

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique

Université 8 mai 1945 Guelma

Faculté des sciences de la nature et de la vie et sciences de la terre et de l'univers

Département de sciences de la nature et de la vie



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité : immunobiologie

Option: Immunologie Approfondie

Thème : Etude de l'intérêt Clinique et immunologique de la désensibilisation dans le traitement des allergies: suivie de quelques cas des patients allergiques

Présenté par :

NOUARI Samiha

OURACI Widad

Devant le jury composé de :

Président : Mme. BOUMAAZA Awataf (M.A.A)

Examineur : Mme. BOUSSNANE Hanane (M.A.A)

Encadreurs : Mme. KSOURI DJEBIR soumia (M.A.B)

Juin 2013

Dédicaces

Je suis proche de fermer la porte de ma vie d'étudiante qui se termine à accomplir ce modeste travail je veux le dédier :

Infiniment avec tout amour et respect à mes très chères parents; je prie dieu de leur donner force et santé et une très longue durée de vie et le pouvoir de me retourner leur merveilleux services

A tout les membres de ma famille chaqu'un par son nom : chère frère « Mohamed lamine » et sœurs « Sara, imen », j'espère que man succès vous apportera le bonheur et le plaisir.

Du fond de mon cœur pour ceux qui participent et aident à la réalisation de ce travail

A mes amies chaqu'une par son nom surtout Amina qui va conseille a tout long d'année.

Dédicace particulière :

Étoile qui me la nuit noire éclaire, le parfum des roses a toujours le stylo ne peut pas décrire mon partenaire de vie et le secret de mon bonheur mon meilleur partenaire Faycal.

A la fin je dis louange à ALLAH d'être en vie et en bonne santé et je leur demande par ses plus beaux noms et attributs qu'il met de la lumière dans mon cœur, de m'accorder de sa grâce et de m'ouvrir les portes de sa miséricorde.

WIDAD

Dédicace

Après cinq ans d'étude inoubliable, qui étaient comme étant un coup de foudre dans ma vie, je suis très heureuse de voir le fruit de mes efforts d'étude. Avant tous, je voudrais remercier Dieu de m'avoir donné le courage et qui a guidé nos pas sur le bon chemin pour pouvoir réaliser ce modeste travail.

Je dédie ce mémoire à celle qui m'a donné la vie et qui a veillé sur mon éducation et mon bien-être, ma mère « Yamina »

En premier lieu, à la lumière de mes yeux, à mes plus chers êtres au monde avec toute mon affection, toute ma gratitude, « que Dieu les garde, mes parents »

À mon père « Atli » que je remercierai jamais assez pour son affection, ses conseils et ses encouragements

À mes sœurs « Adila », « Nabila », « Bouchera » et mes frères « Malek » « Salah » pour leur présence à mes côtés et son soutien

À mon binôme « Widad »

À mes petites fleurs « Loujaina » et « Malake » et « Cherouk » et aux petites amies « Kossai » et « Idrisse »

À des personnes de laboratoire d'urgence de Bouchegouf « Guelma »

À toute la famille grande et petite.

À tous ceux qui m'aiment et qui m'aiment

Enfin à des personnes qui me sont très chères : Salema, imane, Denya, Noira, Aouataf, Yamina, Salha, Mona, Sara, Amina, Rima, Layla.

Remerciements

Avant tout nous remercions Dieu qui nous a éclairé notre chemin et donné la force, le courage pour réaliser ce travail.

Tout gratitude à notre promoteur Madame Ksouri Djebir soumia d'avoir accepté d'être l'encadreur de modeste travail, pour les efforts, les conseils, la patience et les heures qu'elle a sacrifié pour nous tenons à la remercier les membres de jury :

Mme BOUMAAZA A, chargée de cours au département de biologie, pour nous avoir honoré de présider le jury.

Mme BOUSSNANE H, chargée de cours au département de biologie, d'avoir accepté d'examiner notre travail.

Nous tenons à passer nos profondes gratitudes à Mme Benjaddou Dalila, présidente de notre filière pour ses efforts et sa sagesse pendant les cinq années.

*Mes remerciements vont à Monsieur le médecin khaldi B.
Ainsi qu'à toutes les personnes qui nous ont aidés de près ou loin à la réalisation de ce travail*

Nous remercions vous également à tout les gens qui nous ont aidés.

*Enfin, nous sincère gratitudes à tout nous collègues et amie de la promotion de
immunologie et autre promotions de biologie
2012-2013*

Liste des abréviations

Liste des abréviations

| chiffre | Titre |
|------------------------|--|
| Ac | Anticorps |
| Ag | Antigène |
| Ca⁺⁺ | Calisyom |
| CPA | Cellule présentatrice de l'antigène |
| DA | Dermatite atopique |
| EAACI | European Academy of Allergology And Clinical Immunology |
| Fc | Fragment Fc |
| FcεRI | Récepteur de haute affinité pour les IgE |
| FcεRII | Récepteur de faible affinité pour les IgE (CD23) |
| HS | Hypersensibilité |
| IC | Indice de Concentration |
| IFN-γ | Interféron-γ |
| Ig | Immunoglobuline |
| IgE | Immunoglobuline E |
| IgG | Immunoglobuline G |
| IL | Interleukine |

| | |
|--------------------------------|--|
| IR | Indice de Réactivité |
| ITAM | Immunoreceptor- based tyronise activation motif |
| ITO | Immunothérapie par voir orale |
| ITS | Immunothérapie spécifique |
| ITSC | Immunothérapie spécifique sous-cutanée |
| ITSL | Immunothérapie spécifique sublinguale |
| Kd | Kilo Dalton |
| ng/ml | Nano gramme / milliliter |
| PG | prostaglandine |
| PTK | Tyrosines kinases |
| RAST | Radio Allegro Sorbent Test |
| RIST | Radio immune sobrent test |
| T CD4 | Lymphocytes T porteur du marqueur membranaire CD4 (T auxiliaire) |
| Th1 /Th2 | Lymphocyte T auxiliaire de type 1 ou 2, produisant des cytokines de type (IL-2, TNF, IFN- γ) ou de type2 (IL-4, IL-6, IL-10) |
| TNF-α | Tumor Necrosis Factor |

| | |
|-------------------|------------------------------------|
| TPO | Test de Provocation par voie Orale |
| Tr | Lymphocytes T régulatrices |
| 1 u g / ml | Microgramme/ millilitre |
| XXème | Vingtième |
| % | Pourcentage |

Liste des figures

Liste des figures

| Numéro | Titre | page |
|---------------|--|-------------|
| 01 | Les différents types d'allergènes | 05 |
| 02 | Structure de l'IgE humaine | 07 |
| 03 | Activation des mastocytes et des basophiles | 08 |
| 04 | Représentation schématique du FcεRI | 09 |
| 05 | Représentations schématiques des FcεRII | 10 |
| 06 | Les protagonistes de la réponse immunitaire | 12 |
| 07 | Mécanismes qui peuvent déclencher la dégranulation des mastocytes | 13 |
| 08 | Des événements moléculaires de l'activation et de la dégranulation des mastocytes | 14 |
| 09 | Effet de l'IL-4 et l'IFN-γ sur le taux d'IgE in vivo | 17 |
| 10 | Variations des taux d'IgG et d'IgE au cours du traitement de l'allergie par la désensibilisation | 20 |
| 11 | Schémas résume l'effet bloquant des IgG produits lors de la désensibilisation | 21 |
| 12 | Mécanisme immunologique de l'immunothérapie spécifique d'allergène | 22 |
| 13 | Désensibilisation par voie sous-cutané | 25 |
| 14 | Désensibilisation par voie sublinguale | 26 |
| 15 | Les petites déjections d'acariens de la poussière de maison, en réalité | 26 |

| | | |
|----|--|----|
| | inoffensifs, sont truffées d'allergènes | |
| 16 | Les pollens de graminées d'arbust le plus souvent allergisants | 26 |
| 17 | Matériels nécessaire pour le test cutané | 30 |
| 18 | Matériels nécessaire pour la désensibilisation par la voie sublinguale | 31 |
| 19 | Matériels nécessaire pour la désensibilisation par la voie sous-cutanée | 32 |
| 20 | Résultat positif pour le prick test | 35 |
| 21 | Phase d'initiation du protocole d'immunothérapie sublinguale par Staloral® | 37 |
| 22 | Injection sous cutanée de l'Alustal® | 38 |
| 23 | Phase d'initiation du protocole d'immunothérapie injectable par Alustal® | 40 |
| 24 | Distribution des sujets allergiques étudiés selon le sexe | 44 |
| 25 | Répartition des sujets allergiques étudiés selon l'âge | 45 |
| 26 | Variation du nombre des sujets allergiques selon le type d'allergène | 46 |
| 27 | Répartition des sujets allergiques selon le type de la réaction allergique | 47 |
| 28 | La fréquence de la désensibilisation dans la population allergique | 48 |
| 29 | Fréquence d'apparition des effets secondaires au cours de la désensibilisation | 48 |

| | | |
|----|--|----|
| 30 | Variation l'efficacité des sujets allergiques traités par la désensibilisation | 49 |
|----|--|----|

Liste des tableaux

Liste des tableaux

| Numéro | Titre | Page |
|---------------|---|-------------|
| 01 | Indications de la désensibilisation d'après la proposition de l'EAACI de 2003 | 23 |
| 02 | Les concentrations disponibles de Staloral® | 30 |
| 03 | Concentrations disponible de l'Alustal® | 31 |
| 04 | effets modulateurs des médicaments sur les tests cutanés | 33 |
| 05 | Interprétation des résultats des tests cutanés | 35 |
| 06 | Conduite à tenir en cas d'interruption de protocole de désensibilisation | 41 |
| 07 | Conduite à tenir en cas d'apparition de réactions secondaires suite à une désensibilisation | 42 |
| 08 | Présentation du cas clinique N°1 | 52 |
| 09 | Présentation du cas clinique N°2 | 53 |
| 10 | Présentation du cas clinique N°3 | 54 |
| 11 | Présentation du cas clinique N°4 | 55 |
| 12 | Présentation du cas clinique N°5 | 56 |

Sommaire

| | |
|-----------------------------|-----|
| Remerciement..... | i |
| Liste des abréviations..... | ii |
| Liste des figures..... | v |
| Liste des tableaux..... | vii |
| Introduction..... | |

Partie théorique

Chapitre I : La réaction hypersensibilité type I

| | |
|---|---|
| 1. Historique..... | 2 |
| 2. Les différents types d'allergie..... | 2 |
| 2.1. Les allergies alimentaires | 2 |
| 2.2. Les allergies respiratoires..... | 3 |
| 2.3. Les allergies cutanées | 3 |
| 2.4. Les allergies aux médicaments..... | 3 |
| 3. Les facteurs de risques pour les maladies allergiques..... | 3 |
| 3.1. Atopie..... | 3 |
| 3.2. Age..... | 4 |
| 3.3. Sexe | 4 |
| 3.4. Tabagisme..... | 4 |
| 3.5. Exposition à des taux élevés d'antigène | 4 |
| 4. Les acteurs de la réaction d'hypersensibilité type I | 4 |

| | |
|---|----|
| 4.1. Les allergène..... | 4 |
| 4.1.1. Pneumallergènes..... | 6 |
| 4.1.2. Trophallergènes..... | 6 |
| 4.1.3. D'autres allergènes..... | 6 |
| 4.2. Anticorps IgE | 6 |
| 4.3. Mastocyte et basophile | 7 |
| 4.3.1 Récepteur de la fraction Fc fixant d'IgE..... | 8 |
| a. Le récepteur de haute affinité pour les IgE (FcεRI) | 8 |
| b. Le récepteur de faible affinité pour les IgE (FcεRII ou CD23)..... | 9 |
| 4.4. Médiateur de réaction de type I | 10 |
| 4.4.1. L'histamine | 10 |
| 4.4.2. Leucotriènes et prostaglandines | 10 |
| 4.4.3. Cytokine | 11 |
| 5. Mécanisme de la dégranulation médiée par IgE | 12 |
| 6. conséquences des réactions de type I..... | 14 |
| 6.1. Le choc anaphylactique | 14 |
| 6.2. Asthme..... | 15 |
| 6.3. Rhinite allergie..... | 15 |
| 6.4. Dermatite atopique | 15 |
| 7. Régulation de la réponse de type I..... | 16 |
| 8. diagnostique de l'allergie..... | 17 |

9. Traitement des allergies.....18

Chapitre II : l'immunothérapie spécifique

1. Définition de la désensibilisation19

2. Principe de la désensibilisation.....19

3. Mécanisme immunologique de la désensibilisation.....19

3.1. Action sur la réponse humorale.....20

3.2. Action sur la population des lymphocytes T.....21

3.2.1. Repolarisation vers la voie Th1.....21

3.2.2. Induction de cellules T régulatrices.....21

3.3. Action sur les mastocytes et les basophiles.....22

4. Indications de la désensibilisation.....23

5. Les contre-indications de l'ITS.....24

6. les voies d'administration24

6.1. Administration par La voie orale.....25

6.2. Administration par La voie sous cutanée25

6.3. Administration par voie sublinguale.....25

7. Les allergènes disponibles26

8. Durée de la désensibilisation27

9. Les effets secondaires de la désensibilisation.....27

10. L'immunothérapie spécifique chez l'enfant.....27

11. L'immunothérapie spécifique chez la femme enceinte.....28

Partie expérimentale

| | |
|--|----|
| 1. Matériel et méthodes | 29 |
| 1.1. Objectifs | 29 |
| 1.2. Lieu d'étude..... | 29 |
| 1.3. Période d'étude..... | 29 |
| 1.4. Matériels..... | 29 |
| 1.4.1. Matériels Biologiques..... | 29 |
| 1.4.2. Matériel nécessaire pour le diagnostic allergologique (Prick-test) | 29 |
| 1.4.3. Matériels nécessaire pour la désensibilisation sublinguale..... | 30 |
| 1.4.4. Matériels nécessaire pour la désensibilisation sous-cutanée..... | 31 |
| 1.5. Méthodes | 32 |
| 1.5.1. Interrogatoires..... | 32 |
| 1.5.2. Suivi et observation clinique de quelques cas allergiques..... | 33 |
| 1.5.2.1. Méthode de détection d'allergène : (Les tests cutanés allergologiques)..... | 33 |
| 1.5.2.2. Méthode de l'immunothérapie spécifique de l'allergène..... | 35 |
| 2. Résultats et Discussion | 44 |
| 2.1. Analyse de résultats de l'interrogatoire des patients | 44 |
| 2.1.1. Prévalence des allergies selon le sexe..... | 44 |
| 2.1.2. Prévalence des allergies selon l'âge..... | 44 |
| 2.1.3. Répartition selon le type d'allergène en cause..... | 45 |
| 2.1.4. Prévalence de différents types des réactions allergiques..... | 46 |

| | |
|---|-----------|
| 2.1.5. La prévalence de la désensibilisation dans la population allergique..... | 47 |
| 2.1.6. Fréquence des effets secondaires de la désensibilisation..... | 48 |
| 2.1.7. Taux d'efficacité de la désensibilisation..... | 49 |
| 2.2. Analyse de résultats de l'interrogatoire de médecin | 50 |
| 2.3. Analyse de résultats de suivie des cas clinique..... | 51 |
| 3. Conclusion..... | 57 |

Résumé

Références bibliographique

Annexes

Introduction

INTRODUCTION

Le système immunitaire est l'ensemble des mécanismes de défense qui permettent à l'organisme de lutter contre les agressions extérieures. Ce système assure également l'élimination de cellules anormales potentiellement cancéreuses. La défense immunitaire repose sur des barrières physiques telles que la peau, ainsi que sur des mécanismes comme la fièvre, inflammation et l'action de cellules et de protéine spécialisées (lymphocyte, anticorps). Le système immunitaire peut être sujet à des dérèglements responsables d'allergie, d'immunodéficience ou de maladie auto-immune. Divers traitement médicamenteux et chirurgicaux permettent de renforcer ce système ou de contrôler ses dérèglements : vaccins, immunosuppresseurs, greffe de moelle osseuse (**Anonyme, 2010**).

Les hypersensibilités de type I (ou allergies) sont actuellement des pathologies en pleine expansion, en faisant un problème majeur de santé publique (**Bonvalet, 2011**). Ces réactions excessives du système immunitaire à des antigènes inoffensifs de l'environnement appelés allergènes, sont responsables de réactions cutanéomuqueuses (urticaire, eczéma, stomatites,...), de rhinites, de conjonctivites, d'asthme, d'œdèmes de Quincke et de chocs anaphylactique.

Les antihistaminiques et des différents corticoïdes étaient les seules approches dans les cas d'allergie, tous ces traitements sont symptomatiques et n'offrent aux patients qu'un soulagement momentané des signes de la maladie. Le seul traitement curatif reconnu comme traitement efficace et durable est la "désensibilisation", cette technique offre d'excellents résultats sur le long terme car, comme son nom l'indique, elle désensibilise l'organisme vis à vis de l'allergène.

Après un rappel bibliographique consacré à l'explication de la réaction d'hyper-sensibilité de type I, puis de mécanisme de leur traitement à l'aide de l'immunothérapie spécifique (désensibilisation). Notre travail consiste d'abord à définir l'influence de quelques facteurs sur la prévalence des allergies, on assiste à présenter la pratique clinique de la désensibilisation et finalement, à étudier l'intérêt clinique de ce mode de traitement en termes d'efficacité a travers un suivie de quelques cas des patients allergiques sous traitement par cette méthode.

Partie théorique

Chapitre I :
La réaction
D'hypersensibilité type I

1. Historique :

Les allergies sont des réactions immunitaires anormalement vigoureuses au cours des quelles, le système immunitaire cause des lésions tissulaires en combattant ce qu'il perçoit comme une « menace », mais qui ne représenterait par ailleurs aucun danger pour l'organisme (**Marieb, 2003**). Les réactions allergiques surviennent lorsqu'un individu qui a produit des anticorps de type IgE contre un antigène inoffensif, un allergène, entre à nouveau en contact avec ce même allergène. Dans les tissus exposés, l'allergène active des mastocytes recouvertes d'IgE et déclenche ainsi des réactions caractéristiques de l'allergie (**Janeway et al., 2003**).

Les réactions adverses dues aux aliments sont des phénomènes connus depuis plusieurs siècles. Hippocrate a reconnu, dès le V^{ème} siècle avant Jésus-Christ, que le lait de vache pouvait causer des troubles digestifs et de l'urticaire. Au II^{ème} siècle après Jésus-Christ, Galen décrit un enfant qui développe des symptômes typiques d'une réaction allergique suite à l'ingestion de lait de chèvre. Cependant, il faudra attendre le XX^{ème} siècle pour définir les bases de l'allergie. En 1906, Von Pirquet introduit la notion « d'allergie », qui désigne une altération de la réactivité immunitaire de l'hôte face à une substance étrangère qui provoque divers effets nocifs lorsque l'hôte se trouve à nouveau en contact avec cette substance. Le terme « allergie » vient du grec *allos* (autre) et *ergon* (action). En 1921, Prausnitz et Küstner ont mis en évidence la présence d'un facteur présent dans le sérum d'un patient allergique, baptisé « réagine », capable d'entraîner une réaction cutanée immédiate. Ce n'est qu'à la fin des années soixante qu'Ishizaka et ses collaborateurs aux Etats-Unis et Johansson et Bennich en Suède démontrent que les réagines appartiennent à une cinquième classe d'immunoglobuline : les immunoglobulines de type E (IgE) (**Mondoulet, 2005**).

2. Les différents types d'allergie :

2.1. Les allergies alimentaires :

L'allergie alimentaire vraie correspond à une réaction immunologique spécifique (antigène/anticorps) à l'encontre d'une protéine déterminée, notamment d'origine alimentaire (**Roger, Wolter., 1994**). Les quatre types d'allergie peuvent être impliqués dans les allergies alimentaires dont 90% sont de types I. Les réactions de type IV sont impliquées dans les formes entéropathiques d'allergie aux protéines de lait de vache non IgE dépendante et jouent un rôle

Les allergies sont des réactions immunitaires anormalement vigoureuses au cours desquelles, le système immunitaire cause des lésions tissulaires en combattant ce qu'il perçoit comme une « menace », mais qui ne représenterait par ailleurs aucun danger pour l'organisme (**Marieb, 2003**). Les réactions allergiques surviennent lorsqu'un individu qui a produit des anticorps de type IgE contre un antigène inoffensif, un allergène, entre à nouveau en contact avec ce même allergène. Dans les tissus exposés, l'allergène active des mastocytes recouverts d'IgE et déclenche ainsi des réactions caractéristiques de l'allergie (**Janeway et al., 2003**).

Les réactions adverses dues aux aliments sont des phénomènes connus depuis plusieurs siècles. Hippocrate a reconnu, dès le Vème siècle avant Jésus-Christ, que le lait de vache pouvait causer des troubles digestifs et de l'urticaire. Au IIème siècle après Jésus-Christ, Galien décrit un enfant qui développe des symptômes typiques d'une réaction allergique suite à l'ingestion de lait de chèvre. Cependant, il faudra attendre le XXème siècle pour définir les bases de l'allergie. En 1906, Von Pirquet introduit la notion « d'allergie », qui désigne une altération de la réactivité immunitaire de l'hôte face à une substance étrangère qui provoque divers effets nocifs lorsque l'hôte se trouve à nouveau en contact avec cette substance. Le terme « allergie » vient du grec *allos* (autre) et *ergon* (action). En 1921, Prausnitz et Küstner ont mis en évidence la présence d'un facteur présent dans le sérum d'un patient allergique, baptisé « réagine », capable d'entraîner une réaction cutanée immédiate. Ce n'est qu'à la fin des années soixante qu'Ishizaka et ses collaborateurs aux Etats-Unis et Johansson et Bennich en Suède démontrent que les réagines appartiennent à une cinquième classe d'immunoglobuline : les immunoglobulines de type E (IgE) (**Mondoulet, 2005**).

2. Les différents types d'allergie :

2.1. Les allergies alimentaires :

L'allergie alimentaire vraie correspond à une réaction immunologique spécifique (antigène/anticorps) à l'encontre d'une protéine déterminée, notamment d'origine alimentaire (**Roger, Wolter., 1994**). Les quatre types d'allergie peuvent être impliqués dans les allergies alimentaires dont 90% sont de types I. Les réactions de type IV sont impliquées dans les formes entéropathiques d'allergie aux protéines de lait de vache non IgE dépendante et jouent un rôle

dans la dermatite atopique du nourrisson. Les réactions de types III peuvent ainsi théoriquement intervenir vis-à-vis des aliments (**Mahroug, 2010**).

