrer que l'amélioration de l'allergénicité n'est pas liée à une baisse de l'immunogénicité (Casale et Stokes, 2011).

3. Les peptides allergéniques

A partir de la séquence des épitopes reconnus par les lymphocytes T, des peptides vont être synthétisés. L'objectif au travers de cette méthode est d'induire une tolérance immunologique. Cela va être possible via la présentation des peptides allergéniques aux cellules de type T grâce à la liaison aux CMH de classe II se trouvant à la surface des CPA. La méthode présente des limites qui résident notamment dans le fait que tous les peptides ne sont pas faciles à synthétiser et des problèmes de solubilité peuvent par exemple être rencontrés. La diversité des CMH a pour conséquence l'utilisation d'un grand nombre de peptides différents. En effet, ils ont pour but de se lier au CMH II comme dit précédemment.

Concernant les allergies respiratoires aux poils de chat (Fel d1 peptide), la diminution d'allergénicité a été démontrée. Cependant, des réactions tardives respiratoires ou cutanées incriminant les lymphocytes T a été démontrée et aspire à une certaine prudence (Gaillard *et al.*, 2011).

4. Les allergènes couplés à des agonistes TLR

Les TLR permettent l'induction de lymphocytes TH1 et sont situés en surface des cellules phagocytaires. Le but de cette association est d'orienter la réponse vers une réponse de type TH1 grâce à l'interaction avec les Ly T CD4+ naïfs. Les TLR9 font partie des récepteurs cibles de cette méthode. Des séquences d'ADN (cpG) sont reconnues par les TLR9 situés en surface des pcD et cela va provoquer la synthèse d'INF α qui iront à leur tour inhiber indirectement la production des IgE. Malgré des résultats probants et une tolérance du traitement, l'efficacité semble encore non significative à l'heure actuelle (Peter *et al.*, 2006).

5. Les allergènes couplés à des anticorps monoclonaux anti IgE

L'omalizumab est un anticorps anti-IgE comme expliqué précédemment. Son association avec la SCIT a démontré une amélioration significative des symptômes ainsi qu'une efficacité augmentée mais le coût élevé de l'anticorps monoclonal limite l'utilisation de cette association (Massanari *et al.*, 2010 ; Gaillard *et al.*, 2011).

6. Modification de la voie d'administration

La voie sublinguale est l'alternative à la voie sous-cutanée la plus répandue. Néanmoins, il existe d'autres approches qui sont encore en cours d'étude comme les voies intralymphatiques, transcutanées, orales ou encore intranasales.

Par exemple, la voie intralymphatique consiste en l'injection directement dans les ganglions lymphatiques des allergènes. Les principales limites de cette méthode sont sa complexité, la nécessité d'un matériel approprié ainsi qu'une formation adéquate du personnel médical. Cependant, c'est une technique prometteuse car, dans une étude réalisée sur 165 patients, la tolérance atteinte par le groupe SCIT après trois ans de traitement, était similaire à celle atteinte après seulement quatre mois de traitement intralymphatique (Casale et Stokes, 2011).

5. Discussion et conclusion

La diversité des intervenants et des mécanismes immunologiques font de l'allergie une pathologie complexe caractérisée par une réponse anormale et excessive de type TH2 du système immunitaire avec dégranulation mastocytaire. Celle-ci génère notamment une libération d'histamine responsable des symptômes allergiques.

Différents types d'allergènes sont incriminés et à l'origine des réactions allergiques. De ce fait, leur éviction représente la première méthode à adopter afin de voir les symptômes disparaître. Néanmoins, il n'est pas toujours possible de se distancer de ceux-ci, la réponse adéquate est donc de recourir à un traitement.

Il existe un panel de traitements différents, les plus utilisés étant les antihistaminiques. L'asthme allergique est quant à lui principalement traité par corticoïdes inhalés, bêta 2 mimétique, anticholinergiques, théophylline ou encore antagonistes des leucotriènes. Depuis quelques années, des anticorps monoclonaux ont été développés comme l'Omalizumab[®], l'inconvénient majeur de ceux-ci étant le coût élevé que ce traitement représente.

Les médicaments cités précédemment se limitent au traitement symptomatique de la pathologie sans avoir une action curative. Face à l'augmentation constante des cas d'allergie recensés, le développement d'un traitement curatif est devenu impératif.

L'objectif de l'immunothérapie va être d'induire une tolérance immunitaire du patient vis-à-vis de l'allergène en administrant de manière croissante et progressive des doses de (s) l'allergène(s) concerné(s) entraînant une diminution de la consommation médicamenteuse, une amélioration de la qualité de vie du patient ainsi qu'une diminution de la symptomatologie jusqu'à la disparition de ceux-ci. Bien que les premiers résultats de désensibilisation aient vu le jour dès 1911, les avancées technologiques et les connaissances scientifiques actuelles ont permis l'essor et le développement de cette méthode.

L'immunothérapie est caractérisée par un mécanisme complexe qui n'est pas totalement élucidé. Il se caractérise notamment par une production de lymphocytes T et B régulateurs eux-mêmes producteurs de cytokines anti-inflammatoires de type IL-10, IL-35 et TGF- β . Une modulation de la réponse humorale va être enregistrée avec augmentation du taux IgG4 et diminution de celui des IgE. Une inhibition de la réponse TH2 avec une orientation préférentielle vers TH1 découle de ce mécanisme.

Les voies d'administrations principales sont soit la voie sous-cutanée, soit la voie sublinguale et présentent chacune leurs avantages spécifiques ainsi que leurs contraintes comme exposé précédemment.

A ce jour, les traitements accessibles aux patients sont constitués d'extraits allergéniques naturels standardisés pour les principaux. Leur efficacité et leur sécurité ont été démontrées par de multiples études même si des progrès doivent encore être effectués.