2.2. Les allergies respiratoires :

La rhinite allergique est un type d'allergie particulier, lorsque l'allergène entre en contact avec la muqueuse nasale [1]. Ce contact va entraîner une inflammation et un excès de mucus.

Ce genre des allergies, peuvent être déclenché suite à un contact avec un composant qui peut être du pollen, des acariens, de la poussière, des poils de chat, etc [2].

2.3. Les allergies cutanées :

On parle d'allergie cutanée pour définir les manifestations cutanées d'origine allergique qui sont liées à l'application sur le tégument d'un allergène. Deux pathologies entrent dans ce cadre : les eczémas de contact et les rares urticaires de contact (**Dutau, 2002**). Elle correspond très fréquemment à un eczéma de contact. Elle se caractérise par une réaction cutanée qui s'étend sur une zone plus large que la zone de contact initiale (**Laverdet et Martin, 2008**).

2.4. Les allergies aux médicaments :

L'allergie la plus fréquente concerne quelques antibiotiques et notamment la pénicilline qui peut provoquer une réaction allergique quelque soit le mode d'administration. D'autres médicaments dont la liste et non exhaustive peuvent provoquer une réaction allergique modérée, voire grave (**Djahmi et al., 2010**).

3. Les facteurs de risques pour les maladies allergiques :

3.1. L'atopie :

Les maladies de types allergiques sont souvent familiales. Le terme atopie désigne une tendance héritée à l'hyperproduction d'anticorps de type IgE contre des allergènes communs de l'environnement (**Chapel et al., 2004**). Les individus atopiques possèdent des taux d'IgE circulantes et un nombre d'éosinophiles supérieures à ceux des individus normaux. Cet état d'atopie semble être lié à la présence de plusieurs locus génétique (**Janeway et al., 2003**). Des gènes situés sur le chromosome 5 (le groupe dit du gène de l'IL-4) sont impliqués dans la

régulation de la production d'IgE, ainsi que des gènes situés sur le bras long du chromosome 11 contrôlent le phénotype atopique (**Chapel et al., 2004**).

3.2. L'âge :

La fréquence des manifestations allergiques et la nature des organes ciblés varient avec l'âge. L'apparition de sensibilisations allergéniques dans l'enfance sont prédictives de la survenue d'autres manifestations cliniques plus tard dans la vie, d'où la nécessité de considérer les pathologies allergiques, du moins celles qui sont en relation avec une augmentation de la production d'anticorps IgE contre les allergènes environnementaux comme un ensemble de manifestations diverses liées à un même terrain immunologiquement défini (**Bourdin et al., 2006**).

3.3. Le sexe :

Il semble que les garçons montrent un risque d'atopie plus élevé envers les acariens, le pollen de graminées, l'allergène de l'épithélium du chat, ainsi que pour le développement de l'asthme (**De swert, 1999**).

3.4. Le tabagisme :

Est un facteur aggravant le phénomène allergique. Ils agissent comme des adjuvants de la réponse allergique. Le tabagisme passif quant à lui augmente la prévalence d'une respiration asthmatique chez l'enfant et conduit à une augmentation des concentrations d'IgE totales chez l'adulte (**Halken et al., 1992**).

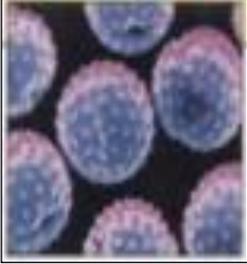
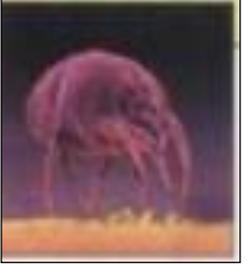
3.5. L'exposition à des taux élevés d'antigène :

Les enfants exposés très tôt aux allergènes comme c'est le cas pour le lait de vache mais aussi pour la moutarde contenue dans les petites pots et les plats préparés pour les nourrissons et utilisés avant 3 ans ainsi que le poisson et les fruits de mer dans certaines contrées, présentent plus de risques de développer des allergies alimentaires et de l'asthme (**Hasnaoui et al., 2011**).

4. Les acteurs de la réaction d'hypersensibilité type I :

4.1. Les allergènes :

Les allergènes sont des substances biologiques ou chimiques, ceux sont des antigènes particuliers susceptible de déclencher des réactions d'hypersensibilité et sont souvent communs dans l'environnement humains et comprennent plusieurs déterminants allergéniques. Quand deux allergènes possèdent des déterminants allergéniques communs, ils génèrent des réactions croisées (**Berkane, 2010**). Les allergènes sont classés selon la voie de leur administration dans le corps (figure 1).

| | |
|---|--|
| <p>Particules inhalées</p> <p>Pollen des plantes</p> <p>Squames des téguments d'animaux</p> <p>Spores des moisissures</p> <p>Excréments d'animaux microscopiques (ex. acariens de poussières de maison).</p> | <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>Pollen maison</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Acariens de poussière de maison</p> </div> </div> |
| <p>Produits injectés</p> <p>Venin d'insecte</p> <p>Vaccin</p> <p>Médicaments</p> <p>Protéines à usages thérapeutiques</p> | <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>Guepe</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Médicaments</p> </div> </div> |

| | |
|---|--|
| <p>Produits ingérés</p> <p>Aliments</p> <p>Médicaments administrés oralement</p> |   <p>Cacahouettes</p> <p>Fruits de mer</p> |
| <p>Objets ou produits touchés</p> <p>Feuilles végétales</p> <p>Produits végétaux industriels</p> <p>Produits chimiques de synthèse</p> <p>Métaux</p> |   <p>Sumac végétaux</p> <p>Pièce de nickel</p> |

Figure. 1: Les différents types d'allergènes (Parham, 2003)

4.1.1. Les pneumallergènes :

Ces particules sont inhalées en petites quantités dans l'air ambiant comme les acariens, les pollens, les moisissures, les poils ou les plumes d'animaux (Bernard, 2002).

4.1.2. Les trophallergènes :

Sont les allergènes contenus dans les aliments et les boissons, qui sont capable de déclencher une réaction immunitaire (Thérond, 1981).

4.1.3. D'autres allergènes :

Atteignent l'homme par des voies très variées, la voie sanguine par exemple, on les trouve dans des médicaments et des venins d'insectes. L'existence d'allergies à certaines substances bactériennes est d'objet d'une controverse dans la communauté scientifique (**Wainsten, 2009**).

4.2. Les anticorps IgE :

L'IgE est la dernière des Ig humaines à avoir été identifiée (**Rabhi, 1991**), elle se trouve en concentration la plus faible dans le sérum (1 ug / ml), elle représente moins de 1 % des immunoglobulines totales. La structure générale des IgE est analogue à celle pour les quatre classes d'immunoglobulines. Il s'agit de glycoprotéines composées de 4 chaînes, dont deux chaînes lourdes (type ϵ) et deux chaînes légères réunies par des ponts disulfures, de masse relative 188 kd, comportant une proportion importante (12%) de résidus glucidiques. Les chaînes lourdes sont composées de quatre domaines constants ($C\epsilon$), le domaine $C\epsilon 3$ permettant la liaison des IgE sur leur récepteur (**Mondoulet, 2005**). Sa durée de demi-vie est de 2,2 à 2,5 jours, celle des IgE fixées aux récepteurs des mastocytes et basophiles à 13 jours (figure 2) (**Rabhi, 1991**).

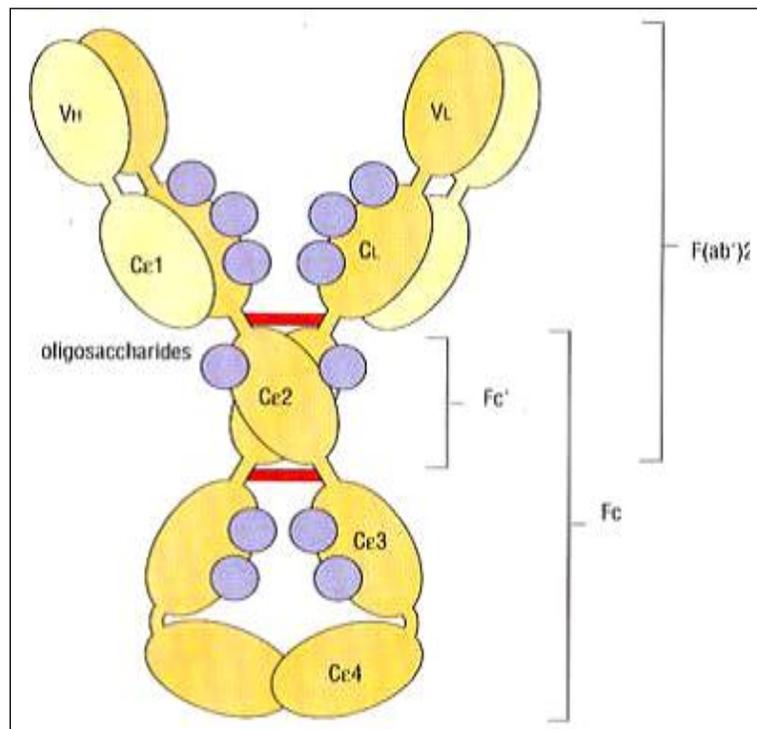


Figure. 2: Structure d'IgE humaine (Mondoulet, 2005)

4.3. Les mastocytes et les basophiles :

Sont issus de la lignée granulocytaire de l'hématopoïèse (Male, 2005). Les basophiles comme les mastocytes sont des cellules non phagocytaires, qui fonctionnent en libérant des substances actives de leurs granules. Ils expriment les récepteurs FcεRI de forte affinité permettant la fixation des IgE par leur fragment Fc. La fixation d'un allergène sur les IgE liées à ces récepteurs provoque la libération du contenu des granules cytoplasmiques riches en substances pharmacologiquement actives (figure3) (Bonvale, 2011).

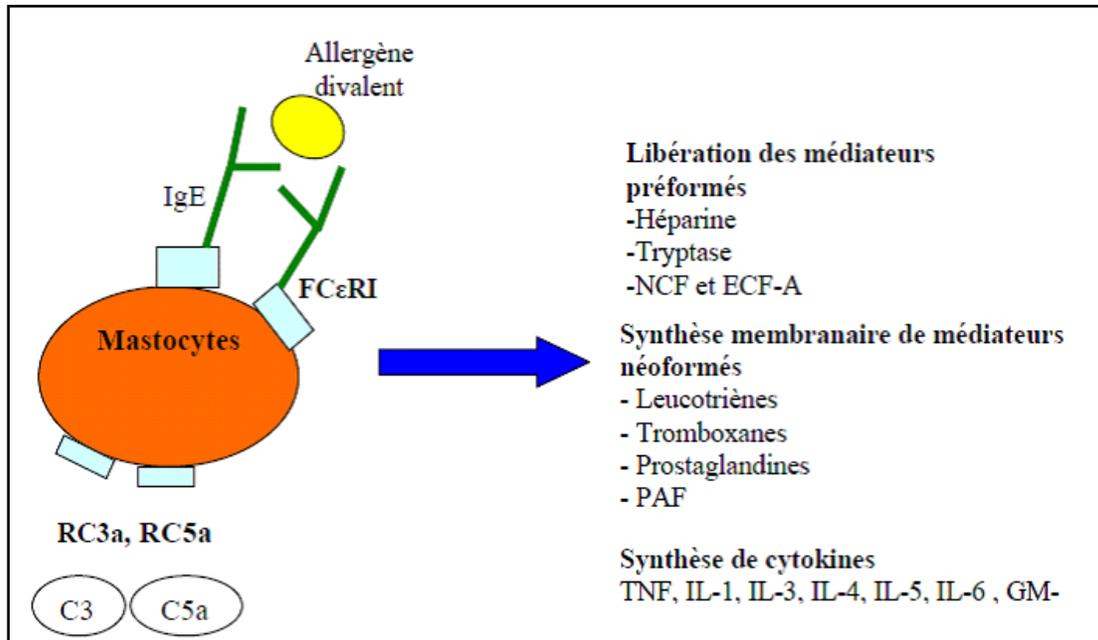


Figure. 3: Activation des mastocytes et des basophiles (Lifrani, 2006)

4.3.1. Récepteur de la fraction Fc fixant d'IgE :

Les récepteurs aux IgE sont présents sur les cellules effectrices telles que les mastocytes et les basophiles. On distingue deux types de récepteurs d'IgE (Male, 2005).

a. Le récepteur de haute affinité pour les IgE (FcεRI) :

Le FcεRI est abondamment exprimé à la surface des mastocytes et des basophiles. (Blanc, 2008). Ces récepteurs sont des complexes membranaires tétramériques composés d'une chaîne α (site de fixation des IgE), d'une chaîne β et d'un dimère de chaînes γ (voir la figure 4). Chez la souris le FcεRI n'est exprimé qu'à la surface des mastocytes et des basophiles, alors que chez l'homme il existe aussi une forme trimérique ($\alpha\gamma_2$ sans chaîne β) qui est exprimée par les cellules présentatrices de l'antigène (monocyte/macrophage, cellules dendritiques) ainsi que par les éosinophiles et les plaquettes. Selon certaines études, la chaîne β , aurait un rôle amplificateur de l'expression et de la capacité de signalisation du FcεRI (Morin, 2012).

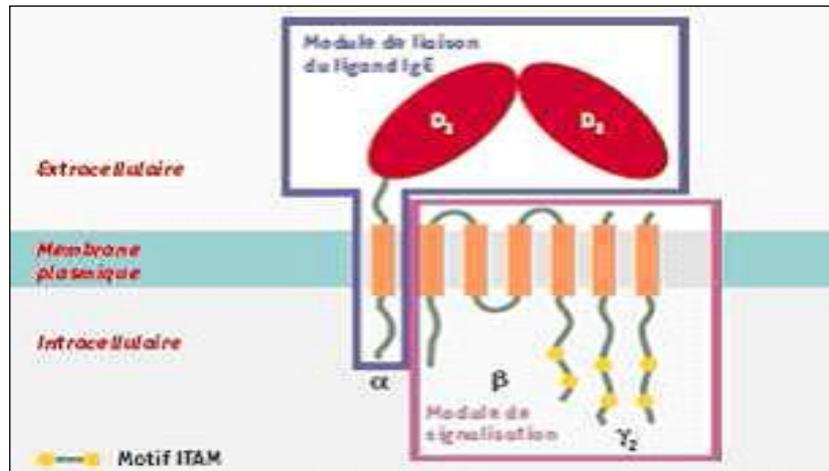


Figure. 4: Représentation schématique du FcεRI (Blanc, 2008)

b. Le récepteur de faible affinité pour les IgE (FcεRII ou CD23) :

Le CD23 est le second récepteur capable de lier des IgE avec toutefois une affinité plus faible que celle du FcεRI. C'est un homotrimerè membranaire qui existe sous deux formes: CD23a et CD23b. La forme CD23a est constitutivement exprimée par les lymphocytes B. L'autre forme, est induite par l'IL-4 sur les cellules T, les cellules de Langerhans, les monocytes, les macrophages et les éosinophiles. Le CD23 a une forte affinité pour le complexe immunitaire IgE-antigène, mais une très faible affinité lorsque l'IgE n'est pas liée à son antigène. Il joue un rôle dans la production des IgE en participant à la présentation des antigènes et à la stimulation des lymphocytes T. Il joue également un rôle dans la génération de médiateurs de l'inflammation, notamment par les éosinophiles (voir la figure 5) (Blanc, 2008).

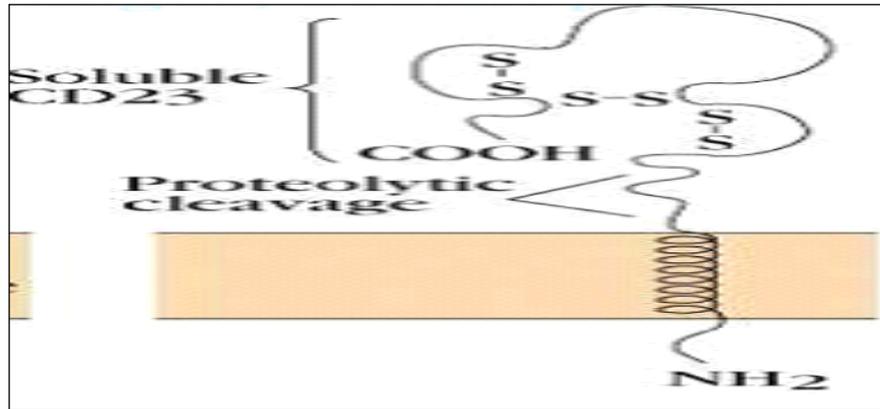


Figure. 5: Représentations schématiques du FcεRII (CD23) (Kindt et al., 2008)

4.4. Les médiateurs chimiques de la réaction d'hypersensibilité de type I :

Les médiateurs sont des substances chimiques libérées par les cellules et qui participent aux réactions allergiques (Franziska, 1991).

4.4.1. L'histamine :

Elle peut se définir comme l'un des principaux médiateurs impliqués dans la physiopathologie de l'allergie. L'histamine est alors stockée dans sa quasi-totalité dans les mastocytes et leucocytes. Elle sera libérée dans l'organisme lors d'une réaction allergique, l'histamine diffuse très rapidement dans les tissus environnants et elle est à l'origine des troubles survenant classiquement dans la phase immédiate de la réaction allergique. Lors de sa diffusion, elle se fixe sur des récepteurs spécifiques, et la dépolarisation membranaire qui suit l'activation du complexe histamine-récepteur permet la transmission de l'information. Ses récepteurs sont des glycoprotéines présentes dans les membranes cellulaires de différents organes (Lifrani, 2006).

4.4.2. Leucotriènes et prostaglandines :

Il s'agit des dérivées de l'acide arachidonique par voie de la cyclooxygénase, elles sont surtout synthétisées par les mastocytes pulmonaires. Les leucotriènes et les prostaglandines (PG) provoquent aussi, comme l'histamine, une broncho-constriction, une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire, mais leur début de sécrétion est retardé de quelques heures, et leurs effets sont plus durables (Jean, 2012).

4.4.3. Cytokines :

Les cytokines, produites par les leucocytes et dans certains cas par d'autres types cellulaires, sont des éléments très importants dans le contrôle de la réponse immune. Elles modulent la différenciation et la multiplication des cellules souches hématopoïétiques ainsi que l'activation des lymphocytes et des phagocytes (figure 06) (**Gérald, 2011**). Elle contrôle la balance entre les réponses humorales et cellulaires.

Un grand nombre de protéines allergéniques sont éliminées du corps sans induire de réaction immunologique. Un certain pourcentage d'entre elles sont capturées localement par les cellules dendritiques immatures. Chez les sujets n'ayant pas de terrain allergique ces protéines allergéniques induisent un état de tolérance, alors que chez les sujets prédisposés aux réactions allergiques IgE dépendantes la présentation des protéines allergéniques va entraîner une différenciation des cellules lymphocytaires T vers des cellules Th2. Les cellules Th2 sont productrices de cytokines spécifiques incluant l'IL4, l'IL5, l'IL9 et l'IL13. Ces cytokines Th2 ont de multiples effets sur les cellules impliquées dans la réaction allergique : mastocytes, basophiles, éosinophiles. L'IL4 favorise la production par l'intermédiaire des cellules B d'IgE et d'IgG4, inhibe le développement des cellules T à polarité Th1, mais favorise celui des cellules T à polarité Th2. L'IL5 induit la différenciation des éosinophiles et leur développement. L'IL13 favorise également la production d'IgE et d'IgG4. L'IL9 favorise le développement et la croissance des mastocytes, basophiles et éosinophiles (**Pauli, 2010**). Les concentrations élevées du TNF- α sécrété par les mastocytes pourraient contribuer au choc de l'anaphylaxie systémique (**Kindt et al., 2008**).

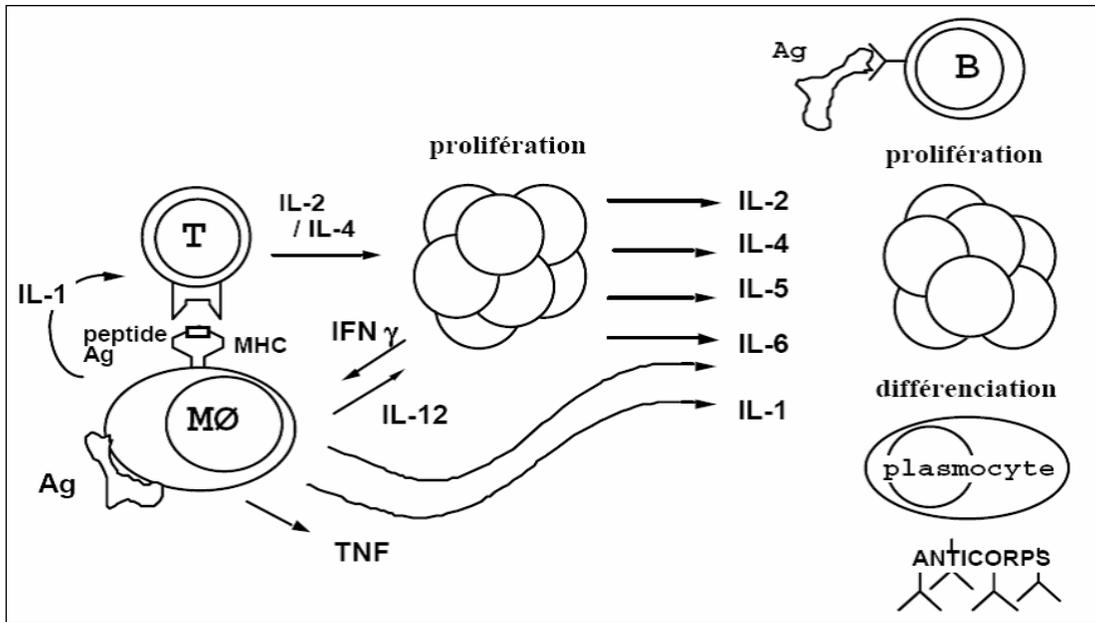


Figure. 6: Les protagonistes de la réponse immunitaire (Lifrani, 2006)

5. Mécanisme de la dégranulation des cellules effectrices médiée par l'IgE :

La dégranulation médiée par IgE commence lorsqu'un allergène établit des liaisons entre les IgE fixées aux récepteurs du Fc de la surface d'un mastocyte ou d'un basophile. Par elle-même, la liaison de IgE au FcεRI n'a apparemment pas d'effet sur la cellule cible, ce n'est que lorsque l'allergène établit des liaisons croisées au sein du complexe IgE récepteur que la dégranulation a lieu. L'importance de la liaison croisée est indiquée par l'incapacité des allergènes monovalents, qui ne peuvent pas établir de liaison croisée entre les IgE fixées, à déclencher la dégranulation. Des études expérimentales avec des complexes IgE-allergène préformés, dans lesquels le rapport des IgE à l'allergène était soigneusement contrôlé, ont révélé que seuls les complexes avec un excès d'antigène ne peuvent pas induire la dégranulation parce que la liaison croisée des récepteurs nécessaire ne se fait pas.