La situation n'est pas limpide. Des études permettant de démontrer la plus-value réelle d'une technique vis-à-vis d'une autre doivent encore être effectuées. L'utilisation d'une autre voie d'administration comme la voie intra lymphatique montre une brillante perspective d'avenir.

L'émergence des allergènes recombinants et d'autres nouvelles approches semblent laisser entrevoir une perspective de traitement plus sûr, plus efficace et standardisé.

6. Approche méthodologique

Afin de réaliser ce travail, j'ai dû rassembler un très grand nombre d'articles et de documents tout en ayant un regard critique afin de sélectionner les plus fiables.

Dans un premier temps je me suis penchée sur des articles traitant du sujet dans sa globalité.

J'ai principalement utilisé *PubMed* et la *Revue Médicale Suisse* ainsi que le livre d'immunologie « *Prépa pharma – Immunologie* » par Melaye A. et Sadowicz V..

Les articles utilisés sont majoritairement issus de PubMed. Le processus immunologique étant particulièrement complexe et pas totalement élucidé, j'ai recherché des informations sur chaque acteur afin d'obtenir l'information la plus pertinente possible.

La comparaison des informations des différents articles a été un procédé essentiel dans ce travail. Il m'a permis de traduire la cohérence des articles et de sélectionner ceux qui étaient les plus pertinents. Certains articles plus anciens ont également été mis en balance avec d'autres plus récents.

Les critères d'inclusion d'un article reposaient sur le fait que celui-ci aborde la désensibilisation allergique par immunothérapie soit, sous-cutanée soit, sublinguale.

Le site du *CBIP*, qui est une référence, m'a également aidé.

Les mots clés étaient : *désensibilisation, immunothérapie, allergie.*

J'ai choisi de confronter de nombreuses sources provenant de la littérature scientifique afin d'assurer une transmission des informations étant au plus proche des connaissances actuelles sur le sujet.

7. Bibliographie

- Akdis, C. A., et Akdis, M. (2014). *Mechanisms of immune tolerance to allergens: Role of IL-10 and Tregs*. The Journal of Clinical Investigation, 124(11), 4678-4680. Consulté le 18 mars 2023, à l'adresse <https://doi.org/10.1172/JCI78891>.
- Akdis, M. (2020). *Allergen immunotherapy for allergic disease: Therapeutic mechanisms*, UpToDate. Consulté le 16 juillet 2022, à l'adresse <https://www.uptodate.com/contents/allergen-immunotherapy-for-allergic-disease-therapeutic-mechanisms>.
- Allergie oculaire*. (2020). Hôpital ophtalmique Jules-Gonin. Consulté le 8 avril 2023, à l'adresse <https://www.ophtalmique.ch/hopital/maladies-de-la-vue/allergie-oculaire-conjonctivite-allergique-infection/>.
- Anticholinergiques à courte durée d'action (SAMA)*. (s. d.). CBIP. Consulté le 8 juillet 2023, à l'adresse <https://www.cbip.be/fr/chapters/5?frag=3624>.
- Associations à longue durée d'action (LABA + LAMA)*. (s. d.). CBIP. Consulté le 8 juillet 2023, à l'adresse <https://www.cbip.be/fr/chapters/5?ampid=125716&frag=20594>.
- Asthme de l'adulte et de l'enfant*. (2019). Medecinesfax. Consulté le 14 Mars 2023, à l'adresse <https://www.medecinesfax.org/useruploads/files/7%20asthme.pdf>.
- Asthme*. (2021). Organisation mondiale de la Santé (OMS). Consulté le 8 juillet 2023, à l'adresse <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.
- Bellou, A., Giese, S., Stefan, M., et Bisschop, M. B. (2013). *Choc anaphylactique*. Sfm. Consulté le 13 mars 2023, à l'adresse https://www.sfm.org/upload/70_formation/02_formation/02_congres/Urgences/urgences2013/donnees/pdf/073_Bellou.pdf.
- Benralizumab*. (s. d.). CBIP. Consulté le 9 juillet 2023, à l'adresse https://www.cbip.be/fr/chapters/13?frag=8901217&view=pvt&vmp_group=39230.
- Bernstein, D.I., Blessing-Moore, J., Khan, D.A., Lang, D.M., Nicklas, R.A., Oppenheimer, J., Pornoy, J., Randolph, C., Schuller, D.E., Spector, S.L., Tilles, S., Wallace, D., (2011). *Allergen immunotherapy: A practice parameter third update*. Journal of Allergy and Clinical Immunology. Consulté le 19 mars 2023, à l'adresse [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(10\)01503-4/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(10)01503-4/fulltext).
- Bêta₂-mimétiques*. (s. d.). CBIP. Consulté le 8 juillet 2023, à l'adresse <https://www.cbip.be/fr/chapters/5?matches=B%C3%AAta%7Cbeta&frag=3533>.

- Bettayeb, K. (2014). *Les cellules pDC : un nouvel eldorado pour la médecine*. CNRS le journal. Consulté le 19 mars 2023, à l'adresse <https://lejournale.cnr.fr/articles/les-cellules-pdc-un-nouvel-eldorado-pour-la-medecine>.
- Bonnaud, G. (2007). *La désensibilisation*. Pneumocourlancy. Consulté le 7 juillet 2023, à l'adresse http://pneumocourlancy.fr/page_desensibilisation.html.
- Casale, T. B., et Stokes, J. R. (2011). *Future forms of immunotherapy*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(1), 8-15. Consulté le 2 juillet 2023, à l'adresse <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.034>.
- Cherrier, M. (2014). *Les cellules lymphoïdes innées—De nouveaux acteurs de la réponse immunitaire muqueuse*. *médecine/sciences*, 30(3), Article 3. Consulté le 19 mars 2023, à l'adresse <https://doi.org/10.1051/medsci/20143003016>.
- Clouet E. (2018). *Intégration des modèles in vitro dans la stratégie d'évaluation de la sensibilisation cutanée—PDF Téléchargement Gratuit*. Docplayer. Consulté le 9 juillet 2023, à l'adresse <https://docplayer.fr/88951275-Integration-des-modeles-in-vitro-dans-la-strategie-d-evaluation-de-la-sensibilisation-cutanee.html>.
- Coop, C. A., et Tankersley, M. S. (2008). *Patient perceptions regarding local reactions from allergen immunotherapy injections*. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. Consulté le 19 mars 2023, à l'adresse [https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(10\)60841-1/fulltext](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(10)60841-1/fulltext).
- Costa, P.(2022). *Comment améliorer mes allergies ? Rhinite allergique et qualité de vie*. Rhinite et allergies. Consulté le 4 juillet 2023, à l'adresse <https://rhiniteallergique.be/l-info-scientifique/rhinite-allergique-et-qualite-de-vie>.
- Costa, P.(2021). *L'immunothérapie sublinguale, la désensibilisation plus facile*. Consulté le 4 mars 2023, à l'adresse <https://rhiniteallergique.be/l-info-scientifique/l-immunotherapie-sublinguale-la-desensibilisation-plus-facile>.
- Cox, L. S., Linnemann, D. L., Nolte, H., Weldon, D., Finegold, I., et Nelson, H. S. (2006). *Sublingual immunotherapy: A comprehensive review*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117(5), 1021-1035. Consulté le 19 mars 2023, à l'adresse <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.02.040>.
- Cox, L., Nelson, H., Lockey, R., Calabria, C., Chacko, T., Finegold, I., Nelson, M., Weber, R., Creticos, P. S. (2019). *Subcutaneous immunotherapy (SCIT) for allergic disease: Indications and efficacy*. UpToDate. Consulté le 22 juillet 2022, à l'adresse

<https://www.uptodate.com/contents/subcutaneous-immunotherapy-scit-for-allergic-rhinoconjunctivitis-and-asthma-indications-and-efficacy>.

Demoly, P. et Michel F-B. (2009). *L'immunothérapie spécifique aux allergènes ou désensibilisation des maladies allergiques*. Académie nationale de médecine. Consulté le 15 avril 2023, à l'adresse <https://www.academie-medecine.fr/limmunotherapie-specifique-aux-allergenes-ou-desensibilisation-des-maladies-allergiques/>.

Désensibilisation (immunothérapie spécifique à l'allergène). (2020). Info santé. Consulté le 7 juillet 2023, à l'adresse <https://www.infosante.be/guides/desensibilisation-immunotherapie-specifique-a-l-allergene>.

Désensibilisation aux acariens. (s. d.). CBIP. Consulté le 8 juillet 2023, à l'adresse https://www.cbip.be/fr/chapters/13?frag=8901142&trade_family=42440.

Doutre M.-S., Sori A. (2019). *L'urticaire*. dermato-info. Consulté le 8 avril 2023, à l'adresse <https://dermato-info.fr/fr/les-maladies-de-la-peau/1%E2%80%99urticaire>.

Dogne J-M., Douxfils J., Masereel B., Musuamba Tshinanu F. (2021). *MPHAM 116 - Pharmacothérapie et complément de pharmacologie* [notes de cours]. Département de pharmacie, Université de Namur.

Eczéma ou dermatite atopique : Causes et symptômes. (2022). Ameli. Consulté le 8 avril 2023, à l'adresse <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/eczema-atopique/reconnaitre-eczema-atopique>.

Faire des tests allergologiques pour trouver la cause d'un eczéma. (s.d.). Pierre Fabre eczéma fondation. Consulté le 25 mars 2023, à l'adresse <https://www.pierrefabreeczemafoundation.org/traiter/tests-cutanes-et-prevention>.

Gaillard, J., Bart, P.-A., Leimgruber, A., et Spertini, F. (2011). *Désensibilisation : Vers de nouvelles perspectives*. Rev Med Suisse, 291(15), 850-855. Consulté le 5 juillet 2023, à l'adresse <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-291/desensibilisation-vers-de-nouvelles-perspectives>.

Gil, M., Vermeulen, C., et Hauser, C. (2003). *Les antileucotriènes sont-ils utiles ?* Rev Med Suisse, 2433, 805-809. Consulté le 9 juillet 2023, à l'adresse <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2003/revue-medicale-suisse-2433/les-antileucotrienes-sont-ils-utiles>.