D'autre expérimentation ont révélé que c'est, en fait, la liaison croisée d'au moins deux molécules de FcεRI, avec ou sans IgE liée, qui est essentielle pour la dégranulation. Bien que la liaison croisée soit normalement effectuée par l'interaction d'IgE fixée avec un allergène bivalent ou multivalent, elle peut aussi être effectuée par toute une série de moyens expérimentaux qui contournent le besoin d'allergène et dans certains cas d'IgE (figure 07) (Kindt et al., 2008).

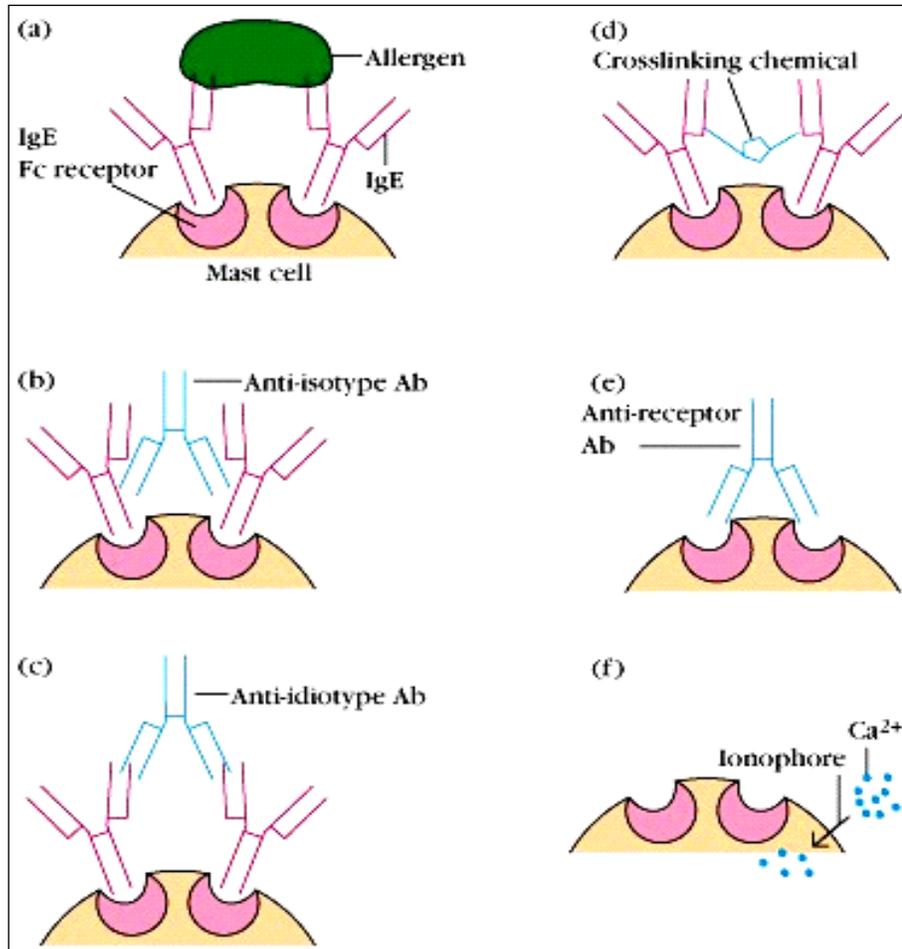


Figure. 7: Mécanismes qui peuvent déclencher la dégranulation des mastocytes (Kindt et al., 2008)

Les domaines cytoplasmiques des chaînes β et γ du Fc ϵ RI sont associés à des tyrosines kinases (PTK). La liaison croisée de récepteur Fc ϵ RI active les PTK associées, ce dont il résulte la phosphorylation des tyrosines au sein des ITAM de la sous unité γ , ainsi que la phosphorylation induisent la production de nombreux seconds messagers qui médient le processus de dégranulation. Dans les 15 secondes qui suivent la liaison croisée des Fc ϵ RI, on observe la méthylation de diverse phosphorylation membranaire, ce dont il résulte une augmentation de la fluidité membranaire et la formation de canaux Ca^{++} . Une augmentation du Ca^{++} atteint son maximum dans les deux minutes qui suivent la liaison croisée des Fc ϵ RI. Cette augmentation est due à la fois à la capture du Ca^{++} extracellulaire et à libération du Ca^{++} des réservoirs intracellulaires du réticulum endoplasmique. L'augmentation de Ca^{++} conduit alors à la formation d'acide arachidonique qui se convertie en deux classe de puissants médiateurs : les

prostaglandines et les leucotriènes. L'augmentation de Ca^{++} provoque aussi l'assemblage des microtubules et la contraction des microfilament qui sont tout les deux nécessaires au déplacement des granules vers la membrane plasmique (figure 08). L'importance de l'augmentation du Ca^{++} dans la dégranulation des mastocytes est mise en lumière par l'utilisation de médicaments tels que le cromoglycate de sodium, qui bloque cet influx, dans le traitement des allergies (**Kindt et al., 2008**).

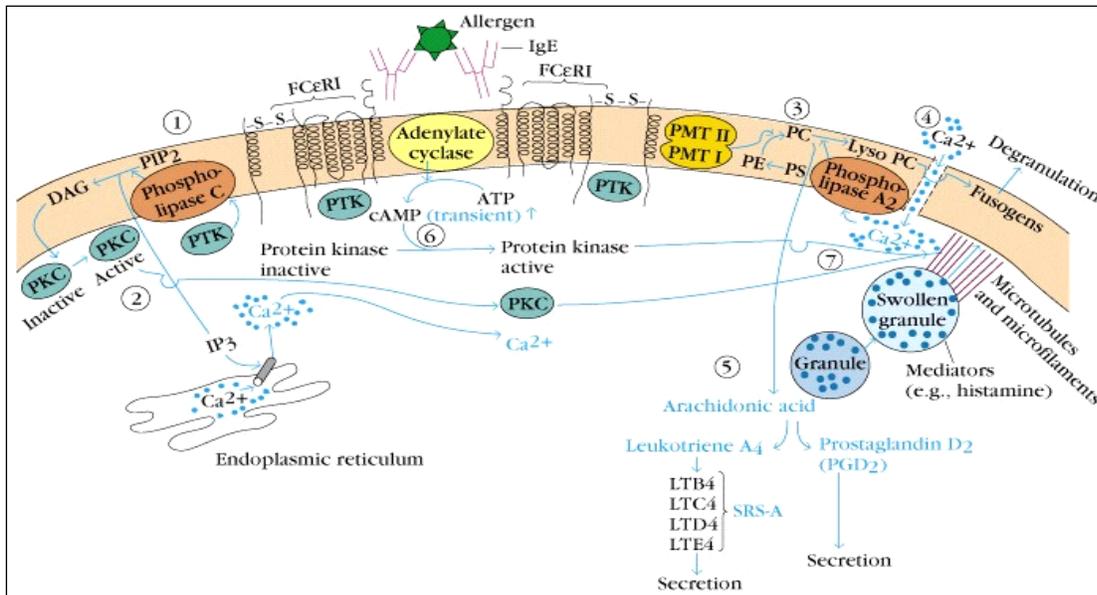


Figure. 8: Les événements moléculaires de l'activation et de la dégranulation des mastocytes (**Kindt et al., 2008**)

6. Conséquences des réactions d'hypersensibilité de type I :

6.1. L'anaphylaxie :

L'anaphylaxie systémique ou encore appelé le choc anaphylactique, est l'exemple le plus grave des réactions d'hypersensibilité immédiate de type I. Dans certains cas, notamment quand l'allergène passe dans la circulation, une réaction généralisée extrêmement grave peut avoir lieu, caractérisé par une hypotension artérielle, due à la vasodilatation et à la fuite de plasma vers les espaces interstitiels causés par l'augmentation généralisée de la perméabilité capillaire, une atteinte des voies aérienne avec le développement d'œdème du larynx bloquant le passage de l'air et ce qui peut causer l'étouffement en absence de traitement d'extrême urgence (**Lauralle, 2006**).

6.2. L'Asthme :

L'asthme est une affection inflammatoire chronique des voies aériennes dans laquelle interviennent de nombreuses cellules, en particulier les mastocytes, les éosinophiles et les lymphocytes T. Chez des sujets prédisposés, cette inflammation provoque des épisodes récidivants de sibilance, de dyspnée, de toux, habituellement associés à un trouble ventilatoire obstructif d'intensité variable, réversible spontanément ou sous traitement et une hyper-réactivité bronchique non spécifique à divers stimuli (**Lavergne, 2001**).

6.3. Rhinite allergiques :

La rhinite allergique saisonnière est souvent appelée rhume des foins, sa prévalence est en nette augmentation. Les patients se plaignent de rhinorrhée, d'éternuement et d'obstruction nasale au contact de certains antigènes. Quand elle devient chronique, le syndrome se manifeste sous forme de sinusite, d'otite moyenne séreuse et de conjonctivite avec perte éventuelle du goût et de l'odorat, les patients sont plus sensibles à la fumée, au froid ou au stress émotionnel. Les antigènes en cause sont en générale ceux de taille relativement grande, ils se déposent principalement sur la muqueuse nasale. Cependant, beaucoup de ces particules comme les pollens de graminées, une fois qu'elles sont logées dans la muqueuse nasale, libèrent des substances antigéniques solubles (**Chapel et al., 2004**).

6.4. Dermatite atopique :

La dermatite atopique (DA) est une maladie cutanée inflammatoire et chronique, fortement prurigineuse, touche environ 10% des enfants de moins de deux ans et 2% des adultes à différents degrés (**Chapel et al., 2004**), et peut avoir un impact significatif sur la qualité de vie du patient et de sa famille. Beaucoup d'enfants atteints de DA développent d'autres symptômes atopiques comme des allergies alimentaires, de l'asthme et une rhinite allergique (**Rosen et al., 2010**). La dermatite touche souvent les plis de flexions des bras et des jambes. Au niveau des lésions la peau est épaissie, lichénifiée et desquame avec tendance à se fissurer. La complication la plus fréquente des DA est la surinfection bactérienne, quelques enfants présentent des complications oculaires (cataractes) ou encore des troubles psychologiques (**Chapel et al., 2004**).

7. Régulation de la réaction d'hypersensibilité de type I :

Des études indiquent que les IgE peuvent réguler positivement le FcεRI à la surface des mastocytes, basophiles, monocytes et cellules dendritiques. La liaison IgE-récepteurs empêche la dégradation des récepteurs exprimés à la surface tout en maintenant la synthèse basale. Cette stabilisation des récepteurs résulte en une accumulation progressive des récepteurs à la surface de la cellule. Ce haut niveau d'expression entraîne une augmentation de la capacité des mastocytes à fixer un plus grand nombre d'IgE et donc à libérer plus de médiateurs de l'allergie (**Morin, 2012**).

Les taux relatifs des sous populations Th1 et Th2 sont aussi des éléments clés de la régulation des réponses d'hypersensibilité de type I. Les cellules Th1 réduisent la réponse tandis que les cellules Th2 l'augmentent. Les cytokines sécrétées par les cellules Th2, en l'occurrence l'IL-3, l'IL-4, l'IL-5, l'IL-10, stimulent la commutation de classe vers l'IgE et régule l'expansion clonale des cellules B présentant l'IgE ; l'IL-3, l'IL-4 et l'IL-10 augmentent la production des mastocytes ; l'IL-4 et l'IL-5 augmentent la maturation, l'activation et l'accumulation des éosinophiles. En revanche, les cellules Th1 produisent de l'IFN-γ qui inhibe la réponse de type I. De plus, des taux accrus de cellules Th2CD4⁺ et d'IL-4 ont été détectés chez des sujets atopique. Lorsque des cellules TCD4⁺ spécifiques d'un allergène d'individus atopiques sont clonées et ajoutées à une culture de cellules B autologues, les cellules B synthétisent d'IgE, tandis que les cellules TCD4⁺ spécifiques d'un allergène venant d'un individu non atopique, ne confortent pas la production d'IgE (**Kindt et al., 2008**).

Contrairement à l'IL-4, l'IFN-γ diminue la production d'IgE, ce qui suggère que l'équilibre entre l'IL-4 et l'IFN-γ pourrait déterminer la quantité d'IgE produite (figure8). Étant donné que l'IFN-γ est sécrété par la sous population Th1 et l'IL-4 par la sous population Th2, l'activité relative de ces sous population pourrait influencer la réponse d'un individu aux allergènes (Figure 09) (**Kindt et al., 2008**).

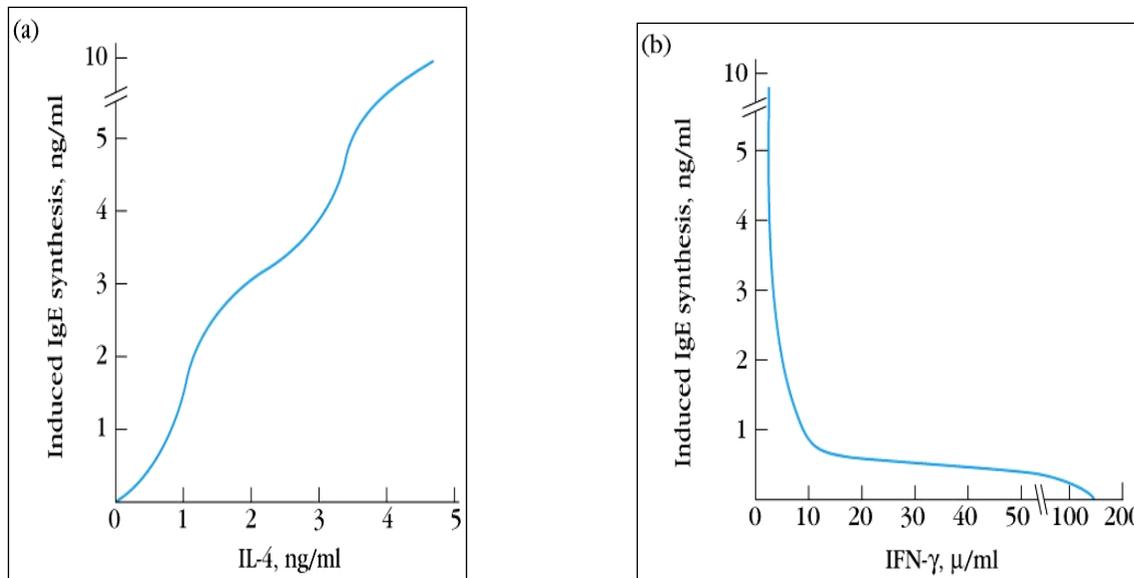


Figure. 9: Effet de l'IL-4 et l'IFN- γ sur le taux d'IgE in vivo (Kindt et al., 2008)

8. Diagnostic des cas d'allergie

La sensibilité est généralement évaluée par la réponse à l'injection intradermique de l'antigène. La libération d'histamine et d'autres médiateurs produit rapidement une papule érythémateuse, de taille maximale à 30 minutes, qui après sa disparition, peut être suivie d'une réaction de phase tardive, qui parfois dure 24 heures, rappelant celle que l'on observe après une après un test de provocation de la muqueuse nasale ou bronchique des sujets allergiques et caractérisée aussi par une infiltrat dense d'éosinophiles et de cellules T. La corrélation entre les réponses aux tests à la piqure et les tests **RAST** (radio-allergo-sorbent test) pour le dosage des IgE sériques spécifiques des allergènes est satisfaisante. Dans certains cas, la provocation intranasale avec allergène peut déclencher une réaction même lorsque ces deux tests sont négatifs, probablement à la suite de la synthèse locale d'IgE. La présence des protéines sécrétées par les mastocytes ou les éosinophiles dans le sérum ou l'urine pourrait constituer un critère de substitution utile pour le diagnostic de la maladie et pourrait permettre la prévision d'une exacerbation (Denins R et al., 2008). Une autre méthode de diagnostic consiste à déterminer le taux sérique de l'IgE totale par le **RIST** (radio-immuno-sobrent test), qui est un dosage des IgE sériques dans lequel on utilise des plaques de microtitration sensibilisée avec des anticorps anti IgE (Male, 2005).

9. Traitement des allergies :

On peut inhiber la réaction allergique par des méthodes non spécifique :

- En bloquant l'effet de l'histamine sur ses récepteurs (antihistamine H1).
- En inhibant la libération des médiateurs (cromones).
- En inhibant la transmission du signal d'activation par le récepteur pour le Fc des IgE ou FcεRI (β2 agonistes).

Les méthodes de désensibilisation spécifique reposent sur l'injection de doses initialement faible puis progressivement croissantes de l'antigène en réorientant la réponse immunitaire vers les anticorps IgG. Cette réorientation repose probablement sur une modification des cytokines par les lymphocytes T auxiliaires (**Galanoud, 2007**).

Chapitre II : Immunothérapie spécifique

1. Définition :

Introduite en 1911 par Noon et Freeman pour le traitement de pollinose (**Demoly, 2005**), la désensibilisation, encore appelée immunothérapie spécifique ou encore vaccinothérapie des allergies, constitue à ce jour le seul traitement pouvant permettre de guérir de certaines allergies, c'est-à-dire d'en réduire ou en résoudre les symptômes, même en l'absence d'autre traitement lors de l'exposition à l'allergène. Elle peut aussi empêcher la progression de la maladie allergique, en bloquant le développement d'un asthme lorsqu'une rhinite allergique est déjà présente, et aussi en stoppant le développement de nouvelles allergies respiratoires. L'allergologue et le spécialiste de la désensibilisation peuvent déterminer si ce traitement est adapté à la situation du patient, et quels allergènes doivent y être inclus [3].

2. Principe de l'immunothérapie spécifique :

Par analogie avec la vaccination, le principe de l'immunothérapie spécifique était d'administrer la substance responsable, l'allergène, à dose progressivement croissante, dans le but d'induire une tolérance. Une immunothérapie par des injections répétées de doses croissantes d'allergènes a été utilisée pendant quelque temps pour réduire la gravité des réactions de type I, ou même les éliminer complètement chez un nombre important d'individus souffrant d'une réaction allergique. Une telle introduction répétée d'allergène par injection sous-cutanées semble provoquer une commutation vers la production d'IgG ou induire une suppression médiée par les cellules T qui arrête la réponse de type IgE, diminuant les symptômes allergiques (**Kindt et al., 2008**).

3. Mécanismes immunologiques de la désensibilisation :

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

L'immunothérapie spécifique agit au niveau de la réponse humorale, au niveau de l'activation des cellules T, au niveau des cellules présentatrices d'allergènes et au niveau de l'activation des mastocytes et des basophiles (figure 11) (**Pauli, 2010**).

3.1. Action sur la réponse humorale :

Après une augmentation initiale des concentrations d'IgE spécifiques pendant le début de la désensibilisation par injection à dose croissante d'allergène, dans l'étude de Gleich et ses collaborateurs, on assiste essentiellement à une disparition du pic des IgE spécifiques observé naturellement après l'exposition saisonnière pollinique. Par contre, la désensibilisation spécifique s'accompagne d'une augmentation importante des taux d'IgG1 et d'IgG4 (figure 10) qui se maintient pendant l'administration de l'immunothérapie et diminue après l'arrêt de celle-ci (Gleich *et al.*, 1982).

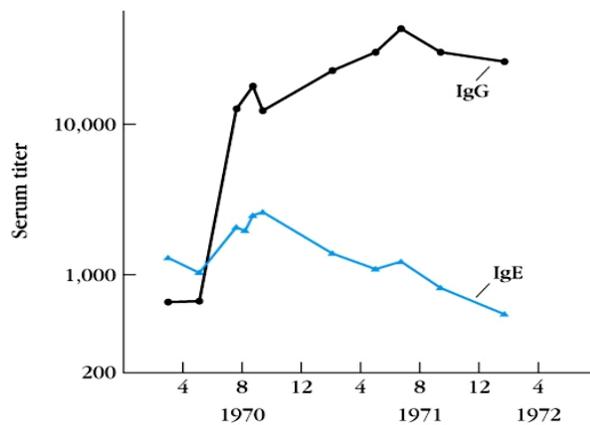


Figure.10 : Variations des taux d'IgG et d'IgE au cours du traitement de l'allergie par la désensibilisation (Kindt *et al.*, 2008)

Les IgG4 sont considérées comme des anticorps bloquants qui empêchent l'allergène de se lier aux IgE spécifiques fixées à la surface des cellules effectrices (mastocytes et basophiles), soit par une co-agrégation des récepteurs à IgE et à IgG, soit par compétition avec les IgE vis-à-vis de l'allergène, hypothèse plutôt retenue à l'heure actuelle (Pauli, 2010).

Un autre effet des IgG induites par l'ITS est l'inhibition de la présentation IgE dépendante de l'allergène aux cellules présentatrices d'antigènes (essentiellement cellules dendritiques et lymphocytes B), diminuant ainsi la capacité de ces cellules à présenter l'allergène aux cellules T spécifiques ; donc, les anticorps IgG pourraient avoir un rôle inhibiteur de l'activation par l'allergène des cellules effectrices, ainsi qu'un rôle suppresseur dans l'activation IgE médiée des cellules T (Pauli, 2010). Ceci est illustré dans le schéma ci-dessous.