- Graux, C. (2018). *MMEDB205 - Immunologie générale* [notes de cours]. Département de pharmacie, Université de Namur.
- Graux, C. (2021). *MMEDB308 - Immunopathologie* [notes de cours]. Département de pharmacie, Université de Namur.
- Harold, S.N., Makatsori M., Calderon, M.A. (2016). *Subcutaneous Immunotherapy and Sublingual Immunotherapy: Comparative Efficacy, Current and Potential Indications, and Warnings—United States Versus Europe*. SciencesDirect. Consulté le 19 mars 2023, à l'adresse <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889856115000697?via%3Dihub>.
- Hébert, J., Caron, A., Charbonneau, Y., Copeland, D., Dubé, N., Primeau, M-N. (2010). *Immunothérapie par voie sous-cutanée pour le traitement des allergies.pdf*. Association des allergologues et immunologues du Québec (AAIQ). Consulté le 15 avril 2023, à l'adresse https://allerg.qc.ca/Information_allergique/Consensus%20Imm%20Complet%2001_2011.pdf.
- Henmar, H., Lund, G., Lund, L., Petersen, A., et Würtzen, P. A. (2008). *Allergenicity, immunogenicity and dose-relationship of three intact allergen vaccines and four allergoid vaccines for subcutaneous grass pollen immunotherapy*. *Clinical and Experimental Immunology*, 153(3), 316-323. Consulté le 5 juillet 2023, à l'adresse <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03710.x>.
- Hotte S. (2022). *L'immunothérapie*. L'Association des Allergologues et Immunologues du Québec (AAIQ). Consulté le 22 avril 2023, à l'adresse https://allerg.qc.ca/Information_allergique/2_4_immunotherapie.html.
- ITULAZAX 12 SQ-Bet lyoph subling*. (2023). VIDAL France. Consulté le 9 juillet 2023, à l'adresse <https://www.vidal.fr/medicaments/itulazax-12-sq-bet-lyoph-subling-207612.html>.
- James, C., Bernstein, D. I. (2017). *Allergen immunotherapy: An updated review of safety*. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, 17(1), 55-59. Consulté le 19 mars 2023, à l'adresse <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5644500/>.
- Jauzein F.(2017). *Cellules dendritiques et orientation de la réponse immunitaire*. Institut français de l'éducation. Consulté le 19 mars 2023, à l'adresse <http://aces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/reponse->

immunitaire/comprendre/immunité/innée/cellules-dendritiques-et-orientation-de-la-reponse-immunitaire.

- Khinchi, M. S., Poulsen, L. K., Carat, F., André, C., Hansen, A. B., et Malling, H.-J. (2004). *Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: A randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study*. *European journal of allergy and clinical immunology*, 59(1), 45-53. Consulté le 15 avril 2023, à l'adresse <https://doi.org/10.1046/j.1398-9995.2003.00387.x>.
- Klunker, S., Chong, M. M. W., Mantel, P.-Y., Palomares, O., Bassin, C., Ziegler, M., Rückert, B., Meiler, F., Akdis, M., Littman, D. R., et Akdis, C. A. (2009). *Transcription factors RUNX1 and RUNX3 in the induction and suppressive function of Foxp3+ inducible regulatory T cells*. *The Journal of Experimental Medicine*, 206(12), 2701-2715. Consulté le 22 avril 2023, à l'adresse <https://doi.org/10.1084/jem.20090596>.
- Lavigne E. (2020). *Dermatite atopique*. Dermatite atopique - Planete sante. Consulté le 8 avril 2023, à l'adresse <https://www.planetesante.ch/Maladies/Dermatite-atopique>.
- Lechanteur A. (2022). MPHAM 114 - *Pharmacie galénique—Partie II*. Département de pharmacie, Université de Namur.
- Linhart B.,Valenta, R. (2012). *Vaccines for allergy*. *Current opinion in immunology*. ScienceDirect. 24. 354-60. 10.1016/j.coi.2012.03.006. Consulté le 4 mars 2023, à l'adresse file:///Users/valentinepierard/Downloads/Vaccines_for_allergy.pdf.
- Malaye, A. et Sadowicz, V. (2021). *Prépa pharma – Immunologie (1^{re} éd.)*. De Boeck Supérieur.
- Massanari, M., Nelson, H., Casale, T., Busse, W., Kianifard, F., Geba, G. P., et Zeldin, R. K. (2010). *Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), 383-389. Consulté 9 juillet 2023, à l'adresse <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.022>.
- Mathelier-Fusade, P. (2023). *Épidémiologie des allergies*. La revue du praticien. Consulté le 9 juillet 2023, à l'adresse <https://www.larevuedupraticien.fr/article/epidemiologie-des-allergies>.
- Matloff, S. M., Bailit, I. W., Parks, P., Madden, N., et Greineder, D. K. (1993). *Systemic reactions to immunotherapy*. *Allergy Proceedings: The Official Journal of Regional and State Allergy Societies*, 14(5), 347-350. Consulté le 13 mars 2023, à l'adresse <https://doi.org/10.2500/108854193778774001>.

- Mayo Clinic Staff. (2022). *Allergies—Symptoms and causes*. Mayo Clinic. Consulté le 22 avril 2023, à l'adresse <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/allergies/symptoms-causes/syc-20351497>.
- Michel, O. (2019). *Désensibilisation en médecine générale*. Revue Médicale Bruxelloise, 40, 226-229. Consulté le 22 avril 2023, à l'adresse <https://www.amub-ulb.be/system/files/rmb/old/ca84c65fdaad64dc4267745e86833064.pdf>.
- Montoyo, A. (2017). *DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE*, Hal open science. Consulté le 15 avril 2023, à l'adresse <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01532499/document>.
- Moneret-Vautrin, D.A. (2010). *Facteurs de risque d'anaphylaxie alimentaire sévère—Rôle confirmé de certaines classes de médicaments*. Médecine/sciences. Consulté le 13 mars 2023, à l'adresse https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2010/08/medsci2010268-9p719/medsci2010268-9p719.html.
- Mösgeles, R., Ritter, B., Kayoko, G., et Allekotte, S. (2010). *Carbamylated monomeric allergoids as a therapeutic option for sublingual immunotherapy of dust mite- and grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis : A systematic review of published trials with a meta-analysis of treatment using Lais® tablets*. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica, Et Adriatica*, 19(3), 3-10. Pubmed. Consulté le 29 avril 2023, à l'adresse <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20976414/>.
- Neal, M., (2020). *Pharmacologie médicale* (traduit par P. Depovere; 7^{ème} éd.). De Boeck Supérieur.
- Nos APSI. (2022). [stallergenesgreer.fr](https://stallergenesgreer.fr/nos-apsi). Consulté le 10 juillet 2023, à l'adresse <https://stallergenesgreer.fr/nos-apsi>.
- Nosbaum, A. (2022). *Immunothérapie spécifique d'allergène: Buts, principes et mécanismes généraux*. Allergolyon. Consulté le 15 avril 2023, à l'adresse <https://allergolyon.fr/wp-content/uploads/2022/06/17.12.21-Immuno-ITS-A.NOSBAUM.pdf>.
- Odactra – Immunothérapie sublinguale pour la rhinite allergique induite par les acariens*. (s.d.). Revue Médicale Suisse, 52-53. Consulté le 10 juillet 2023, à l'adresse https://www.revmed.ch/view/777295/6152316/ML_40-07_52.pdf.
- Palomares, O., Martín-Fontecha, M., Lauener, R., Traidl-Hoffmann, C., Cavkaytar, O., Akdis, M., et Akdis, C. A. (2014). *Regulatory T cells and immune regulation of allergic diseases : Roles of IL-10 and TGF-β*. *Genes and Immunity*, 15(8), 511-520. Consulté le 16 avril 2023, à l'adresse <https://doi.org/10.1038/gene.2014.45>.