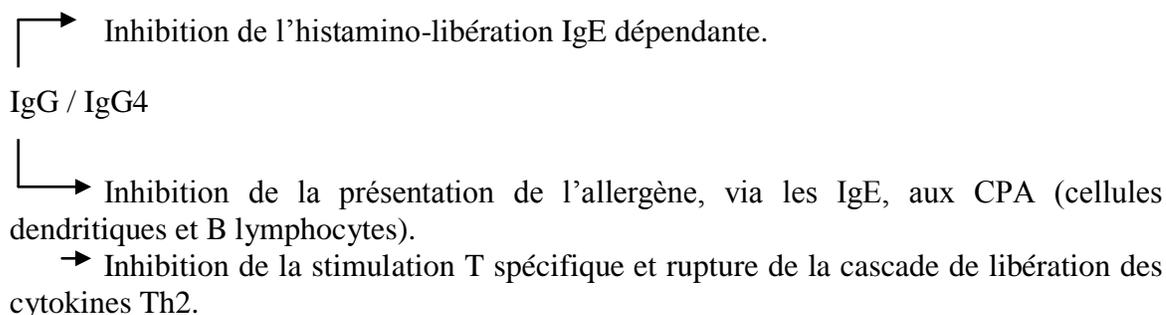


Figure. 11 : Schémas résume l'effet bloquant des IgG produits lors de la désensibilisation
(Pauli, 2010)

3.2. Action sur la population des lymphocytes T :

3.2.1. Repolarisation vers la voie Th1:

L'immunothérapie spécifique de l'allergène conduit à la réorientation des lymphocytes T vers une voie Th1. En effet, les cellules dendritiques qui produisent notamment de l'IL-12 favorisent une différenciation des lymphocytes T naïfs Th0 vers une polarisation Th1. Ces lymphocytes producteurs de cytokines inflammatoires (TNF α , INF γ) peuvent alors inhiber la voie Th2 (IL-4, IL-13, IL-5, IL-9), prédominante chez le sujet allergique. Les cytokines inflammatoires, comme l'INF γ , peuvent également intervenir au niveau des lymphocytes B sur la commutation de classe des immunoglobulines, en réduisant la production des IgE. Par ailleurs, la diminution de la production des cytokines comme IL-4 et IL-13 liée à la moindre polarisation Th2 est également responsable d'une diminution de la production d'IgE, qui n'apparaît cependant que secondairement au cours de l'immunothérapie spécifique de l'allergène (Cyrille H., Frédéric B).

3.2.2. Induction de cellules T régulatrices :

Il s'agit probablement du mécanisme le plus important de l'immunothérapie spécifique de l'allergène. En effet, la « tolérance clinique » vis à vis d'un allergène est associée à la présence en périphérique de lymphocytes T tolérants vis à vis du même allergène.

Il a été démontré au cours des dix dernières années que chez le sujet normal et le sujet allergique, il existait des cellules lymphocytaires Th1, Th2 et des cellules régulatrices Tr produisant de l'IL10. La sous-population Tr des T lymphocytes exprime les récepteurs CD4, CD25 ainsi que le facteur de transcription Foxp3, et joue un rôle essentiel dans l'induction et le maintien de la tolérance. Après stimulation allergénique on observe chez les patients allergiques

que les cellules Th2 secrétant de l'IL4 sont prédominantes, alors que chez les sujets sains les cellules Tr sont majoritaires (**Pauli, 2010**). Au cours de l'ITS on observe une augmentation des cellules Tr secrétant de l'IL10. Cette augmentation des Tr s'observe dans les 3 à 6 premiers mois de traitement avec, dans les mois qui suivent, une réduction de leur nombre. Ceci suggère que le rôle de Tr intervient surtout dans la phase initiale de l'immunothérapie spécifique de l'allergène. Les Tr augmentent également au niveau des tissus et notamment dans les muqueuses. L'augmentation de l'IL10 apparaît très précocement au cours de la désensibilisation et a des conséquences sur la réponse humorale en favorisant une importante augmentation des IgG4 (**Des Roches et al., 1997**).

3.3. Action sur les mastocytes et les basophiles :

Par ailleurs, la réduction de la production de cytokines de type IL-4, IL-13, IL-9 ou IL-5, liée à la réduction des lymphocytes Th2, conduit à la réduction des basophiles, mastocytes et éosinophiles, qui sont dépendantes de ces cytokines et donc à une réduction des symptômes (**Melodie, 2005**).

Des modifications même de la réactivité des cellules effectrices ont été reportées. Lors de ses études in vitro, (**Lichtenstein, 1971**) a été le premier à montrer que les basophiles des patients désensibilisés libéraient moins d'histamine, en présence de l'allergène, que ceux des patients non désensibilisé.

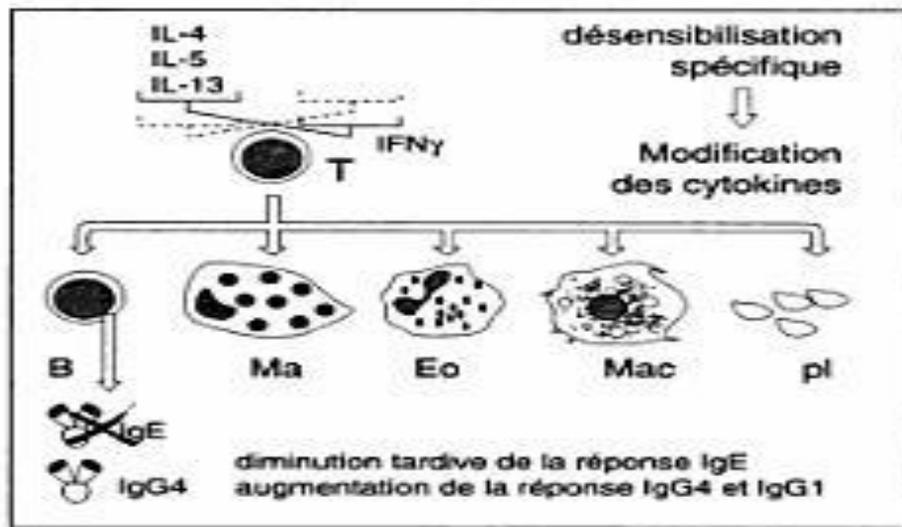


Figure. 12 : Mécanisme immunologique de l'immunothérapie spécifique d'allergène (**Revillard, 2004**)

4. Les indications de la désensibilisation :

Les indications de l'ITS sont strictement réservées aux patients présentant une maladie allergique mettant en jeu les immunoglobulines E : rhinite et asthme saisonniers, rhinite et asthme per-annuels induits par un allergène défini, manifestations anaphylactiques induites par des piqûres d'hyménoptères. Les manifestations allergiques alimentaires IgE-médiées bénéficient actuellement, dans le cadre de la recherche clinique, d'essais utilisant la technique sublinguale **(Pauli, 2010)**.

La désensibilisation est indiquée aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte ayant une histoire de réaction systémique sévère de type cardiorespiratoire confirmée par des tests cutanés et/ ou des IgE spécifiques positifs.

Les réactions générales légères de type cutanéomuqueuses isolées (urticaire), chez l'adulte comme chez l'enfant, ne sont pas à priori une indication à la désensibilisation malgré un bilan cutané et/ou sanguin positif. Mais devant une telle situation clinique, il faudra toujours prendre en compte la présence ou non de facteurs de risque ainsi que la qualité de vie du patient (sujet âgé, exposition importante, apiculteur, anxiété importante, impossibilité d'utiliser correctement la trousse d'urgence...). Dans ces cas une désensibilisation sera proposée.

Les autres situations (réaction locale même étendue, les réactions retardées ou inhabituelles et les réactions générales avec un bilan biologique spécifique négatif) ne relèvent pas d'une désensibilisation spécifique (Tableau 1) **(Douzi, 2010)**.

Tableau 1: Indications de la désensibilisation d'après la proposition de l'EAACI de 2003(European Academy Of Allergy And Clinical Immunology) (**Douzi, 2010**)

| Réaction | IgE / test cutané | Désensibilisation |
|-------------------------|-------------------|-------------------|
| Locale | + | Non |
| | - | |
| Locorégionale | + | Non |
| | - | |
| Inhabituelle | + | Non |
| | - | |
| Générale grade II | + | Non |
| | - | Non |
| Général grade III et IV | + | Oui |
| | - | Trousse d'urgence |

L'ITS est fortement indiquée dans les cas suivants :

- En cas de rhinite allergique ou rhino conjonctivite intermittente ou persistante si l'allergène en cause est un acarien, un pollen, une moisissure ou des squames de chat.
- Si l'éviction est difficile ou inefficace.
- Si la rhinite allergique ou la rhino conjonctivite est susceptible de s'aggraver avec le risque de développer un asthme.
- Si le traitement symptomatique est mal toléré, inefficace ou refusé par le patient (**Guiu, 2010**).

5. Les contre-indications de l'ITS :

L'ITS injectable est contre-indiquée dans un certain nombre de circonstances:

- Maladies auto-immunes et déficits immunitaires.
- Affections malignes, psychopathies sévères.
- Traitements par β bloquants, y compris sous forme de collyres.
- Observance médiocre.
- Asthme sévère, non contrôlé par les traitements médicamenteux.
- Trouble ventilatoire obstructif important, non amélioré par les médicaments.
- Poly-sensibilisation à plus de 3 allergènes.

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

Il existe en outre des contre-indications temporaires qui peuvent empêcher l'application des doses d'allergène prescrites, parmi les quelles on cite la fièvre, l'aggravation des symptômes

allergiques (crise d'asthme, accentuation de la rhinite, poussée d'urticaire ou d'eczéma), et la vaccination ; cas où l'injection d'allergène ne sera faite que sept jours après le vaccin, et lors d'ITS sublinguale, la prise de l'allergène peut avoir lieu dès le lendemain du vaccin. On ajoute la présence des plaies buccales, la chute d'une dent ou extraction dentaire, ou gingivite en cas d'ITS sublinguale (**Rufin, 2005**).

6. Les voies d'administration :

La peau qui représente une barrière physique avec l'environnement, possède aussi la capacité de présenter l'antigène, car elle est riche en cellules dendritiques, la peau constitue ainsi un site privilégié pour l'administration de l'allergène dans l'immunothérapie spécifique de l'allergène. La muqueuse de la cavité buccale est également riche en cellules dendritiques, notamment de type Langerhans (**Pauli, 2010**).

6.1. Administration par voie orale :

La muqueuse digestive est l'organe au niveau duquel s'installe physiologiquement la tolérance aux protéines alimentaires. Il est donc logique de passer par la voie orale pour modifier la réponse d'hypersensibilité dans le sens d'une réponse de tolérance. L'immunothérapie par voie orale (ITO) a été principalement étudiée pour les allergies alimentaires au lait, à l'œuf et plus récemment à l'arachide. Prenons l'exemple de l'étude de Morisset et ses collaborateurs, qui portaient sur 90 enfants allergiques à l'œuf, âgés de 1 à 8 ans. La population étudiée a été répartie en deux groupes : les patients destinés à suivre un régime strict et ceux bénéficiant d'une désensibilisation orale. Après six mois, le Test de Provocation par voie Orale (TPO) a montré une allergie à l'œuf persistante chez 48,6 % des patients ayant gardé un régime strict contre 30,6 % des patients ayant reçu l'immunothérapie orale (**Rommel, 2012**).

6.2. Administration par voie sous-cutanée :

L'immunothérapie par voie sous-cutanée (ITSC) a été développée essentiellement pour le traitement de l'allergie à l'arachide. Cependant, les tentatives se sont accompagnées d'accidents graves et même d'un décès. Des essais d'immunothérapie injectable avec l'utilisation d'allergènes moins allergisants et moins immunogènes pourraient réduire les réactions systémiques sévères (**Rommel, 2012**).



Figure. 13 : Désensibilisation par voie sous-cutané[4]

6.3. Administration par voie sublinguale :

La désensibilisation sublinguale est une alternative à l'ITS par injection sous-cutanée et sa bonne tolérance explique que ses indications se soient largement étendues ces dernières années. Il y a relativement peu d'études concernant son mécanisme d'action. Dans l'allergie au pollen, Bohle et ses collaborateurs ont détecté une augmentation des IgG4 est moindre que dans l'ITS sous-cutanée et varie en fonction de la dose utilisée dans l'immunothérapie sublinguale. Les mécanismes semblent donc être identiques pour les deux voies d'administration ; il a été suggéré récemment que certains sites intra-buccaux (région vestibulaire) seraient plus favorables pour l'induction d'une tolérance (**Pauli, 2010**).



Figure. 14 : Désensibilisation par voie sublinguale (**Annesi-Maesano et al., 2002**)

7. Les allergènes disponibles :

Les allergènes les plus couramment utilisés en immunothérapie sublinguale (ITSL) sont les pollens et les acariens. L'immunothérapie doit, si possible, être réalisée avec un seul allergène ou groupe d'allergènes. L'effet semblant être fonction de la dose administrée (dose thérapeutique cumulative). Le recours à l'ITSL pour la prise en charge d'une allergie alimentaire ne concerne actuellement que des cas isolés et ne fait pas partie de la pratique clinique courante. Elle a été

mise en œuvre dans quelques études, son intérêt demande toutefois à être confirmé par d'autres travaux (**Ballmer-Weber, 2008**).

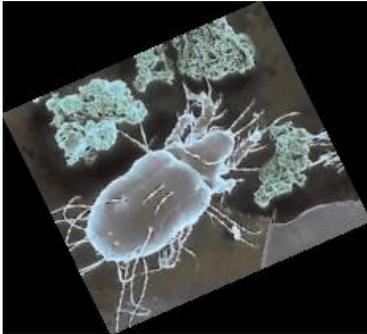


Figure. 15 : Les petites déjections d'acariens de la poussière de maison, en réalité inoffensifs, sont truffées d'allergènes (**Ballmer-Weber, 2008**)



Figure. 16 : Les pollens de graminées d'arbust le plus souvent allergisants (**Ballmer-Weber, 2008**)

8. Durée de la désensibilisation :

Au début, la désensibilisation était recommandée à vie, par la suite, des études ont été réalisées pour déterminer la protection des sujets qui ont subi une désensibilisation sur une période limitée. Ces études ont montré que la majorité des patients est protégée après l'arrêt d'une désensibilisation d'une durée de cinq ans, en particulier si le patient n'a plus d'anticorps IgE spécifiques. D'une façon générale, la durée totale de la désensibilisation est de trois à cinq ans au minimum, avec un contrôle régulier des tests cutanés et du taux d'IgE spécifiques. Mais elle peut être poursuivie au-delà, voire à vie chez certains patients présentant un risque élevé de récurrence après l'arrêt de la désensibilisation (**Douzi, 2010**).

Les principaux facteurs de risque de récurrence après une désensibilisation sont :

- L'âge : l'adulte est plus à risque que l'enfant avec respectivement 13.5% versus 3%
- Les pathologies cardiovasculaires associées.
- L'allergie au venin d'abeille.
- Une réaction initiale sévère.
- L'apparition de la réaction générale pendant le traitement d'entretien ou lors d'une nouvelle piqûre au cours de la désensibilisation.
- La mastocytose et un taux élevé de tryptase sérique.

- La persistance d'une forte sensibilité cutanée et ou sérique (identique au bilan initial) (**Douzi, 2010**).

9. Les effets secondaires de la désensibilisation :

L'immunothérapie spécifique est en règle générale très bien tolérée. Des effets secondaires sont observés en particulier au cours de la phase d'instauration, mais peuvent survenir même pendant la phase d'entretien. Les gonflements survenant au site d'injection 4 à 12 heures après son administration en sont les plus fréquents. Ceux-ci régressent en général au bout d'un ou deux jours. Des compresses froides conviennent à leur traitement. Lorsqu'il s'agit de gonflements conséquents, le médecin traitant prescrira un anti-histaminique, à prendre toujours une heure avant l'injection. Il est très rare qu'une réaction allergique grave, telle qu'urticaire, rhume ou asthme, apparaisse même après l'injection (**Ballmer-Weber, 2008**).

10. L'immunothérapie spécifique chez l'enfant :

Par principe, il s'agit de mettre en route aussitôt que possible une immunothérapie spécifique. Etant donné que chez les enfants de moins de 5 ans, les effets secondaires sont un peu plus fréquents et qu'à cet âge, il existe dans la plupart des cas une grande aversion pour l'injection, un traitement n'est en général possible que chez l'enfant à partir de 5 ans (**Ballmer-Weber, 2008**).

11. L'immunothérapie spécifique chez la femme enceinte :

Lors d'une grossesse, il faut attendre jusqu'à l'accouchement pour débiter une immunothérapie spécifique. Si la dose d'entretien a déjà été atteinte, il n'est pas nécessaire d'arrêter l'immunisation antiallergique en raison d'une grossesse (**Douzi, 2010**).

Partie expérimentale

Matériel et méthodes

1. Matériels et méthodes :

1.1. Objectifs :

Les objectifs de cette étude portent sur les points suivants :

1. Etude de l'influence de quelques facteurs sur la prévalence des maladies allergiques.
2. Mettre en lumière la technique de la désensibilisation et présentation de leur pratique clinique.
3. Estimation de l'intérêt clinique de la désensibilisation en termes d'efficacité, à travers les résultats des suivis des cas cliniques ainsi des questionnaires destinés aux patients et aux médecins allergologues.

1.2. Lieu d'étude :

Le présent travail a été réalisé au niveau de deux cliniques pneumo-allergologiques, une à Constantine du Dr. Aissaoui A., et l'autre à Guelma du Dr. Khaldi B.

1.3. Période d'étude :

Notre étude s'est déroulée durant 3 mois de Mars à Mai 2013 avec un rythme d'une visite hebdomadaire pour chaque clinique allergologique.

1.4. Matériels:

1.4.1. Matériels Biologiques

Notre travail a été réalisé sur une population de 50 patients âgés entre 6 et 64 ans, dont 22 femmes et 28 hommes; se représentant au niveau des cliniques pneumo-allergologiques pour différents signes des problèmes allergiques. Ces cas cliniques sont suivis tout au long du période d'étude.

1.4.2. Matériel nécessaire pour le diagnostic allergologique (Prick-test) :

- Une stallerpoint pour piquer la peau
- Témoin positif : Chlorhydrate d'histamine (10 mg/ml).
- Témoin négatif: Glycéro salin phénolé.

- Les extraits des différents types d'allergènes (Alyostal® Prick Test).

-Du coton et de l'alcool pour désinfecter la peau.



Figure.17 : Matériels nécessaire pour le test cutané (Photo réalisée)

1.4.3. Matériels nécessaire pour la désensibilisation sublinguale :

La solution d'extraits allergéniques pour immunothérapie spécifique sublinguale est le Staloral®, elle est présentée dans un flacon contenant 10 ml de solution d'extraits allergiques pour administration par disposition sous la langue (figure18).

Plusieurs concentrations sont disponibles, chacune convient à une phase définie du protocole thérapeutique de désensibilisation. Pour faciliter leur usage et minimiser le risque d'administration des fortes doses d'allergène, ce qui peut être fatal, les différentes concentrations sont indiquées et les boites sont caractérisées par des couleurs différentes (tableau 2)

Tableau 2: Les concentrations disponibles de Staloral®

| Couleur de la capsule | Bleu | Rouge | Violet |
|---------------------------------|------|-------|--------|
| Numéro de flacon | 1 | 2 | 3 |
| Concentration en IR/ml ou IC/ml | 10 | 100 | 300 |



Figure. 18: Matériels nécessaire pour la désensibilisation par la voie sublinguale [4]

1.4.4. Matériels nécessaire pour la désensibilisation sous-cutanée :

- L'Alustal® est une suspension injectable des extraits allergéniques adsorbés sur hydroxyde d'aluminium, présentée dans un flacon contenant 5 ml à administrer par la voie sous cutanée. Les concentrations disponibles sont indiquées par des couleurs différentes, et chacune est convenable pour une phase de traitement (tableau 3).

Tableau 3: Concentrations disponible de l'Alustal®

| Couleur de la capsule | Jaune | Vert | Bleu |
|---------------------------------|-------|------|------|
| Numéro de flacon | 1 | 2 | 3 |
| Concentration en IR/ml ou IC/ml | 0.1 | 1 | 10 |

- Seringues 1 ml à usage unique (figure 19).
- Carnet de désensibilisation : C'est un carnet personnel pour chaque patient, contient leur identification signalétique et leur protocole thérapeutique. Des instructions sont indiquées aux patients et aux agents médicaux qui veillent à administrer ses vaccins. La présentation de ce carnet est obligatoire avant chaque vaccination, cette dernière doit être bien mentionnée sur ce carnet avec date, dose, et toutes réactions secondaires soit générale ou locale au point d'injection (figure 19, annexe7).



Figure. 19: Matériels nécessaire pour la désensibilisation par la voie sous-cutanée
(Photos réalisées)

1.5. Méthodes :

1.5.1. Interrogatoires :

Les médecins allergologues ont répondu à un questionnaire posé dans le cadre de ce travail, et possède comme objectif d'estimer l'intérêt de la désensibilisation dans la prise en charge médicale du patient allergique en terme d'efficacité (Voire l'annexe). Ainsi, nous avons

interrogé les patients, objets de cette étude, concernant leurs traitements à l'aide de l'immunothérapie spécifique (la désensibilisation), et les améliorations cliniques constatées avec cette stratégie.

Après l'établissement de cet interrogatoire, et d'après les réponses obtenues, une analyse a été réalisée pour faire ressortir les informations répondant aux objectifs de ce travail (voir le questionnaire en annexe).

1.5.2. Suivi et observation clinique de quelques cas allergiques :

Parmi les patients rencontrés et interrogés au sein des cliniques allergologiques, quelques cas ont été choisis pour servir à notre étude clinique, représentant les différentes tranches d'âge et les différents types des allergies.

1.5.2.1. Méthode de détection d'allergène : (Les tests cutanés allergologiques)

On a une série des bonnes pratiques nécessaires pour la réalisation des tests cutanés.

a. Le patient :

Le premier paramètre à prendre en considération, est l'âge du patient ; les tests cutanés ne peuvent être réalisés avant l'âge de 3 ans.

Il faut s'assurer toujours que le patient n'a pas récemment pris d'anti-allergique, dans ce cas, une période d'arrêt des médicaments devra être nécessaire avant l'exécution des tests cutanés, le tableau 4 ci-dessous indique quelques médicaments anti-allergiques avec leur durée d'inhibition des testes cutanés. Vérifier aussi que le patient ne présente pas de dermatisme (dermatites atopique, eczéma), et qu'il n'a pas pris d'antihistaminique ou appliqué une crème corticoïde pendant les 48 dernières heures.

Tableau 4 : effets modulateurs des médicaments sur les tests cutanés

| Médicament | Degré d'inhibition des tests cutanés | Durée de l'inhibition |
|------------|--------------------------------------|-----------------------|
| Kétotifene | ++++ | 10-15 jours |

| | | |
|------------------|------|------------|
| Cétirizine | ++++ | 3-10 jours |
| Levocétirizine | ++++ | 3-10 jours |
| Desloratadine | ++++ | 3-10 jours |
| Loradine | ++++ | 1-3 jours |
| Chlorpheniramine | ++ | / |
| Corticostéroïdes | / | / |
| Antileucotriènes | / | / |

b. Préparation du test cutané

Après vérification de la date de péremption des solutions, choisir une surface de peau saine, la face antérieure de l'avant- bras ou sur le dos (recommandé pour les enfants âgés de moins de 5 ans). Préparer la peau avec un nettoyage à l'aide d'un coton imbibé d'alcool, puis laisser sécher. Indiquer sur l'avant bras ou sur le dos, le nom de chacun des allergènes que l'on souhaite tester, en les espaçant d'environ 3 cm.

c. Exécution du test cutané :

Déposer sur l'avant bras ou sur le dos, une goutte de l'extrait en face de son nom. A l'aide d'une stallerpoint ; piquer la peau de façon verticale, au centre de chaque goutte.

d. Interprétation des résultats des tests cutanés

La lecture des résultats se fait après 20 minutes. On nettoie la peau avec de l'alcool, et à l'aide d'un stylo fin, on entoure les papules formées aux points de piqures (figure 20). Comparer les papules des extraits allergéniques avec les papules des témoins positifs et négatifs ; la sensibilisation se révèle positive dès que la papule au point d'injection de l'extrait allergénique est supérieure au diamètre de la papule du témoin négatif d'au moins 3 mm, et au moins égale à la moitié du diamètre de la papule du témoin positif.