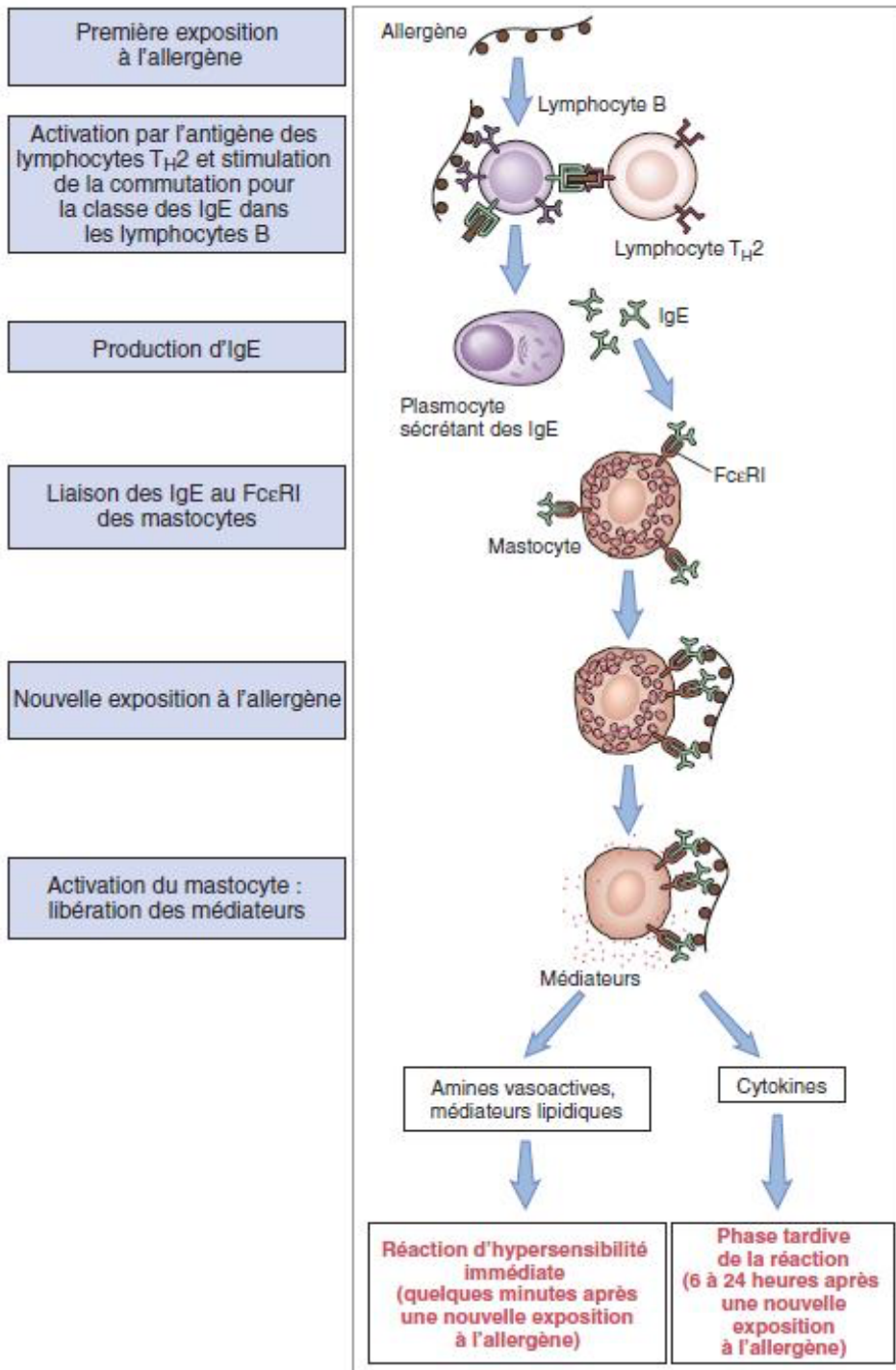
- Payot, F., Godesky, F., Devouassous G., Boissonnet, V., Werck-Gallois, M. C., Pralong, P., Bouvier, M., Hacard, F. (2019). *L'IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE ALLERGENIQUE (ITA) en pratique*. Allergolyon. Consulté le 11 mars 2023, à l'adresse https://allergolyon.fr/wp-content/uploads/2021/09/IMMUNOTHERAPIE_specifique_ALLERGENIQUE.pdf.
- Pecchi, É., Dallaporta, M., Thirion, S., Jean, A., et Troadec, J. D. (2009). La mPGES-1 : Elle nous rend malades ! *médecine/sciences*, 25(5), Article 5. Consulté le 11 juillet 2023, à l'adresse <https://doi.org/10.1051/medsci/2009255451>.
- Peter S. Peter S. Creticos, M.D., John T. Schroeder, Ph.D., Robert G. Hamilton, Ph.D., Susan L. Balcer-Whaley, M.P.H., Arouna P. Khattignavong, M.D., Robert Lindblad, M.D., Henry Li, M.D., Ph.D., Robert Coffman, Ph.D., Vicki Seyfert, Ph.D., Joseph J. Eiden, M.D., Ph.D., David Broide, M.B., Ch.B., and the Immune Tolerance Network Group. (2006). *Immunotherapy with a Ragweed–Toll-Like Receptor 9 Agonist Vaccine for Allergic Rhinitis*. NEJM. Consulté le 16 juillet 2023, à l'adresse https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa052916?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov.
- Pfaar, O., Ankermann, T., Augustin, M., Bubel, P., Böing, S., Brehler, R., Eng, P. A., Fischer, P. J., Gerstlauer, M., Hamelmann, E., Jakob, T., Kleine-Tebbe, J., Kopp, M. V., Lau, S., Mülleneisen, N., Müller, C., Nemat, K., Pfützner, W., Saloga, J., ... Schwalfenberg, A. (2022). *Guideline on allergen immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases*. *Allergologie Select*. 6, 167-232. Consulté le 10 avril 2023, à l'adresse <https://doi.org/10.5414/ALX02331E>.
- PHIL. (s. d.). Consulté le 10 juillet 2023, à l'adresse <https://phil.apb.be/fr-BE/interactions>.
- Pilette, C., Nouri-Aria, K. T., Jacobson, M. R., Wilcock, L. K., Detry, B., Walker, S. M., Francis, J. N., et Durham, S. R. (2007). *Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF-beta expression*. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 178(7), 4658-4666. Consulté le 22 avril 2023, à l'adresse <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.7.4658>.
- Remboursement. (s. d.). CBIP. Consulté le 13 juillet 2023, à l'adresse <https://www.cbip.be/fr/ampps/173096?cat=c>.
- Renard, D. E. et Van der Brempt X. (2019). *RAST ou IgE spécifiques : Comment prescrire utile et efficace ?* Synlab. Consulté le 25 mars 2023, à l'adresse https://www.synlab.be/images/cwattachments/17_be8b85ba47b686905c84a7a165afc4a0.pdf.