En cas de positivité du témoin négatif, on suspecte un dermatisme, alors, en cas de négativité du témoin positif, on suspecte une allergie cutanée ou une inhibition de la réaction suite à la prise d'un médicament anti-allergique.

On peut résumer l'interprétation des résultats des tests cutanés (prick test) dans le tableau 5 ci après.



Figure. 20: Résultat positif pour le prick test (Photos réalisées)

Tableau 5 : Interprétation des résultats des tests cutanés

| | Diametre des papules | |
|------------------------------|----------------------|------------------|
| | Témoins | Allergènes |
| Validation des tests | Positif > 3mm | Positif si >3mm |
| | Négatif < 3mm | Négatif si < 3mm |
| Si dermatisme | Positif > 3mm | Tous > 3 mm |
| | Négatif >3mm | |
| Si inhibition médicamenteuse | Positif <3mm | Tous <3 mm |
| | Négatif < 3mm | |

1.5.2.2. Méthode de l'immunothérapie spécifique de l'allergène (désensibilisation) :

Le protocole de l'immunothérapie spécifique de l'allergène sublingual et sous-cutanée indiqué ci-après est le protocole général, il doit être adapté, compte à la dose ou la fréquence, par l'allergologue traitant selon la réactivité de chaque patient individuellement.

A. Méthode de désensibilisation sublinguale :

Le protocole d'immunothérapie sublinguale par Staloral® est divisé en deux phases principales :

A.1. Phase d'initiation

Le traitement commence par le flacon de Staloral® de concentration la plus basse 10 IR/ml, c'est le flacon bleu, selon le protocole suivant :

- Jour 1 : 1 pression sous la langue.
- Jour 2 : 2 pressions sous la langue.
- Jour 3 : 3 pressions sous la langue.
- Jour 4 : 4 pressions sous la langue.

Dès le cinquième jour, on change au flacon de 100 IR /ml (rouge) :

- Jour 5 : 1 pression sous la langue.
- Jour 6 : 2 pression sous la langue.
- Jour 7 : 4 pression sous la langue.
- Jour 8 : 6 pression sous la langue.

On doit passer au flacon 300IR/ml (violet) a partir du 9^{iem} jour :

- Jour 9 : 1 pression sous la langue.
- Jour 10 : 2 pression sous la langue.
- Jour 11 : 4 pression sous la langue.
- Jour 12 : 6 pression sous la langue.
- Jour 13 : 8 pression sous la langue.

A.2. Phase d'entretien

À partir du 14^e jour ; 4 pressions sous la langue par jour, a partir de flacon 300 IR/ml (violet) pendant 3-5 ans.

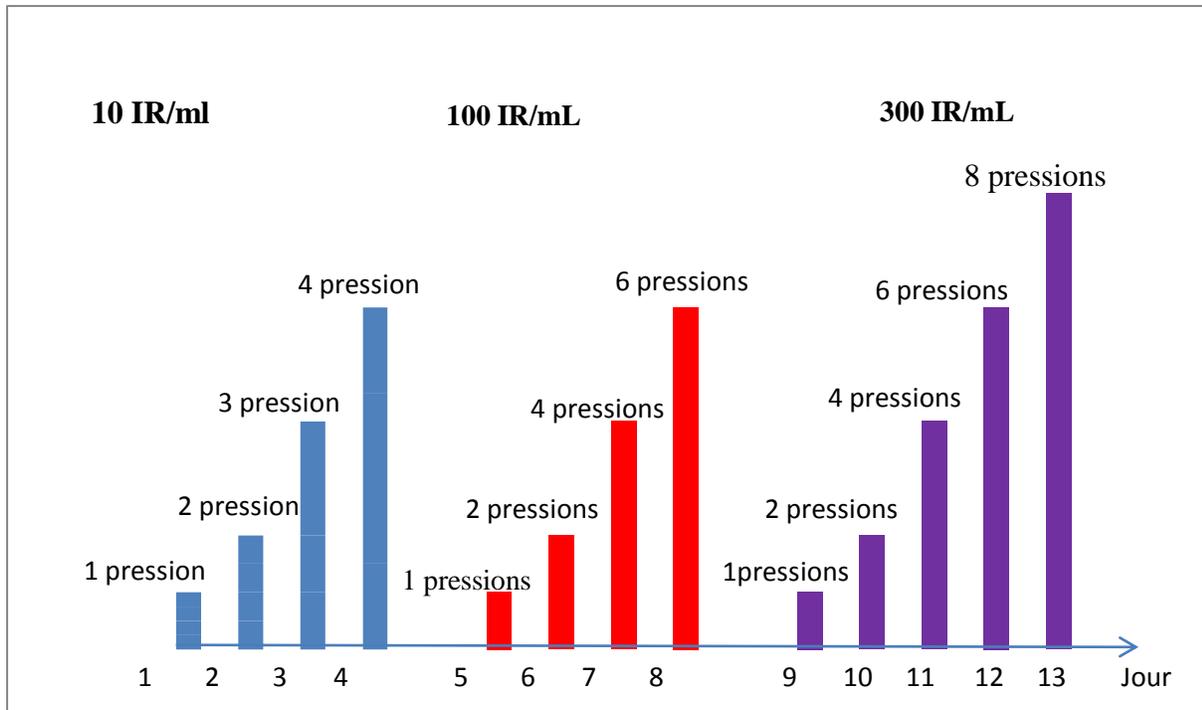


Figure. 21:Phase initiaient pour le protocole d'immunothérapie sublinguale par Staloral®

B. Méthode de désensibilisation par voie injectable :

Avant de présenter le protocole général de l'immunothérapie spécifique par voie sous cutanée, on trouve nécessaire de rappeler quelques règles de bonne pratique avant, pendant et après les injections d'allergène.

B.1. Avant l'injection :

Contrôler l'état sanitaire général du patient :

- Ni fièvre, ni asthme (le cas échéant, mesure de débit expiratoire de pointe DEP).
- Pas de traitement par β bloquant.
- Vérifier la bonne tolérance de l'injection précédente (mentionnée sur le carnet de désensibilisation).
- respect de l'intervalle prévu entre les injections.

Contrôler ainsi le flacon de l'extrait allergénique ; vérifier le nom du produit, sa composition, sa concentration et sa corrélation avec le protocole noté sur le carnet du patient. Il reste toujours de vérifier la durée de validité du produit.

En cas d'historique des cas de réactions anaphylactiques ou équivalent chez le patient, contrôler la trousse d'urgence avant toute injection d'allergène. Cette trousse doit contenir :

- Adrénaline injectable
- Corticoïde injectable
- Antihistaminique-H1 injectable
- β -2 mimétiques

B.2. Lors de l'injection :

- Utiliser une seringue de 1 ml à usage unique, type tuberculine, graduée à 1/100.
- Agiter le flacon et prélever le volume exact indiqué sur le carnet du patient en respectant les règles habituelles d'asepsie.
- Injecter par voie sous-cutanée profonde, à la face postéro-externe du bras, après avoir vérifié l'absence de sang dans la seringue après une légère inspiration (voire figure 22).



Figure.22 : injection sous cutanée (photo réalisée)

B.3. Après l'injection :

- Garder le patient de 20 à 30 minutes sous surveillance.
- Lui déconseiller les exercices violents pour le reste de la journée.
- Lui demander de noter sur le carnet de désensibilisation toute réaction survenue entre deux injections.

B.4. Le protocole d'immunothérapie sous- cutanée par Alustal® :

Comme dans la désensibilisation par vois sublinguale, le protocole général de la désensibilisation injectable comprend deux phases principales :

B.4.1. Phase d'initiation :

Au début de la désensibilisation, une injection par semaine (7 jours) pour le flacon Alustal® de concentration 0.1IR/ml (flacon jaune) :

- semaine 1 : 0.1ml d'injection sous cutanée.
- semaine 2 : 0.2ml d'injection sous cutanée.
- semaine 3 : 0.4ml d'injection sous cutanée.
- semaine 4 : 0.6ml d'injection sous cutanée.
- semaine 5 : 0.8ml d'injection sous cutanée.

On peut passer au flacon de concentration 1 IR/ml (flacon vert) dès la 6^{ième} semaine:

- semaine 6 : 0.1ml d'injection sous cutanée.
- semaine 7 : 0.2 ml d'injection sous cutanée.
- semaine 8 : 0.4 ml d'injection sous cutanée.
- semaine 9 : 0.6 ml d'injection sous cutanée.
- semaine 10 : 0.8 ml d'injection sous cutané.

A partir de la 11^{ième} semaine, on augmente encor la concentration, en utilisant des flacons de 10IR/ml (flacon bleu) :

- semaine 11 : 0.1ml d'injection sous cutanée.
- semaine 12 : 0.2ml d'injection sous cutanée.
- semaine 14: 0.4ml d'injection sous cutanée.
- semaine 16 : 0.6ml d'injection sous cutanée.
- semaine 18 : 0.8ml d'injection sous cutanée.

B.4.2. Phase d'entretien :

La dose recommandée pour la phase d'entretien est d'une injection par mois (30 jour) de la dose maximale tolérée dans la phase d'initiation (0.8ml) à partir de flacon bleu concentré de 10 IR/ml, pendant 3-5ans. Des consultations mensuelles sont préconisées pour l'appréciation de l'efficacité du traitement, la décision de l'achèvement du traitement ne peut être prise que par l'allergologue traitant.

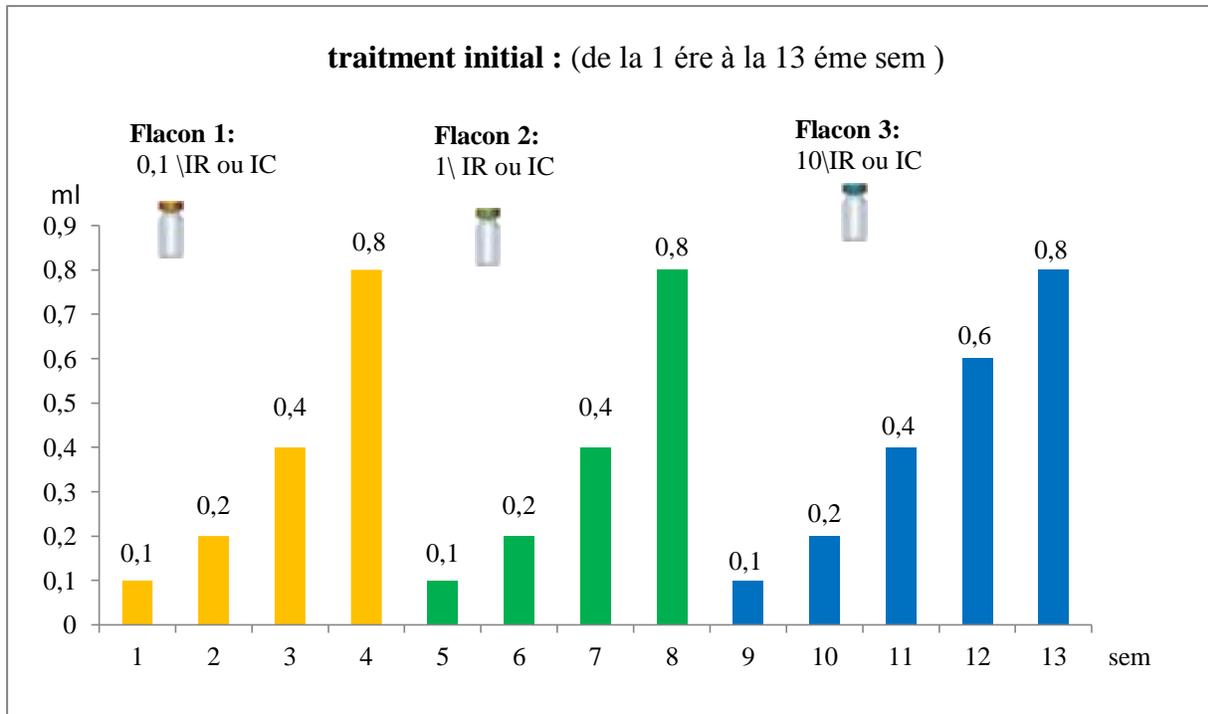


Figure. 23: Phase initiaient pour le protocole d’immunothérapie injectable par Alustal®

C. Méthode suivi lors d’interruption du traitement :

Une conduite à tenir spécifique est à suivre en cas d’interruption du traitement par désensibilisation par voie injectable ou sous cutanée. Le clinicien va prendre en considération la phase du protocole atteinte avant l’interruption, la dernière dose administrée et la durée d’interruption du traitement, le tableau ci-dessous résume tous les cas possible et la démarche à prendre dans chacun.

Tableau 6: Conduite à tenir en cas d'interruption de protocole de désensibilisation

| Phase atteinte | Durée de l'interruption | ITS sublinguale | ITS sous-cutanée |
|-----------------------|--------------------------------|--|---|
| Phase d'initiation | 1 à 2 semaines | Continuer la montée progressive des doses sans aucun changement. | Répéter la dose précédente puis poursuivre la phase d'initiation. |
| | 2 semaines à 1 mois | Répéter la dose précédente puis poursuivre la phase d'initiation. | Répondre à 0.1 ml de la même concentration puis poursuivre la phase d'initiation. |
| | Plus d'1 mois | Reprendre la montée progressive des doses avec le même flacon puis poursuivre la phase d'initiation. | Reprendre la montée progressive des doses avec le flacon 10 fois moins concentré, puis poursuivre la phase d'initiation. |
| Phase d'entretien | Mois de 6 semaines | Aucun changement dans le dosage et la concentration. | Aucun changement dans le dosage et la concentration. |
| | 6 semaines à 6 mois | Réduire la dose de 50%, puis poursuivre avec la dose d'entretien précédemment tolérée. | Reprendre la phase d'initiation à partir de 0.1 ml du flacon 1 IR/ml jusqu'à la dose d'entretien, puis poursuivre le traitement |

D. Méthode suivie lors d'apparition des réactions secondaires après ITS:

Dans quelques cas, des réactions secondaires locales ou générales peuvent survenir après administration d'allergène. La sévérité de ces réactions est variable ; allant d'une simple rougeur et œdème au point de pique, simplement calmés avec l'application d'une poche de glace, jusqu'au déclenchement d'une réaction anaphylactique générale qui nécessite une intervention d'urgence.

Le tableau ci-après sert à détailler la conduite à tenir dans chaque cas pour régler ces signes, et l'adaptation du protocole de désensibilisation suivant l'intensité de chaque réaction.

| | Réaction secondaires | Traitement de la réaction | Qu'en est-il de la continuation de l'ITS ? |
|--|---|--|---|
| Réaction localisée au point d'injection | Réaction locales légères (diamètre inférieur à 5 cm chez l'adulte ou à 3 cm chez l'enfant) | Appliquer une poche de glace sur la réaction locale. | Continuer l'ITS sans aucun changement. |
| | Réaction importante locales (diamètre supérieur ou égal à 5 cm chez l'adulte ou à 3 cm chez l'enfant) | Œdème et urticaire : Corticoïdes oraux : 2 mg/kg sans dépasser 60 mg/jour pendant 2 à 3 jours. Antihistaminique- H1 oraux. | Phase d'initiation : Lors de la prochaine injection : répéter la dose précédente bien tolérée, et s'il n'ya pas d'effet secondaire, continuer la montée de dose lors des injections suivantes. Phase d'entretien : Contrôler les symptômes. Lors de la prochaine injection : injecter la moitié de la dose d'entretien habituelle, et si elle est bien tolérée, revenir à la totalité de la |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | dose d'entretien lors des injections suivantes. |
|--|--|--|---|

Tableau 7: Conduite à tenir en cas d'apparition de réactions secondaires suite à une désensibilisation

| | Réaction secondaires | Traitement de la réaction | Qu'en est-il de la continuation de l'ITS ? |
|--|----------------------|--|--|
| | Réaction systémiques | <p>Rhinite modérée/ unitaire modéré :</p> <p>Corticoïdes oraux : 2 mg/ kg sans dépasser 60 mg/jour pendant 2 à 3 jours.</p> <p>Antihistaminique-H1.</p> | <p>Phase d'initiation :</p> <p>Contrôler les symptômes.</p> <p>Lors de la prochaine injection : répéter la dose précédente bien tolérée, et s'il n'y a pas d'effet secondaire, continuer la montée de dose lors des injections suivantes.</p> |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | <p>mordorées</p> | <p>Asthme modéré :</p> <p>2 bouffées d'un β_2 stimulant à courte durée d'action à répéter 2 fois après 5- 10 minutes.</p> <p>Ou nébulisations d'un β_2 stimulant (salbutamol 0.02 ml/kg de la solution à 0.5% ou terbutaline ,1 ampoule unidose).</p> | <p>Phase d'entretien :</p> <p>Contrôler les symptômes.</p> <p>Lors de la prochaine injection : injecter la moitié de la dose d'entretien habituelle, et si elle est bien tolérée, revenir à la totalité de la dose d'entretien lors des injections suivantes.</p> |
| <p>Réaction à distance au point D'injection</p> | <p>Réaction systémiques sévères</p> | <p>Urticaire sévère/ œdème de Quincke</p> <p>Corticoïdes oraux : 2 mg/ kg sans dépasser 60 mg/jour pendant 2 à 3 jours.</p> <p>Antihistaminique-H1.</p> <p>Asthme sévère :</p> <p>Nébulisation d'un β_2 stimulant (salbutamol 0.02 ml/kg de la solution à 0.5% ou</p> | <p>Traiter la réaction et s'assurer que les symptômes ont complètement disparu.</p> <p>Le médecin devra envisager soit la poursuite à des dose plus faibles, soit l'arrête de l'ITS sous cutanée.</p> <p>En cas d'arrête, proposer au patient de continuer avec un traitement est disponible.</p> |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | <p>terbutaline ,1 ampoule unidose).</p> <p>Ou 14 bouffées d'un β_2 stimulant à courte durée d'action à répéter 2 fois après 5-10 minutes.</p> <p>Methylprednisolone : 2mg/kg.</p> <p>Oxygène par voie nasale.</p> | |
|--|--|--|--|

E. Méthode d'évaluation de l'efficacité de la désensibilisation :

La réduction des symptômes allergiques et la diminution de la consommation médicamenteuse des anti-allergiques (antihistaminique H₁ ; bronchodilatateur ; stéroïdes inhalés) sont essentiellement les seuls critères cliniques disponibles pour apprécier l'efficacité du traitement par désensibilisation, aucun paramètre biologique n'est dosé pour confirmer le succès ou l'échec de ce procédé de traitement.

Résultats et discussion

2. Résultats et Discussion :

2.1. Analyse de résultats de l'interrogatoire des patients :

On a essayé d'établir une analyse de l'interrogatoire portant sur certaines informations concernant les sujets inclus de notre étude. Les résultats sont récapitulés dans le l'annexe 2 Cette étude permet de ressortir l'influence de quelques paramètres sur la prévalence des allergies.

2.1.1. Prévalence des allergies selon le sexe :

D'après ce qui ressort de la figure1, les hommes semblent être plus atteints que les femmes. 56% de la population, soit 28 cas sont des hommes, alors que les femmes ne sont représentées que par 22 cas (44%).

Ce résultat est corrélant à ce que **De swert** a évoqué en **1999**, Il semble dans leur étude que les garçons montrent un risque d'atopie plus élevé envers les acariens, le pollen de graminées, l'allergène de l'épithélium du chat, ainsi que pour le développement de l'asthme (**De swert, 1999**).

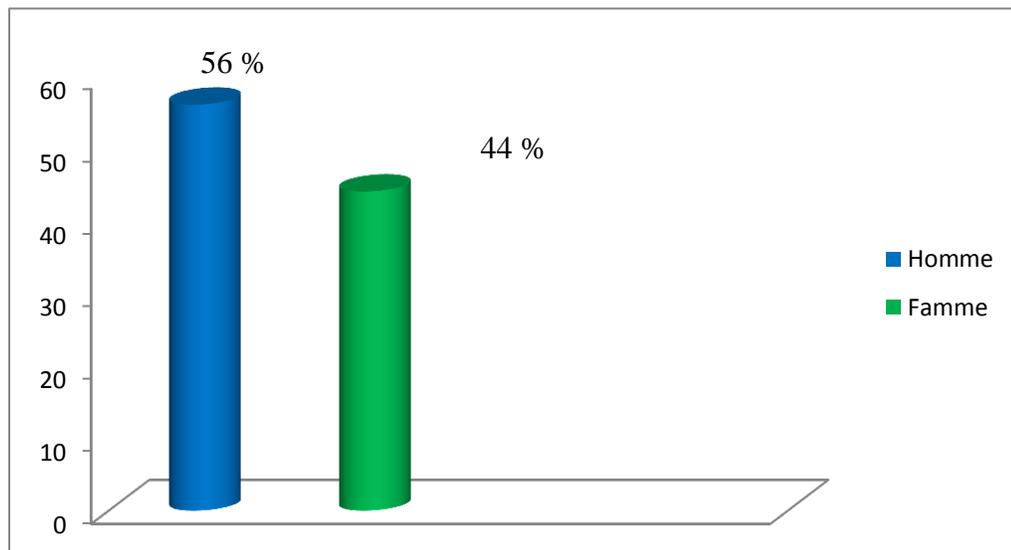


Figure. 24: Distribution des sujets allergiques étudiés selon le sexe

2.1.2. Prévalence des allergies selon l'âge :

Sur 50 patients allergiques qui ont été servi pour cet interrogatoire, Il a été constaté que l'allergie peut toucher toutes tranches d'âge, alors les sujets âgés de 15 à 30 ans paraient les plus touchés (figure 25).