- Rocq, N., et Mertes, P.-M. (2009). *Gestion du choc chez le malade bêta-bloqué*. MAPAR 2009. Consulté le 10 juillet 2023, à l'adresse <https://www.mapar.org/article/1/Communication%20MAPAR/jxbiu0mr/Gestion%20du%20choc%20chez%20le%20malade%20bêta-bloqué.pdf>.
- Service de pneumologie—Tests allergiques cutanés. (s. d.). Cliniques universitaires Saint-Luc. Consulté le 25 mars 2023, à l'adresse <https://www.saintluc.be/fr/Service-de-pneumologie-Tests-allergiques-cutanes>.
- Shevach, E. M., et Thornton, A. M. (2014). *tTregs, pTregs, and iTregs : Similarities and Differences*. *Immunological reviews*, 259(1), 88-102. Consulté le 25 mars 2023, à l'adresse <https://doi.org/10.1111/imr.12160>.
- Spécialités. (s. d.). CBIP. Consulté le 9 juillet 2023, à l'adresse https://www.cbip.be/fr/chapters/5?frag=3830&trade_family=29454.
- Tsicopoulos, A., Akoum, H., et Tonnel, A.-B. (1997). *Mécanismes immunologiques de la désensibilisation*. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 37(6), 757-766. Consulté le 11 mars 2023, à l'adresse [https://doi.org/10.1016/S0335-7457\(97\)80028-7](https://doi.org/10.1016/S0335-7457(97)80028-7).
- Unifyl® Continus®.(2017). Compendium.ch. Consulté le 7 juillet 2023, à l'adresse <https://compendium.ch/product/37597-unifyl-continus-cpr-ret-200-mg/mpro#MPro7550>
- Van de Veen, W., Stanic, B., Wirz, O. F., Jansen, K., Globinska, A., et Akdis, M. (2016). *Role of regulatory B cells in immune tolerance to allergens and beyond*. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(3), 654-665. Consulté le 19 mars 2023, à l'adresse <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.006>.
- What is allergy? (s. d.). Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCI). Consulté le 4 juillet 2023, à l'adresse <https://www.allergy.org.au/patients/about-allergy/what-is-allergy>.
- Würtzen, P. A., Lund, L., Lund, G., Holm, J., Millner, A., et Henmar, H. (2007). *Chemical modification of birch allergen extract leads to a reduction in allergenicity as well as immunogenicity*. *International Archives of Allergy and Immunology*, 144(4), 287-295. Consulté le 2 juillet 2023, à l'adresse <https://doi.org/10.1159/000106317>.
- Xolair® Solution injectable en seringue préremplie. (2022). Compendium. Consulté le 7 juillet 2023, à l'adresse <https://compendium.ch/product/1471129-xolair-sol-inj-75-mg-0-5ml-seringue-pre/mpro#MPro7550>.