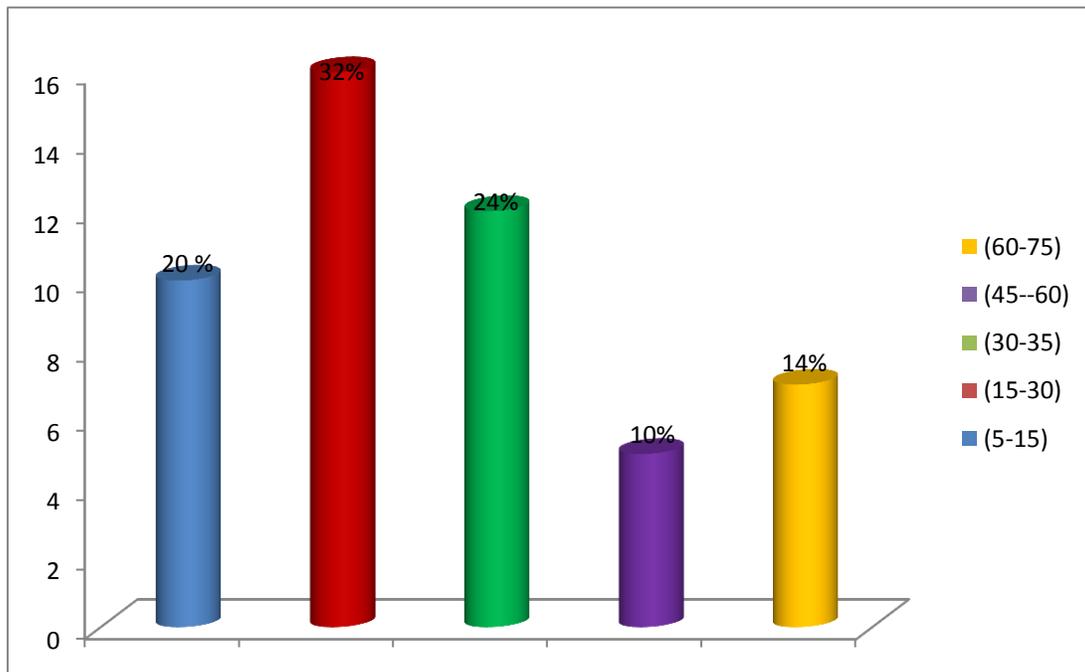


Figure. 25: Répartition des sujets allergiques étudiés selon l'âge.

Selon (**Chapel, 2004**), la prévalence des cas d'asthme diagnostiqués chez l'enfant augmente de 5% chaque année. Des nombreux facteurs contribuent à cette expansion, tel que la diminution du nombre des enfants par famille et le tabagisme.

En outre, les événements hormonaux (puberté, grossesse) peuvent influencer les allergies, donc, il est totalement erroné de croire par exemple, que la puberté va arranger un problème allergique d'enfance, au contraire, elle peut l'aggraver [5].

2.1.3. Répartition selon le type d'allergène en cause :

Sur les sujets inclus dans cette étude, différents types d'allergènes sont rencontrés, une grande partie des patients ont une allergie aux acariens, ils font 38% du total, les sujets sensibilisés à la poussière vont en deuxième position avec un pourcentage de 28%, soit

14 patients. Alors, 7 sujets sont allergiques aux grains de pollen (14%). D'autres allergènes différents (poils de chat, tabac et poussière du coton) sont moins fréquemment en cause (6%). Des allergies mixtes à deux allergènes sont aussi évoquées, l'association la plus rencontrée sur 8 % de la population été celle de la poussière et les acariens, 6% ont l'association poussière-pollen (Figure 26).

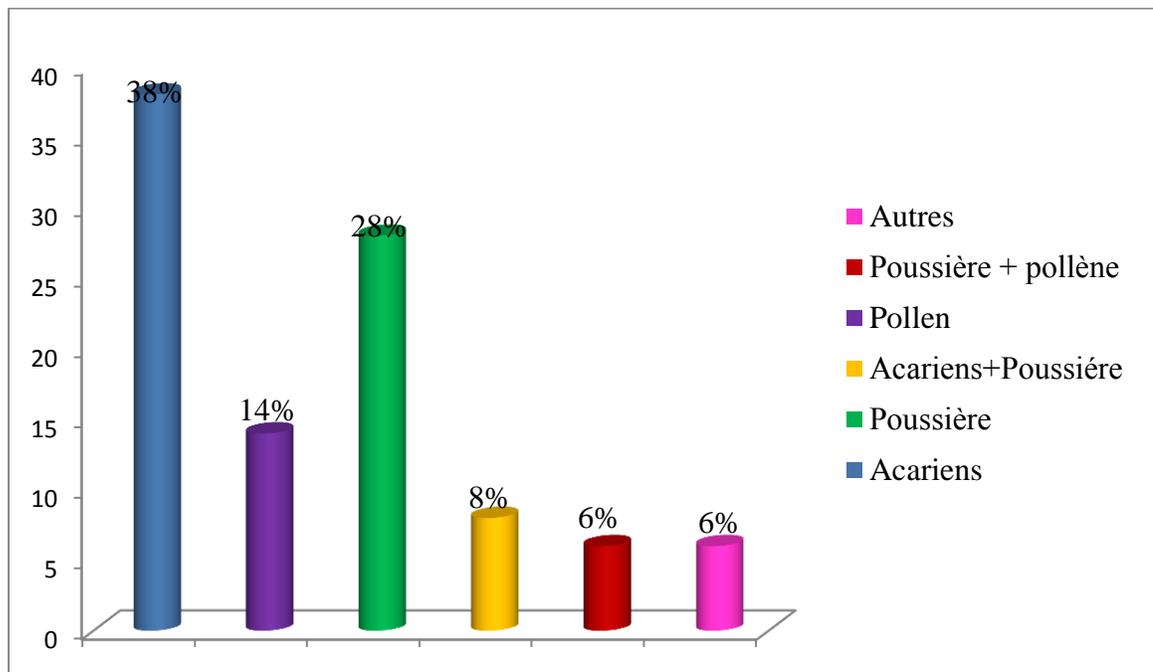


Figure. 26: Répartition des sujets allergiques selon le type d'allergène

Il a été constaté que d'après cette étude, les acariens et la poussière, séparés ou associés, sont les plus responsables des réactions d'allergie. Ce même résultat est évoqué par les allergologues au cours du questionnaire qui lui a été posé (voir l'annexe).

Quoiqu'il n'y a pas d'allergie sans exposition aux allergènes. Cette exposition a changé considérablement, que ce soit en qualité ou en quantité, avec les grandes changements du mode de vie dans le monde. Le confinement des habitats se traduit par une augmentation de la charge allergénique de l'air d'intérieur par les acariens et la poussière, ainsi que l'accroissement de la température et de l'humidité intérieure favorise le développement et multiplication de ces

acariens (El Yamani, 2006). Ce si va fournir aux sujets atopiques un milieu favorable pour le déclenchement d'allergie contre ces deux allergènes.

2.1.4. Prévalence de différents types des réactions allergiques :

Parmi les 50 sujets allergiques qui ont été interrogés, les rhinites allergiques est le type le plus fréquemment rencontrés des réactions allergiques, 56% des sujets ont présenté une rhinite, soit 28 cas. 16 sujets ont consulté l'allergologue à cause d'un asthme, ce qui représente 32% de la population étudiée. 22% des patients, soit 6 sujets, ont une bronchite allergique (la figure 27).

L'épidémiologie de l'asthme et de la rhino-conjonctivite allergique montre que la prévalence de ces affections en fait des problèmes de santé publique, en atteignant ou dépassant 10 % de la population pédiatrique (Abou Taam, 2010).

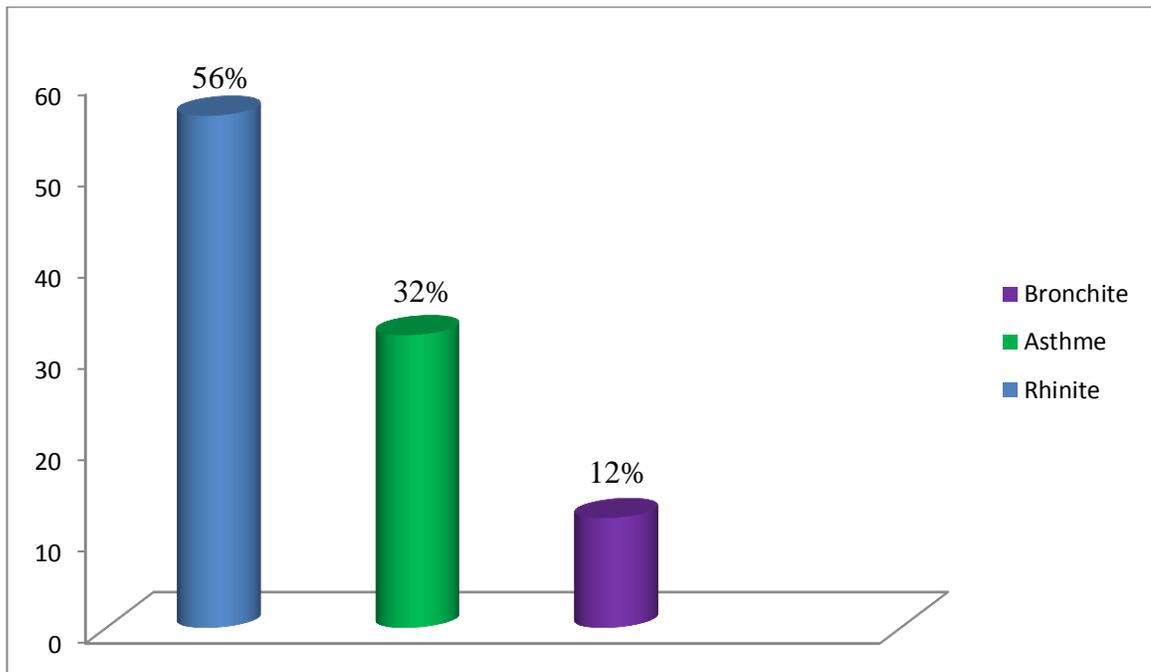


Figure. 27: Répartition des sujets allergiques selon le type de la réaction allergique

2.1.5. La fréquence de la désensibilisation dans la population allergique :

Parmi les 50 sujets allergiques qui ont été interrogés, 35 sujets subissent le traitement par la désensibilisation (70%).

Le questionnaire destiné aux sujets qui ne sont pas traités par la désensibilisation, 30% du totale de la population étudiée, évoque des patients qui ne connaissent pas cette technique, et ils

pensent que la prise des anti-allergiques est le seul moyen de soulager une allergie. D'autres ne veulent pas soumettre à ce type de traitement qui peut durer plusieurs années et cause des réactions secondaires plus ou moins dures. Le point de vue de cette tranche des patients a fait l'objet d'une question aux allergologues (voire ci-après).

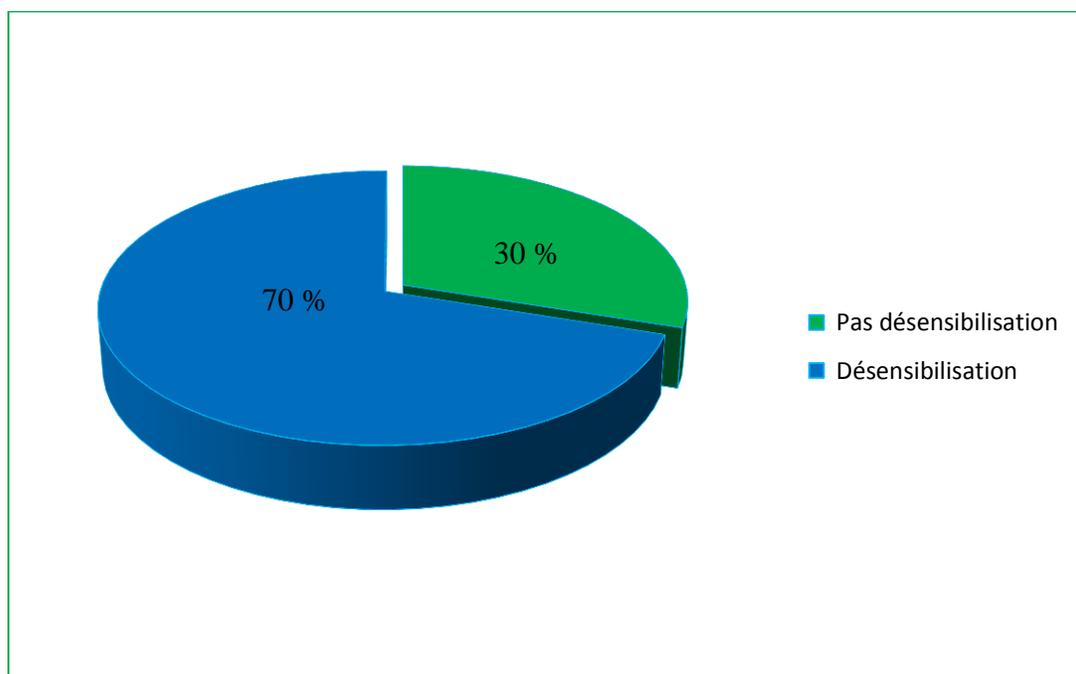


Figure. 28: La fréquence de la désensibilisation dans la population allergique

2.1.6. Fréquence des effets secondaires de la désensibilisation :

Sur les 35 sujets traités par la désensibilisation, plus de 42% ont présenté des effets secondaires après administration d'allergène (figure 29). Des réactions au niveau du point de pique locales sont rougeurs, le prurit et l'évolution d'un œdème sont les plus fréquentes. Ces signes sont d'intensité variable d'une personne à l'autre, et d'une vaccination à l'autre chez le même patient.

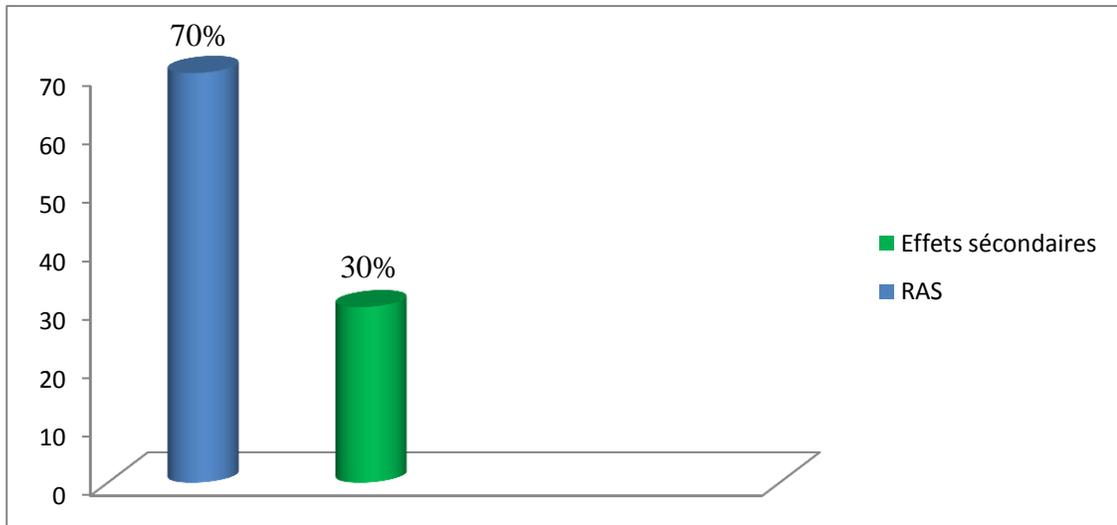


Figure. 29: Fréquence d'apparition des effets secondaires au cours de la désensibilisation

Les cliniciens indiquent qu'il existe un risque faible (< 1 %) mais réel de réactions anaphylactiques sévères après une injection d'allergène. Le risque d'accident létal est évalué à 1 pour 2,5 millions d'injections (**Abou Taam, 2010**). Malheureusement, peu de facteurs sont connus comme permettant d'identifier le patient à risque d'une mauvaise tolérance lors de la désensibilisation (**Birnbaum, 2005**).

2.1.7. Taux d'efficacité de la désensibilisation :

Parmi les 35 sujets qui ont traité par la désensibilisation, plus de 88% trouvent que c'est la meilleure méthode pour se débarrasser des symptômes d'allergie (figure 30). Vers 12% ont mentionné un soulagement léger de leurs signes allergiques mais pas une amélioration clinique proprement dite, ce qui peut être en relation avec la courte durée de leur traitement (15 jours à 1 mois et demi).

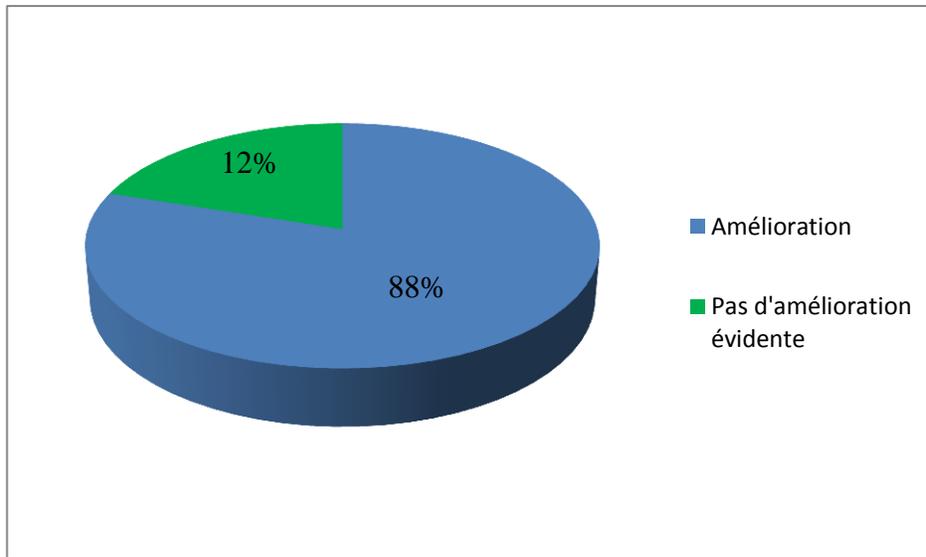


Figure. 30: Variation l'efficacité des sujets allergiques traités par la désensibilisation

Ce résultat est concordant avec ceux reporté par les allergologues, au cours du questionnaire qui lui on été posé, ils pensent que vers 90% de leurs patients subissant une désensibilisation bien pratiquée et bien suivis ont un état évidemment amélioré, ou même sont totalement guéris. Ainsi un nombre d'études scientifiques confirment un soulagement considérable des troubles peut être atteint chez quelque 80 à 90 % des patients traités (**Ballmer-Weber, 2008**).

L'efficacité de l'immunothérapie par voie sous cutanée a été clairement démontrée chez les patients souffrant de rhino-conjonctivite avec ou sans asthme aux pollens (**Rufin, 2005**), acariens et chat entre autres (**Abou Taam, 2010**) et allergies aux venins des hyménoptères (**Birnbaum, 2005**). Ses limites sont évidemment que ce traitement doit être administré au moyen d'injections sous cutanées et ce, sous supervision médicale, ce qui demande au patient plus de disponibilité pour les déplacements et de temps.

L'ITS sublinguale aussi a prouvé leur efficacité selon plusieurs études (**Bauer, 2009**), elle est avantageuse chez l'enfant en bas âge où un traitement par injection ne peut encore être mis en œuvre (**Ballmer-Weber, 2008**). Elle porte ainsi moins de risque de développement des réactions secondaires générales que l'ITS injectable (**Birnbaum, 2005**).

2.2. Analyse de résultats de l'interrogatoire de médecin :

L'interrogatoire des allergologues ressort que l'allergie est une pathologie en pleine expansion, en faisant un problème majeur de santé publique, surtout chez les enfants, qui sont généralement les plus consultés aux cliniques allergologiques.

Les allergologues ont à leur disposition une palette de produits médicamenteux, en administration locale ou générale, pour la plupart dénués d'effets secondaires sérieux. Ces médicaments soulagent tant qu'on les prend, mais ils ne changent rien à l'allergie et ne l'empêchent pas d'évoluer avec le temps. Dès l'arrêt de ces traitements médicamenteux, les troubles reprennent. Les médecins proposent la méthode de la désensibilisation pour traiter efficacement cette maladie. L'allergologue évaluera également d'éventuelles contre-indications à ce traitement, qui sont heureusement rares, et s'assurera enfin de la bonne compréhension du traitement et de l'adhésion du patient, conditions préalables au bon déroulement du traitement. La grossesse n'est pas une contre indication de la désensibilisation, mais on évitera la plupart du temps de la démarrer pendant cette période, mais en cas d'atteinte de la phase d'entretien le traitement peut être poursuivi sans aucun risque.

La désensibilisation est-elle efficace? Cette question, souvent posée, n'a plus lieu d'être depuis la mise au point par l'OMS en **1998** qui a définitivement établi les preuves de l'efficacité de l'immunothérapie spécifique conduite selon les bonnes pratiques. Les allergologues n'estiment que moins de 10% des cas poursuivant convenablement une désensibilisation avoir échoué.

En posant la question « la désensibilisation est-elle efficace longtemps ? », l'allergologue indique que l'efficacité de la désensibilisation peut s'observer quelques mois après sa mise en œuvre ; et persiste après l'arrêt du traitement, améliorant donc durablement la qualité de vie des patients désensibilisés.

En s'interrogeant des causes qui peuvent pousser un patient à interrompre leur traitement, les allergologues expliquent que la durée du traitement qui s'étale de 3 à 5 ans, peut sembler longue et insupportable pour quelques patients. Mais, n'oublions pas que l'allergie est une maladie chronique, au même titre que l'hypertension ou le diabète par exemple, nécessitant des traitements de plus longue durée encore le plus souvent.

2.3. Analyse de résultats de suivie des cas clinique :

Outre l'interrogatoire réalisé sur les patients, on a essayé d'établir un suivi de l'évolution clinique de certains cas disponibles aux cliniques allergologiques visitées au moment de notre travail.

Tableau 8: Présentation du cas clinique N°1

| Age | Sexe | Motif de consultation | Diagnostic | Antécédents thérapeutiques | Traitement prescrit | Protocole de traitement | | |
|------------|------|---|---|---|--|-------------------------|---------------|-----------|
| | | | | | | Date de vaccination | Concentration | Dose (ml) |
| 18 ans | ♀ | - Rhinite, jetage et prurit nasal, éternuements intenses, prurit oculaire avec larmoiement. | Le teste cutané indique l'installation d'une allergie respiratoire envers les grains de pollen. | - Antihistaminique -Anti-inflammatoires stéroïdiens. | Désensibilisation par voie sous-cutanée avec l'extrait de pollen, pratiquée depuis 4mois | 01-02-2013 | 0,1IR | 0,10 |
| | | | | | | 07-02-2013 | | 0,15 |
| | | | | | | 01-03-2013 | | 0,20 |
| | | | | | | 08-03-2013 | | 0,25 |
| | | | | | | 15-03-2013 | | 0,30 |
| | | | | | | 22-03-2013 | | 0,40 |
| | | | | | | 29-03-2013 | | 0,50 |
| | | | | | | 05-04-2013 | | 0,60 |
| | | | | | | 12-04-2013 | | 0,65 |
| 19-04-2013 | 0,70 | | | | | | | |

Ce premier cas présenté à la clinique de pneumo-allergologie (El Khroub, Constantine) est une patiente souffre des signes de rhinite, avec alternation des épisodes d'apparition et de régression des symptômes depuis plus de 5ans. Le diagnostic effectué révèle une rhinite saisonnière allergique aux grains de pollens. Elle a subit une désensibilisation injectable depuis 4mois, et malgré qu'on était en plein saison pollinique, la patiente a signalé une légère régression des signes de la maladie en comparaison avec la dernière saison.