8. Iconographie

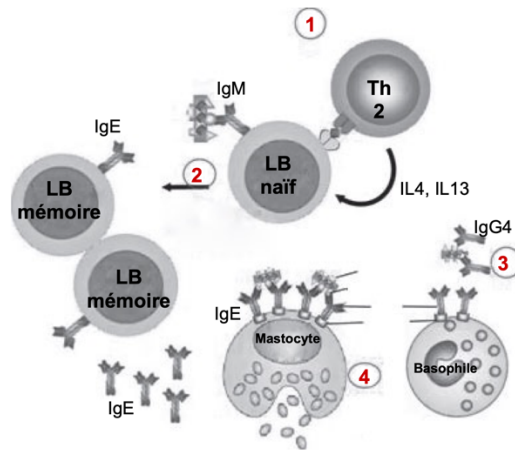
Figure 1: Réalisation d'un prick test.....	12
Figure 2: Représentation du test Rast.....	13
Figure 3: Mécanisme de la réaction allergique	21
Figure 4: Dermatite atopique.....	22
Figure 6: Œdème érythémateux à la suite d'une injection.....	38
Figure 7: Exemple de schéma d'administration sous-cutanée saisonnier.....	42
Figure 8: Exemple de schéma d'administration sous-cutanée perannuelle	43
Figure 9: Exemple de schéma d'administration sublinguale	43

9. Annexes



Annexe 1 : Les trois phases de la réaction allergique

Graux, C. (2021). MMEDB308 - Immunopathologie [notes de cours]. Département de pharmacie, Université de Namur.



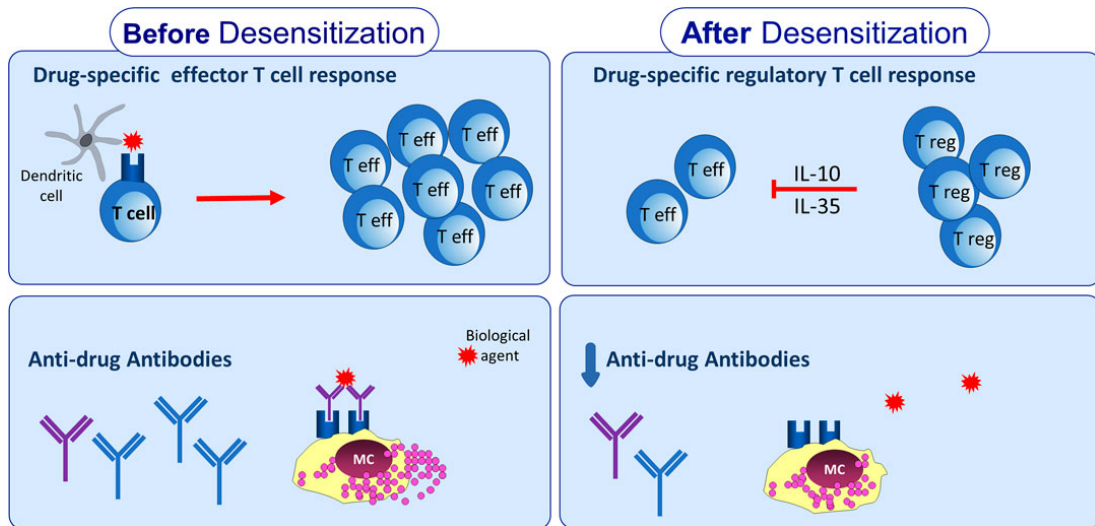
Annexe 2: La réaction allergique – les mastocytes pré-armés

Nosbaum, A. (2022). *Immunothérapie spécifique d'allergène: Buts, principes et mécanismes généraux*. Allergolyon.
 Consulté le 15 avril 2023, à l'adresse <https://allergolyon.fr/wp-content/uploads/2022/06/17.12.21-Immuno-ITS-A.NOSBAUM.pdf>.

Stade	Symptômes
I	Urticaire généralisé, prurit, malaise, anxiété
II	Angio-oedème, oppression thoracique, vertiges, symptômes digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, avec ou sans symptômes du stade I
III	Dyspnée, sibilances, stridor, dysphagie, dysphonie, faiblesse, confusion, sensation de mort imminente avec ou sans symptômes des stades précédents
IV	Hypotension, état de choc, perte de connaissance, incontinence, cyanose avec ou sans symptômes des stades précédents

Annexe 3: Classement de Muller

Graux, C. (2021). *MMEDB308 - Immunopathologie* [notes de cours]. Département de pharmacie, Université de Namur.



Annexe 4: conséquence de la désensibilisation

Tores, M.-J. (2020). *Mechanisms of Drug Desensitization: Not Only Mast Cells*. *Frontiers*. Consulté le 16 avril 2023, à l'adresse <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.590991/full>

PROPHYLACTIC INOCULATION AGAINST HAY FEVER.

By L. NOON, B.C. CANTAB., F.R.C.S. ENG.

(From the Laboratory of the Department for Therapeutic Inoculation, St. Mary's Hospital.)

HAY fever is a form of recurrent catarrh affecting certain individuals during the months of May, June, and July. It is caused by a soluble toxin found in the pollen of grasses. The patients present the idiosyncrasy of being sensitive to this toxin, which is innocuous to normal individuals. The idiosyncrasy may be detected during any season of the year by dropping a little of an extract of grass pollen into the eye of the suspected individual; a reaction, described more fully below, will be obtained in the case of a hay fever patient, but a normal man will show no effect.

Bostock (1819)¹ recognised the seasonal recurrence of hay fever as separating it from other forms of catarrh. Blackley (1873)² advanced much evidence in favour of the pollen theory of its causation, but we owe chiefly to Dunbar (1903)³ the exhaustive scientific proof of this theory. Dunbar showed that not only all the mucous membranes but even the skin of hay fever patients is sensitive to pollen toxin in a way not shown by normal individuals. He also proved that the injection of the pollen toxin gives rise in animals to the production of an antitoxin having a specific power of neutralising this toxin. Further, in hay fever patients, he showed the occurrence of some of the reactions associated with the production of immunity:—namely, a specific precipitation of pollen extracts by the patient's serum, and the phenomenon of complement deviation, during the hay fever season, and persisting for a short time after this. Pollen toxin is, therefore, a body capable of giving rise to the production of antibodies in animals and even in hay fever patients, subjected to its action. It is also undoubted that hay fever patients sometimes become cured of their idiosyncrasy. The most reasonable explanation of this phenomenon would seem to be, that the cured patients have had the good fortune to develop an active immunity against the toxin, to the action of which they have been liable for so long.