L'ITS aux pollens est capable de modifier l'histoire naturelle de la maladie allergique en réduisant l'apparition de nouvelles sensibilisations ainsi que le risque d'évolution de la rhinite allergique vers un asthme.

Par rapport aux autres allergènes, les pollens présentent les particularités de leur production saisonnière ; et la variabilité pendant la saison même, des quantités de pollens inhalés d'un jour à l'autre. Ces deux caractéristiques expliquent la prudence des médecins envers cet allergène (Rufin, 2005).

Tableau 9: Présentation du cas clinique N°2

| Age | Sexe | Motif de consultation | Diagnostic | Antécédents thérapeutiques | Traitement prescrit | Protocole de traitement | | |
|--------|------|---|---|---------------------------------|---|-------------------------|---------------|-----------|
| | | | | | | Date | Concentration | Dose (ml) |
| 26 ans | ♂ | Jetage nasal, céphalée, dyspnée, bronchospasmes, toux quinteuse, depuis un an | Rhinite asthmatique de type 2, allergique causée par les acariens | Antihistaminique Corticoïdes | Désensibilisation par voie sous-cutanée avec l'extrait des acariens, pratiquée depuis 4 mois. | 30-11-2012 | 0,1 IR | 0,1 |
| | | | | | | 07-12-2012 | | 0,2 |
| | | | | | | 14-12-2012 | | 0,3 |
| | | | | | | 28-12-2012 | | 0,4 |
| | | | | | | 04-01-2013 | | 0,6 |
| | | | | | | 11-01-2013 | | 0,8 |
| | | | | | | 20-01-2013 | | 0,8 |
| | | | | | | 28-01-2013 | | 0,8 |
| | | | | | | 07-02-2013 | | 0,8 |
| | | | | | | 20-02-2013 | | 0,8 |

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|------------|--|-----|
| | | | | | | 01-03-2013 | | 0,8 |
|--|--|--|--|--|--|------------|--|-----|

Le deuxième cas présenté à la clinique de pneumo-allergologie (El Khroub, Constantine) souffre de rhinite asthmatique de type 2, causée par les acariens depuis une année, et malgré tout panoplie de médicaments qu'il a au paravent utilisé, il n'arrive pas à contrôler leur allergie. Un traitement par ITS sous cutanée lui a été prescrit depuis plus de 4 mois. La courte durée de traitement n'a pas empêché de signaler que le patient peut sentir un état de léger soulagement de leurs signes.

Il apparaît en effet que l'immunothérapie spécifique sous-cutanée est capable de diminuer le risque d'apparition de d'asthme chez des patients atteints de rhinite allergique. Il est à noter que chez les patients désensibilisés pour rhinite allergique et souffrant d'asthme, l'immunothérapie spécifique est efficace sur la rhinite, mais aussi sur l'asthme, ce qui témoigne de son action systémique (**Abou Taam, 2010**)

Tableau 10: Présentation du cas clinique N°3

| Age | Sexe | Motif de consultation | Diagnostic | Antécédents thérapeutiques | Traitement prescrit | Protocole de traitement | |
|------------|------|--|--|---|--|-------------------------|---------------|
| | | | | | | Date | Concentration |
| 36 ans | ♂ | Rhinite, éternuements, toux et bronchospasme, pendant cinq ans | Rhinite allergique envers la poussière et les acariens | Désensibilisation s/cutané pendant 3mois puis interruption durant 1an | Désensibilisation s/cutané par les extraits allergéniques à base des acariens et de la poussière pratiqué depuis | | |
| | | | | | | 09-09-2012 | 0,1 IR/ml |
| | | | | | | 15-09-2012 | |
| | | | | | | 22-09-2012 | |
| 12-11-2012 | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|---------------|------------------|----------|
| | | | | | plus de 8mois | 19-11-2012 | |
| | | | | | | 23-11-2012 | |
| | | | | | | Tous les 3 jours | 1 IR/ml |
| | | | | | | Pendant 1mois | |
| | | | | | | 18-12-2012 | 10 IR/ml |
| | | | | | | 25-12-2012 | |
| | | | | | | 01-01-2013 | |
| | | | | | | 08-01-2013 | |
| | | | | | | 26-01-2013 | |
| | | | | | | 29-01-2013 | |
| | | | | | | 02-02-2013 | |
| | | | | | | 25-02-2013 | |
| | | | | | | 12-03-2013 | |
| | | | | | | 26-03-2013 | |
| | | | | | | 10-04-2013 | |

Ce cas est un patient ayant déjà subi une désensibilisation s/cutané pendant 3mois pour traiter une rhinite allergique, après une importante amélioration, il a rompu le traitement durant 1an. Il s'est présenté à nouveau à la clinique de Dr. Aissaoui suite à la réapparition des symptômes. Il est sous traitement depuis plus de 8mois, il a mentionné une véritable amélioration de leur tableau clinique. En concordance avec des études réalisées dans ce cadre (**Rufin, 2005**), il a été montré pour les acariens et les pollens que l'efficacité de la désensibilisation peut s'observer de quelques semaines à quelques mois après sa mise en œuvre cette efficacité persiste après l'arrêt du traitement, améliorant donc durablement les patients désensibilisés.

Tableau 11: Présentation du cas clinique N°4

| Age | Sexe | Motif de consultation | Diagnostic | Antécédents thérapeutiques | Traitement prescrit | Protocole de traitement | | |
|-------|------|---|-------------------------------|--|---|-------------------------|---------------|-----------|
| | | | | | | Date | Concentration | Dose (ml) |
| 5 ans | ♂ | Broncho-constriction Dyspnée, toux, depuis 3 ans | Asthme causé par la poussière | Broncho-dilatateurs, corticoïdes inhalés | Désensibilisation par voie s/cutanée pratiqué depuis 1mois et 16jours | | 0,1 IR | 0,10 |
| | | | | | | 03-02-2013 | | 0,20 |
| | | | | | | 10-02-2013 | | 0,30 |
| | | | | | | 17-02-2013 | | 0,40 |
| | | | | | | 24-02-2013 | | 0,60 |
| | | | | | | 09-03-2013 | | 0,80 |
| | | | | | | 16-03-2013 | | 0,80 |
| | | | | | | 23-03-2013 | | 0,80 |
| | | | | | | 30-03-2013 | | 0,80 |

Le cas s'est présenté à la clinique de pneumo-allergologie (El Khroub, Constantine). Il souffre des signes d'asthme, due à une réaction allergique à la poussière. Après échec de corticothérapie, et dans l'essai de contrôler leur allergie, il a fait recoure au traitement par ITS sous cutanée depuis 1mois et demi. Au jour de sa dernière consultation, leurs parents n'ont pas signalé une amélioration évidente de ses symptômes. Il était logique de chercher à améliorer les signes de la

maladie grâce à une corticothérapie inhalée très précoce et prolongée. Les symptômes ont bien été améliorés, mais le cours de la maladie n'a pas été modifié. Seule l'ITS peut traiter étiologiquement et efficacement la maladie (**Abou Taam, 2010**). Il paraît nécessaire d'attendre un bon avancement du traitement pour avoir des résultats d'amélioration évidente.

Tableau 12: Présentation du cas clinique N°5

| Age | Sexe | Motif de consultation | Diagnostic | Antécédents Thérapeutiques | Traitement prescrit | Protocole de traitement | | | E |
|------------|------|------------------------------|------------------------------------|---|--|-------------------------|---------------|-----------|----|
| | | | | | | Date | Concentration | Dose (ml) | |
| 59 ans | ♂ | Signes d'asthme depuis 4 ans | Asthme due à la poussière du coton | Bronchodilatateurs Antihistaminiques | Désensibilisation par voie s/cutanée, pratiquée depuis 1an | 15-03-2012 | 0,1 IR | 0,10 | Re |
| | | | | | | | | 0,20 | |
| | | | | | | 22-03-2012 | | 0,40 | |
| | | | | | | 30-03-2012 | | 0,60 | |
| | | | | | | 09-10-2012 | | 0,80 | |
| | | | | | | 16-10-2012 | | | |
| | | | | | | 25-10-2012 | 1 IR | 0,10 | |
| | | | | | | 01-11-2012 | | 0,20 | |
| 08-11-2012 | 0,40 | | | | | | | | |
| | | | | | | | 0,60 | | |

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|------------|-------|------|
| | | | | | | 2012 | | 0,80 |
| | | | | | | 16-11-2012 | | |
| | | | | | | 24-11-2012 | | |
| | | | | | | 31-11-2012 | 10 IR | 0,15 |
| | | | | | | 02-01-2013 | | 0,15 |
| | | | | | | 07-02-2013 | | 0,20 |
| | | | | | | 15-03-2013 | | 0,30 |

Ce dernier cas, est un homme consulté à la clinique de pneumo-allergologie (El Khroub, Constantine), il travaille dans une fabrique de coton depuis plusieurs années. L'exposition fréquente à la poussière du coton, au sein de leur lieu de travail, lui a déclenché un asthme de quel il souffre depuis 4 ans. Il commence le traitement de désensibilisation depuis un an, et il a signalé une véritable amélioration de son tableau clinique et de leur qualité de vie. Les asthmes professionnels dus à des agents chimiques ou organiques, ne semblent pas être favorisés par un terrain atopique. Le risque principal de l'asthme professionnel est son évolution éventuelle vers une insuffisance respiratoire chronique (**El Yamani, 2006**). L'observatoire national des asthmes professionnels (**ONAP**) estime que l'incidence annuelle moyenne en France de l'asthme professionnel (**AP**) est de 24 cas par millions de travailleurs et que 9 % des asthmes ont une cause d'origine professionnelle (**ONAP, 2005**).

Conclusion

CONCLUSION

Les allergies ont un impact majeur sur l'individu et la société, tant par leurs fréquences que par leurs conséquences sur la qualité de vie et leurs coûts directs et indirects.

La prévalence de ces maladies semblent influencée par quelque facteurs étudiés dans le cadre du présent travail; l'âge et le sexe. La population étudiée révèle que les réactions allergiques les plus fréquentes sont les rhinites allergiques causées le plus souvent, par une allergie aux acariens et/ou à la poussière.

Les résultats extraits au cours de cette étude ont permis de mettre en évidence la désensibilisation ou immunothérapie spécifique en tant qu'un traitement moderne des maladies allergiques, modifiant en profondeur et de façon prolongée le terrain allergique, qui offre par rapport au traitement médicamenteux les avantages d'être curatif, de s'opposer au développement de nouvelles allergies, d'être préventif en évitant l'aggravation de la maladie.

La désensibilisation est un traitement sûr et efficace, à condition qu'elle soit prescrite à bon escient et que le protocole de traitement soit rigoureux et bien suivi. C'est le bon respect des indications et la bonne collaboration du patient et de son médecin, en suivant les protocoles prescrits qui font le succès de la désensibilisation. Malgré cette véritable efficacité, cette technique reste méconnue et sous estimée au sein de la population allergique en Algérie.

Les progrès actuels portent sur une meilleure caractérisation des allergènes et une meilleure standardisation des extraits, permettant d'assurer des traitements très rigoureux sur le plan posologie et minimiser ses effets secondaires. D'autres voies d'administration sont à l'étude : comprimées dans un proche avenir.

Résumé(s)

Résumé :

Les maladies allergiques sont en augmentation dans tous les pays du monde. Nos changements de mode de vie, d'environnement, provoquent cette erreur de défense du système immunitaire. Aujourd'hui, il est tout à fait possible de les soigner par la désensibilisation, qui est le seul traitement efficace, en modifiant l'histoire naturelle des maladies allergiques. Après un rappel bibliographique, nous avons réalisé durant les mois de mars à mai 2013, une enquête ciblant la mise en lumière de la désensibilisation avec leur pratique clinique, en essayant d'apprécier leur intérêt clinique dans le traitement des sujets allergiques. L'étude réalisée sur 50 patients dans deux cliniques allergologiques à Guelma et à Constantine, révèle des atteintes allergiques plus fréquentes chez les hommes (56%) que chez les femmes (44%), chez les jeunes de 15 à 30 ans que chez les plus âgés. Parmi ces cas, les rhinites allergiques sont les réactions allergiques respiratoires les plus fréquentes (56%), causées le plus souvent par les acariens (38%) et la poussière (28%). L'évolution du tableau clinique des sujets désensibilisés, rapportée par l'allergologue ou par les patients eux même, indique une véritable amélioration chez 88% d'entre eux. Malgré ces résultats, cette technique reste méconnue chez 30% de la population allergique interrogée.

Mots clés : Désensibilisation, Immunothérapie, Allergène, Hypersensibilité de type I, IgE.

Abstract

The allergic illnesses are in increase in all countries of the world. Our changes of life style, of environment, provoke this mistake of defense of the immune system. Today, he/it is quite possible to take care of them by the desensitization that is the only efficient treatment, while modifying the history natural of the allergic illnesses. After a bibliographic recall, we achieved during the months of March to May 2013, an investigation targeting the setting in light of desensitization with their clinical practice, while trying to appreciate their clinical interest in the treatment of the allergic topics. The survey achieved on 50 patients in two clinics allergologiques in Guelma and in Constantine, reveal more frequent allergic attacks at the men (56%) that at the women (44%), at the young of 15 to 30 years that at the most aged. Among these cases, the allergic rhinites is the most frequent respiratory allergic reactions (56%), caused the most often by the acariens (38%) and the dust (28%). The evolution of the clinical picture of the topics desensitized, returned by the allergist or by the patients them even, indicate a real improvement at 88% among them. In spite of these results, this technique remains underestimated at 30% of the allergic population interrogated.

Key words: Desensitization, Immunotherapy, Allergen, Hypersensitivity of I type, IgE.

ملخص

تزايد أمراض الحساسية في جميع بلدان العالم. التغيير في نمط الحياة والبيئة، يسبب خطأ في دفاع الجهاز المناعي و هو ما يسمى الحساسية. لكن اليوم أصبح من الممكن علاج الحساسية عن طريق عملية تقليص الحساسية ، و هو العلاج الوحيد الفعال الذي غير التاريخ الطبيعى لأمراض الحساسية ، بعد إستدعاء البليوغرافية، أجرينا خلال الفترة من مارس إلى ماي 2013 تحقيقا يستهدف الى تسليط الضوء على متابعة عملية تقليص الحساسية و متابعتهم لها ، مع محاولة لتقييم حالتهم في علاج حساسية. تمت دراسة 50 مريضا في عيادتين للحساسية قالمة وقسنطينة يكشف ان الحساسية اكثر انتشارا في فئة الرجال(56%) من بين النساء(44%) والشباب 15-30 سنة في كبار السن. من هذه الحالات، حساسية الأنف هي حساسية الجهاز التنفسي الأكثر شيوعا (56%)، في معظم الأحيان بسبب العث (38%) والغبار (28%). من خلال جدول متابعة عملية تقليص الحساسية للمرضى ، يشير إلى وجود تحسن حقيقي في 88% منهم. على الرغم من هذه النتائج، لا تزال هذه التقنية غير معروفة في 30% من المرضى الذين شملهم.

كلمات المفتاح : إزالة التحسس، العلاج المناعي، حساسية، فرط الحساسية من النوع الأول، الجسم المضاد gE النوعي.

Références bibliographiques

ABOU TAAM R., (2008). Rhinite allergique chez l'enfant. *Revue Française d'Allergologie*,; 48 : 394-8.

ANONYME., (2010). L'encyclopédie familiale de la santé. Edition Québec Amérique inc. Canada : P 278

ANNESI-MAESANO I., DIDIER A., KLOSSEK JM., CHANAL I., MOREAU D., Bousqurt J.(2002). The score for allergic rhinitis (SFAR) : a simple and valid assessment method in population studie. *Allergy.*, 57: 107-14(1).

BALLMER-WEBER B., (2008). Immunothérapie spécifique. Universitaire de Zurich.

BERKANE S., BOUJENAK A., (2010). Blattes et hypersensibilité : interaction avec le système immunitaire. Mémoire de master en biologie. Université 8 mai 1945, Guelma : P54.

BERNED D., (2002). L'évaluation du risqué allergène. Edition de Boeck.Paris : P10 :5

BIRNBAUM J., RAMADOUR M., MAGNAN A., VERVLOET D., 2003.

Hymenoptera ultra-rush venom immunotherapy (210 min): a safety study and risk factors. *Clin Exp Allergy* ; 33: 58-64.

BLANC F., (2008). Développement d'un modèle cellulaire de déclenchement de la réaction allergique. Applications a l'étude des allergènes du lait et de l'arachide, et évaluation de l'effet de traitements thermiques sur l'allergenicite de ara h 1. Thèse doctoral. Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement. Paris : P31, 33.

BONVALET M., (2011). Caractérisation et suivi chez l'Homme des réponses lymphocytaires T CD4 périphériques spécifiques d'allergènes, naturelles ou induites lors de traitement par immunothérapie allergénique. Thèse de doctorat. Université Paris : P35.

BOUSQUET J., (2002) The scorent for allergic rhinitis (SFAR): a simple and valid assessment method in populations studies. *Allergy* ; 57 : 107-14.(1)

BRUNNER., SUDDARTH., (1994). SOINS INFIRMIERS en médecine et en chirurgie (3^e édition française), de Boeck université, canada, P 1498.

CHAPEL H., HAENY M., MISBAH S., ET SNOWED N., (2004). Immunologie clinique : de la théorie à la pratique. Edition Boeck. Bruxelles : P85.

Cyrille H, Frédéric B. Mécanismes d'action de l'immunothérapie spécifique de l'allergène.

DEMOLY P., (2005). Rhinite allergique et polyposé nasosinusienne. Edition John Libbey Eurotext. Paris: P134.

DENNIS R.B., PETER J.D., SEAMUS J.M. ET IVAN M., (2008). Fondements de l'immunologie. 7^{ème} Edition de Boeck. Paris: P 341.

Des Roches A., Paradis L., Menardo JL., Bouges S., Daurès JP., Bousquet J., (1997) Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract ; Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* ; 99 :450-3.

De Swert LF., (1999). Risk factors for allergy. *Eurj. Pediatr.*, 159(2) :89-94.

DJAHMI D., MOUASS Z., TABONI H., (2010). Contribution à la détermination des paramètres immunologiques des allergies : cas des allergies aux acariens et aliment. Mémoire de master en biologie. Université de 8 Mai 1945, Guelma : P 6.

DOUZI N., (2010). Envenimation grave par piqûres d'abeilles (à propos d'un cas). Thèse doctorat. Université Sidi Mohammed ben Abdellah : P 68,76.

DUTAU G., (2002). Guide pratique de l'asthme chez l'enfant. Edition MMI. Paris : P 249.

FRANSISKA RZ., (1991). Étude de l'allergénicité de la caséine bovine: réponse proliférative des lymphocytes et mastocytes à l'alimentation en caséine et mise en évidence de l'absorption intestinale des antigènes chez des souris. Thèse doctorat. Université de Nancy .23p.

GALANOUD P., OURABAH R., (2007). Immunologie pour la pratique, Edition L & C Scientifique, Paris.

GERALD A., (2011). Profil des nourrissons atteints d'allergie aux protéines de lait de vache: étude rétrospective cas-témoins à l'hôpital Jean Verdier. Thèse de docteur en Médecine. Université Denis Diderot. Paris : P17.

GLEICH et al., Zimmermann EM, Henderson IL, Yunginger JW., (1982). Effect of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: a six-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* ; 70:261-71.

GUIU G., (2010). Évaluation de la prise en charge de la rhinite allergique en médecine générale: état des lieux dans le val de marne. Thèse doctoral. Université Paris Val-de-Marne : P 45.

HALKEN S., HOSTL A., HANSEN LG., ET OSTERBALLE O., (1992). Effect of allergy prevention on incidence of atopic symptoms in infancy. A prospective study of 159 "highrisk" infants. *allergy*, 47(5) 545. 553.

HASNAOUI M., SAADEDDINE M., (2011). Contribution à l'étude des protéines allergènes de l'arachide et détermination des différents paramètres physico-chimiques. Mémoire de master en biologie. Université de 8 Mai 1945, Guelma : P 12.

JANEWAY C A., TRAVERS P., WALPORT M., (2003). Immunobiologie. 2^{ème} édition de Boeck. Paris : P 12, 250.

JEAN S., (2012). Modulation de l'activité des neutrophiles humains par la prostaglandine E2 glycérylester. Mémoire Maître ès sciences. Université Laval : P17.

KINDT T.J., GOLDSLY R.A., OSBORNE B.A., (2008). Immunologie le cours de janus kulry avec question de révision. 6^{ème} édition dunod. Paris : P 382,390, 393.

LAURALLEE SH., (2006). Physiologie humain. 2^{ème} édition de Boeck. Paris : P 354.

LAVERDET C., ET MARTIN L., (2008). Allergies et irritation cutanées du jeune enfant, Cahiers de la puéricultrice. N° 220, Volume 4. 22-25p.

LAVERGNE F., (2001). Asthme. Edition estem. Paris : P 5

LICHTENSTEIN S., SLOVIC P., (1971). Reversals of preference between bids and choices in gambling decisions, *Oregon Research Institute, Eugene, Journal of Experimental Psychology*, Vol. 89, No. 1: P 46-55.

LIFRANI A., (2006). Etude du risque allergique à différentes protéines alimentaires mise au point de modèle de souris allergiques à l'arachide, à l'albumine, à la caséine et à la colle de poisson. Thèse Docteur vétérinaire. Institut National Agronomique .Paris : P 21, 23,25.

MAHROUG H., (2010). Contribution a l'étude de certaines protéines allergène alimentaire d'origine végétale et détermination de relation entre différents paramètres physicochimiques. Mémoire de magistère. Université mentouri, Constantine : P 18.

MALE D., (2005). Immunologie aide –mémoire illustré. 4^e édition de boeck. Paris : P 75, 127.

MARIEB E., (2008). Biologie humains principe d'anatomie et de physiologie. 8ème de beock .Paris : P 445.