Current Opinion in Immunology

Annexe 5 : Article de la revue "The Lancet" de 1911 où les résultats de Noon et Freeman sont publiés

Linhart B.,Valenta, R. (2012). Vaccines for allergy. Current opinion in immunology. ScienceDirect. 24. 354-60. 10.1016/j.coi.2012.03.006.

Consulté le 4 mars 2023, à l'adresse file:///Users/valentinepierard/Downloads/Vaccines_for_allergy.pdf.

ANNEXE A : première demande de remboursement de la spécialité à base d'un extrait allergénique standardisé d'acariens (HDM) de 12-SQ, inscrite au § 11340000 du chapitre IV de l'A.R. du 1er février 2018

I – Identification du bénéficiaire (nom, prénom, N° d'affiliation à l'O.A.):

_____ (nom)

_____ (prénom)

_____ (numéro d'affiliation)

II- Éléments à attester par le médecin-spécialiste en pneumologie:

Je soussigné(e), certifie que le bénéficiaire mentionné ci-dessus, âgé de 18-65 ans, est atteint d'asthme allergique-HDM combinée à une rhinite allergique, et remplit simultanément toutes les conditions fixées sous le point a) du § 11340000 du chapitre IV de l'A.R. du 1^{er} février 2018.

Le bénéficiaire n'a jamais reçu de traitement par une spécialité à base d'un extrait allergénique standardisé d'acariens (HDM) de 12-SQ et répond à toutes les conditions suivantes :

- présente un asthme allergique en combinaison à une rhinite allergique due à une allergie HDM, démontré par un test cutané positif et des IgE ;
- avec exacerbation des symptômes d'asthme plus de 2 fois par semaine et/ou avec réveils nocturnes dus à des symptômes d'asthme ;
- être traité par un médecin spécialiste en pneumologie depuis au moins 6 mois ;
- avoir un VEMS d'au moins 70% ;
- pas d'exacerbation sévère d'asthme au cours des 3 derniers mois ;
- pas de maladie auto-immune active ou mal contrôlée, pas de dysfonctionnement immunitaire, pas d'immunodéficience, pas d'immunosuppression ni de maladie néoplasique maligne active ;
- pas d'inflammation buccale aiguë sévère ni de plaie buccale sévère.

En outre, je m'engage à tenir à disposition du médecin-conseil les éléments de preuve établissant que mon bénéficiaire se trouve dans la situation attestée.

Je sollicite dès lors pour mon bénéficiaire le remboursement de maximum 4 conditionnements de 90 lyophilisats et 1 conditionnement de 30 lyophilisats pour assurer les 12 premiers mois de traitement.

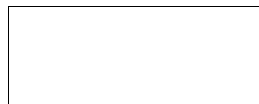
III - Identification du médecin-spécialiste en pneumologie (nom, prénom, adresse, N°INAMI):

_____ (nom)

_____ (prénom)

1 - _____ - _____ - _____ (n° INAMI)

____ / ____ / _____ (date)



(cachet)

.....

(signature du médecin)

Version valable à partir du 01.05.2022

Annexe 7: critères de remboursement de la spécialité Acarizax[®]

Remboursement Acarizax lyophilisat subling. 30 x 12 SQ-HDM (s. d.). CBIP. Consulté le 13 juillet 2023, à l'adresse https://www.cbip.be/inami_pdfs/11340000_FormDem_A_FR.pdf

L'allergie est une pathologie qui ne cesse de voir son incidence augmenter au fil des années. Ce phénomène complexe concerne tant les enfants que les adultes et impacte directement la qualité de vie des patients.

Le contact avec les pneumallergènes étant pratiquement inévitable, il convient de subvenir aux besoins des patients. Les traitements symptomatologiques sur le marché assurent une amélioration de la qualité de vie du patient mais ceux-ci sont à prendre ad vitam aeternam.

La nécessité de développer un traitement curatif a vu le jour il y'a maintenant plus d'un siècle. Il s'agit de la désensibilisation allergique par immunothérapie.

L'objectif de ce travail est de détailler le mécanisme immunologique du seul et unique traitement curatif de la maladie allergique et d'aborder différents aspects de celui-ci.

Dans un premier temps, il s'est avéré nécessaire de décrire le phénomène allergique en lui-même et d'ensuite brièvement, d'aborder les traitements actuels. La deuxième partie s'est focalisée sur le processus complexe de désensibilisation allergique ainsi que sur les généralités le concernant. Pour clôturer, différentes perspectives d'avenir seront évoquées.

Allergy is a disease that has seen its incidence increase over the years. This complex phenomenon affects both children and adults and directly impacts the quality of life of patients.

Contact with inhalant allergens is practically inevitable, and patients need to be supported. Symptomatological treatments on the market ensure an improvement in the quality of life of the patient, but these to take ad vitam aeternam.

The need to develop a curative treatment was born more than a century ago, it is called allergic desensitization by immunotherapy.

The objective of this work is to detail the immunological mechanism of the one and only curative treatment of allergic disease and to address different aspects of it.

First, it is necessary to describe the allergic phenomenon itself and, briefly to address current treatments. The second part focused on the complex process of allergic desensitization as well as the generalities concerning it. To conclude, different perspectives of the future will be briefly evoked.