MONDOULET L., (2005). Diversité de la réponse IgE dans l'allergie à l'arachide, Caractirisation des allergènes et devenir de leur potentiel allergique lors traitements thermique et processus digestifs. Thèse doctorat.Institut national des sciences appliquées de toulouse. France : P 16, 19.

MORIN S., (2012). Influence de la présence et de la composition du microbiote intestinal sur le développement et la prévention des allergies alimentaires. Thèse doctoral. Université Paris : P 21, 33.

PARHAM P., (2003). Le système immunitaire. Ed. De Boeck. Paris : P 407.

PAULI G., (2010). Immunothérapie spécifique mécanismes et conséquences thérapeutiques futures, Service de Pneumologie, :Hors série, n° 28, Avril 2010,P.229-231.

THEROND C., (1981). 101 Réponse à propos de l'allergie. Hachette : P 67p.

RABHI H., (1991). Immunologie générale. Édition office de la publication universitaire, Alger : P 50.

REVILLARD J.P., (2004). Immunobiologie 4^{ème} édition de Beock. Espane : P 4477.

ROGER., WOLTER., (1994). Alimentation du cheval. France agricole. France : P 1999.

ROMMEL S., (2012). Hypersensibilités alimentaires allergiques chez l'enfant : diagnostic, traitement et conseils du pharmacien. Thèse doctoral. Université de limoges : P 78.

ROSEN., GEHA., (2010). Cas cliniques en immunologie. Edition de boeck. Paris : P 345.

RUFIN P., (2005). Désensibilisation aux pollens : présaisonnier ou cosaisonnier ?
Pollen immunotherapy: pre-seasonal or co-seasonal treatment?. *Française d'allergologie et d'immunologie clinique* : 45 ; 555–560.

WAINSTEN J.P., (2009). Le Larousse médical. 3^{ème} édition Larousse. Paris : P 33.

Webographie

[1].anonyme, allergie respiratoire : [En ligne]

http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/allergies/sa_5374_rhinite_allergique_appli.htm.

(Consulte:27-02-2013).

[2].anonyme, allergie respiratoire. [En ligne]

<http://allergies.comprendrechoisir.com/infos/allergies-respiratoires>

(Consulte 27-02-2013).

[3]. Cabinet d'immunologie et allergologie. (2012). Qu'est ce que c'est ?la désensibilisation. [En ligne] www.immunologie-allergologie-paiano.ch (Consulté le 17-01-2013).

[4]. Anonyme. (2012).[En ligne]

http://www.google.dz/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&ved=0CDIQFjAB&url=http%3A%2F%2Fallergo.lyon.inserm.fr%2F2012_DESC%2FBOISSONNET_ITS_pratique.pdf&ei=viajUdutFIvH7AbO6IGIBw&usg=AFQjCNH14QuKaI4fTaI-8NymIRFvM8yNkg

(Consulté de 17-03-2013)

[5].Anonyme(2012).,Allèrgie.[En ligne]

<http://www.respir.com/images/AllergieDesensibilisationInjectionArreterPression.GIF> (Consulté le 22-04-2013).

Annexe(s)

Annexe 1 : Questionnaire des allergologues

Identification du médecin :

Q1 : Nom : Aissaoui

Prénom :

Abderrahmane

Q2 : exercez vous des activités d'enseignement ?

Oui

non

Si oui, dans quel domaine ?

Q3 : dans votre estimation quel est la tracelet la plus malades – touchée avec les allergies ?

Femelle

homme

enfant

plus âgés

Q4 : quel sont examen de laboratoire le plus fréquemment demandées ? Citer

- **IgE spécifique**
- **IgE unitaire**

Q5 : quels sont les types d'allergies le plus fréquenterent rencontrés ? Citez quelque maladie ?

- **asthme (acariens)**
- **Rhinite**
- **urticaire (cacahuète)**

Q6 : depuis quand avez-vous utilisé la stratégie de désensibilisation avec votre patients ?

Utilisé la stratégie de désensibilisation débute **l'année 1984.**

Q7 : quelle est selon vous l'intérêt de la désensibilisation dans la prise en charge médicale de l'allergique?

Très efficace

efficace

peu efficace

Q8 : quel est le pourcentage des patients qui accomplir le protocole de ITS ?

Le pourcentage des patients qui accomplir le protocole de ITS **40%.**

Q9 : quel sont les effets indésirables de ITS ?

Aggravation de la maladie si le malade n'est pas encore prêt pour une désensibilisation
absence des symptômes.

Q10: quel est le pourcentage des cas d'échec d'ITS ?

Le pourcentage des cas d'échec d'ITS **10%**.

Q11 : a ce que il y' a un traitement spécifique pour les femmes enceintes ?

Oui

non

Lequel ?

Q12 : quels sont les limites d'âges permettant utilisation de cette méthode ?

Âges permettant utilisation de cette méthode **6- 50 ans**.

Q13 : quel est le temps nécessaire pour avoir un soulagement des symptômes ?

Le temps nécessaire pour avoir un soulagement des symptômes **1 an**.

Q14 : quel est le pourcentage des cas qui abandonner l'ITS ?

Le pourcentage des cas qui abandonner l'ITS **50%**.

Annexe 2 : Questionnaire pour les patients

Date

N⁰ de patient

Identification de patient

Q1 : âge

Q2 : sexe F M

Q3 : situation familiale marie célibataire

Q4 : quelle est votre maladie ?

Q5 : quand t'il apparaitre cette maladie ?

Q6 : quels sont les symptômes de votre élicitée pathologique ?

Q7 : quel est la méthode de d'administration des médicaments instaures ?

Q8 : quel sont les traitements préconisés ?

Q9 : avez-vous déjà fait la méthode de désensibilisation ?

Oui non

Depuis quant, si oui, est ce qu'il y' a une amélioration avec cette stratégie.

Q10 : quel sont les symptômes qui apparaitre après chaque administration vaccinale ?

Annexe 3 : Tableau de résultat d'interrogatoire

| Age | Saxe | Type d'allergie | Les allergènes | Pendant | ITS | Durée d'ITS | Amélioration | Réaction d'ITS |
|--------|------|----------------------------|-----------------------|---------|-----|-------------------|--------------|-----------------------------|
| 18 ans | F | rhinite | Pollen | 5 ans | Oui | 4 mois | oui | Rougeur et prurit et oedème |
| 06 ans | F | asthme | acariens | 2 ans | Oui | 1 ans | oui | Rougeur et prurit et oedème |
| 59 ans | H | Asthme de type 2 | Poussière de coton | 4 ans | oui | 1 ans | oui | Rougeur et prurit et oedème |
| 24 ans | F | rhinite | Poussière | 2ans | oui | 1 ans | oui | prurit |
| 36 ans | H | rhinite | Poussière et acariens | 5ans | oui | 8 moi | oui | Rougeur et prurit et oedème |
| 09 ans | F | Rhinite | Pollen | 5 ans | oui | 4 moi | oui | X |
| 28 ans | H | Rhinite | poussière | 4 ans | oui | 2 ans | oui | X |
| 26 ans | H | Rhinite asthmatique type 2 | Acariens | 1 ans | oui | 1 moi et 11 jours | oui | X |
| 33 ans | H | Bronchites | Poussière | 2,5 | oui | 5mois | oui | X |
| 63 ans | H | asthme | Acarien | 1 ans | oui | 6 mois | oui | X |
| 5 ans | H | asthme | poussière | 3 ans | oui | 1 moi et 16 jours | oui | X |
| 22 ans | H | asthme | Poussière | 13 ans | oui | 1 ans | oui | X |
| 30 ans | H | bronchite | Poussière et pollen | 1 mois | oui | 0,5 mois | oui | X |
| 33 ans | F | Bronchite | Pollen | 4 ans | oui | 2 ans | oui | X |
| 64 ans | H | bronchite | Poussière | 1 ans | oui | 1 mois | oui | rougeur |
| 63 ans | H | Bronchite | Acarien | 2 ans | oui | 1 ans | oui | prurit |
| 42 ans | F | Bronchite | poussière | 4 ans | oui | 6 mois | oui | X |
| 47 ans | F | bronchite | acarien | 1 ans | oui | 9 moi | oui | X |
| 24 | F | Bronchite | poussière | 5 ans | oui | 2 ans | oui | Rougeur et |

| | | | | | | | | |
|--------|---|-----------|---------------------|--------|-----|--------|-----|-----------------------------|
| ans | | e | | | | | | prurit et oedème |
| 62 ans | F | Bronchite | Poussière | 20 ans | oui | 4 ans | oui | X |
| 18 ans | F | Rhinite | Acarie | 2 ans | oui | 5 mois | oui | élévation de Temp |
| 07 ans | H | Bronchite | Poils de chat | 3 mois | oui | 2 mois | oui | X |
| 12 ans | H | rhinite | acariens | 6 ans | oui | 1 an | oui | X |
| 33 ans | H | asthme | acariens | 10 ans | oui | 4 ans | oui | X |
| 09 ans | H | Rhinite | poussière | 5 ans | oui | 3 ans | oui | rougeur |
| 23 ans | F | asthme | poussière | 4 ans | oui | 2 ans | oui | Rougeur et prurit et oedème |
| 12 ans | F | rhinite | acariens | 2 ans | oui | 5 mois | oui | Rougeur et prurit et oedème |
| 50 ans | H | rhinite | poussière | 5 ans | oui | 2 ans | oui | X |
| 43 ans | H | asthme | Acarie et poussière | 11 ans | oui | 3 ans | oui | Rougeur et prurit et oedème |
| 8 ans | H | rhinite | Pollen | 2 ans | oui | 1 an | oui | Rougeur et prurit et oedème |
| 05 ans | F | rhinite | Acarie | 1 an | oui | 6 mois | oui | Rougeur et prurit et oedème |
| 62 ans | H | Rhinite | Acarie | 18 ans | oui | 4 ans | X | X |
| 23 ans | F | Rhinite | Pollen | 1 an | oui | 9 mois | X | X |
| 10 ans | H | asthme | Pollen et poussière | 3 ans | oui | 2 ans | X | X |
| 35 ans | F | Rhinite | Acarie | 10 ans | non | X | X | X |
| 40 ans | H | asthme | Poussière et acarie | 7 ans | non | X | X | X |
| 25 ans | H | Rhinite | Acarie | 3 ans | non | X | X | X |
| 38 ans | F | rhinite | pollen | 25 ans | non | X | X | X |
| 19 ans | H | Rhinite | acariens | 1 an | non | X | X | X |
| 21 ans | H | asthme | Pollen et poussière | 1 an | non | X | X | X |

| | | | | | | | | |
|--------|---|---------|----------------------|--------|-----|---|---|---|
| 25 ans | F | asthme | Poussière | 8 ans | non | X | X | X |
| 44 ans | F | asthme | Acarien et poussière | 30 ans | non | X | X | X |
| 26 ans | F | asthme | Pollen | 6 ans | non | X | X | X |
| 31 ans | H | asthme | Acarien | 8 ans | non | X | X | X |
| 43 ans | H | Rhinite | Acarien | 14 ans | non | X | X | X |
| 47 ans | H | Rhinite | acariens | 20 ans | non | X | X | X |
| 57 ans | F | Asthme | Poussière | 02 ans | non | X | X | X |
| 37 ans | F | Rhinite | Acarien | 03 ans | non | X | X | X |
| 29 ans | H | Rhinite | Tabac | 1 ans | non | X | X | X |
| 18 ans | F | Rhinite | Acarien | 2 ans | non | X | X | X |

Annexe 4 : Indice d'extrait

- **IR (Indice de Réactivité)** : un extrait allergénique titre 100 IR/ml lorsque, utilisé en prick-test à l'aide d'une Stallerpoint□ chez 30 sujets sensibilisés à cet allergène, il provoque une papule d'un diamètre de 7 mm (moyenne géométrique). La réactivité cutanée de ces sujets est simultanément démontrée par la positivité d'un prick-test au phosphate de codéine à 9 % ou à l'histamine à la concentration de 10 mg/ml.

- **IC (Indice de Concentration)** : un extrait allergénique a un indice de concentration de 100 IC/ml lorsque ses paramètres de fabrication correspondent au même rapport de dilution moyen que celui des extraits standardisés à 100 IR/ml de la même famille, ces extraits étant alors pris en référence. Lorsque la famille ne comporte pas d'extrait de référence standardisé, la valeur 100 IC/ml correspond à un extrait dont le rapport de dilution est établi d'après l'expérience médicale.

Annexe 5 : Extraits allergéniques

1. Acariens: *Acarus siro* (3.a); *Blomia tropicalis* (3.a); *Dermatophagoides farinae* (3.d); *Dermatophagoides pteronyssinus* (3.d); *Glyciphagus domesticus* (3.a); *Lepidoglyphus destructor* (3.b); *Tyrophagus putrescentiae* (3.a)

2. Pollens de graminées: Chiendent pied-de-poule (*Cynodon dactylon* (L.) Pers.) (3.d) ; Dactyle aggloméré (*Dactylis glomerata* L.) (3.d); Fétuque des prés (*Festuca pratensis* Hudson.) (3.a), Fléole des prés (*Phleum pratense* L.) (3.d); Flouve odorante (*Anthoxanthum odoratum* L.) (3.d); Houlique laineuse (*Holcus lanatus* L.) (3.a); Ivraie vivace (*Lolium perenne* L.) (3.d), Pâturin des prés (*Poa pratensis* L.) (3.d), 5 graminées (pollen de dactyle aggloméré, de fléole des prés, de flouve odorante, d'ivraie vivace, de pâturin des prés) (3.d) ; Seigle (*Secale cereale* L.) (3.c).

3. Pollens d'arbres : Aulne glutineux (*Alnus glutinosa* (L.) Gaertn.) (3.d) ; Bouleau blanc (*Betula pendula* Roth.) (3.d); Charme (*Carpinus betulus* L.) (3.a) ; Châtaignier (*Castanea sativa* Mill.) (3.a) ; Chêne pédonculé (*Quercus robur* L.) (3.a) ; Cyprès d'Italie (*Cupressus sempervirens* L.) (3.c) ; Frêne élevé (*Fraxinus excelsior* L.) (3.b); Génévrier de Ashe (*Juniperus ashei* Buchholz) (3.c); Hêtre (*Fagus sylvatica* L.) (3.a); Marronnier d'inde (*Aesculus hippocastanum* L.) (3.a); Mimosa (*Acacia dealbata* link.) (3.a); Noisetier (*Corylus avellana* L.) (3.d); Olivier (*Olea europaea* L.) (3.c) ; Peuplier blanc (*Populus alba* L.) (3.a) ; Platane hybride (*Platanus hispanica* x *Millex Munchh.*) (3.a) ; Robinier faux-acacia (*Robinia pseudoacacia* L.) (3.a) ; Saule marsault (*Salix caprea* L.) (3.a) ; Sureau noir (*Sambucus nigra* L.) (3.a) ; Tilleul à petites feuilles (*Tilia cordata* Mill.) (3.a) ; Troène (*Ligustrum vulgare* L.) (3.a)

4. Pollens d'herbacées : Ambrosie à feuilles d'armoise (*Ambrosia artemisiifolia* L.) (3.d) ; Amarante réfléchie (*Amaranthus retroflexus* L.) (3.a); Armoise commune (*Artemisia vulgaris* L.) (3.b); Chénopode blanc (*Chenopodium album* L.) (3.a); Colza (*Brassica napus* L.) (3.a); Marguerite (*Chrysanthemum leucanthemum* L.) (3.a); Ortie dioïque (*Urtica dioica* L.) (3.a); Pariétaire de Judée (*Parietaria judaica* L.) (3.c) ; Pariétaire officinale (*Parietaria officinalis* L.) (3.c); Pissenlit (*Taraxacum officinale* Web.) (3.a) ; Plantain lancéolé (*Plantago lanceolata* L.) (3.a); Solidage du canada (*Solidago Canadensis* L.) (3.a); Soude salsovie (*Salsola kali* L.) (3.a)

5. Moisissures : *Alternaria alternata* (3.c) ; *Botrytis cinerea* (3.a) ; *Pleospora herbarum* (3.a)

6. Phanères : phanères de chat (3.c) ; phanères de cheval (3.b) ; phanères de chien (3.b) ; phanères de cobaye (3.a) ; phanères de hamster (3.a) ; phanères de lapin (3.a).

7. Insectes: blatte germanique (3.b) ; moustique (3.b).

Annexe 6 : Liste de références d'extraits allergéniques

| | Les allergènes | Les extraits | | |
|-----|---------------------------------------|------------------|-----------|----------|
| | | Alyostal princk® | Staloral® | Alustal® |
| | Acariens | | | |
| 325 | <i>Acarus siro</i> | IC | IC | IC |
| 335 | <i>Blomia tropicalis</i> | IR | IR* | IR |
| 314 | <i>Dermatophagoides farinae</i> | IR | IR* | IR |
| 315 | <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> | IR | IR* | IR |
| 324 | <i>Glyciphagus domesticus</i> | IR | IR* | IR |
| 317 | <i>Lepidoglyphus destructor</i> | IC | IC | IC |
| 333 | <i>pyroglyphus africanus</i> | IC | IC | IC |
| 318 | <i>Tyrophagus putrescentiae</i> | IC | IC | IC |
| 350 | <i>D. pteronyssinus+D.farinae</i> | | IR* | IR |
| 330 | Acariens de stockage | IC | IC | IC |
| | Moissures et levures | | | |
| 400 | <i>Alternaria alternata</i> | IC | IC | IC |
| 425 | <i>Aureobasidium pullulans</i> | IC | IC | IC |
| 402 | <i>Botrytis cinerea</i> | IC | IC | IC |
| 407 | <i>Chaetomium globosum</i> | IC | IC | IC |
| 409 | <i>Epicoccum purpurascens</i> | IC | IC | IC |
| 410 | <i>Eepidermophyton floccosum</i> | IC | IC | IC |
| 413 | <i>Helminthosporium halodes</i> | IC | IC | IC |
| 417 | <i>Mucor racemosus</i> | IC | IC | IC |

| | | | | |
|-----|---------------------------------------|----|-----|----|
| 426 | Rhizopus nigricans | IC | IC | IC |
| 447 | Serpula lacrymans | IC | IC | IC |
| 432 | Stemphlium botryosum | IC | IC | IC |
| 405 | Trichotevium roseum | IC | IC | IC |
| | Mélange de moisures | | | |
| 401 | Mélange d'aspergillus | IC | IC | IC |
| 414 | Cladosporium | IC | IC | IC |
| 422 | Mélange de pénicillium | IC | IC | IC |
| 446 | Charbon céréaliers | IC | IC | IC |
| 445 | Levures de bière et de boulangerie | IC | IC | IC |
| | Phanères | | | |
| 507 | Poil de chat | IR | IR* | IR |
| 516 | Poil de cheval | IC | IC | IC |
| 509 | Poil de chien | IR | IR* | IR |
| 510 | Poil de cobaye | IC | IC | IC |
| 511 | Poil de hamster | IC | IC | IC |
| 512 | Poil lapin | IC | IC | IC |
| 506 | Plumes mélangées | IC | IC | IC |
| | Insecte | | | |
| 301 | Blatte germanique | IC | IC | IC |
| 303 | Ephestia | IC | IC | IC |
| 307 | Moustique | IC | IC | IC |
| | Pollen : herbacées et mélanges | | | |

| | d'herbacées | | | |
|-----|-----------------------|----|-----|----|
| 602 | Amarante | | | |
| 604 | Ambroisie | IC | IC | IC |
| 605 | Armoise | IR | IR | IR |
| 623 | Chénopode | IR | IR | IR |
| 714 | Chenopodiacées | IC | IC | IC |
| 625 | Colza | IC | IC | IC |
| 719 | Composées | IC | IC | IC |
| 636 | Houblon | IC | IC | IC |
| 641 | Luzerne | IC | IC | IC |
| 643 | Marguerite | IC | IC | IC |
| 646 | Moutarde | IC | IC | IC |
| 654 | Ortie | IC | IC | IC |
| 655 | Oseille | IC | IC | IC |
| 708 | Pariétaire | IC | IC | IC |
| 657 | Pariétaire officinale | IR | IR* | IR |
| 664 | Pissenlit | IR | IR* | IR |
| 665 | Plantain | IC | IC | IC |
| 673 | Solidage | IC | IC | IC |
| 710 | Soude ou chardon | IC | IC | IC |
| 678 | Tournesol | IR | IR* | IR |
| 679 | Trèfle | IC | IC | IC |

| | | | | |
|-----|--------------------------------|----|-----|----|
| | | IC | IC | IC |
| | Graminées et céréales : | | | |
| 601 | Agrostide | IC | IC | IC |
| 610 | Avoine | IC | IC | IC |
| 614 | Blé | IC | IC | IC |
| 624 | Chiendent | IC | IC | IC |
| 705 | Chiendent pied de poule | IR | IR* | IR |
| 627 | Dactyle | IR | IR* | IR |
| 630 | Fétuque | IC | IC | IC |
| 661 | Fléole | IR | IR* | IR |
| 631 | Flouve | IR | IR* | IR |
| 660 | Herbe de bahia | IC | IC | IC |
| 637 | Houlque laineuse | IC | IC | IC |
| 638 | Ivraie | IR | IR* | IR |
| 642 | Mais | IC | IC | IC |
| 652 | Orge | IC | IC | IC |
| 658 | Pâturin | IR | IR* | IR |
| 674 | Sorgho | IC | IC | IC |
| 671 | Seigle | IR | IR* | IR |
| 701 | 3 graminées | IR | IR* | IR |
| 687 | 4 céréales | IR | IR* | IR |
| 688 | 5 graminées | IR | IR* | IR |

| | | | | |
|-----------------------------|---------------------------------|----|-----|----|
| 690 | 5 graminées/4 céréales | | IR* | IR |
| 762 | 5 graminées/seigle | | IR* | IR |
| 689 | 12 graminées | IR | IR* | IR |
| Arbres et arbustes : | | | | |
| 609 | Aulne | IR | IR* | IR |
| 702 | Bétulacées | IR | IR* | IR |
| 615 | Bouleau | IR | IR* | IR |
| 619 | Charme | IR | IR* | IR |
| 620 | Châtaignier | IC | IC | IC |
| 621 | Chêne | IC | IC | IC |
| 716 | Cupressacée ou genévrier d'ashe | IR | IR* | IR |
| 626 | Crprés d'Italie | IC | IC | IC |
| 629 | Erable | IC | IC | IC |
| 696 | Fagacées | IC | IC | IC |
| 632 | Frene | IR | IR* | IR |
| 634 | Genévrier | IC | IC | IC |
| 635 | Hetre | IC | IC | IC |
| 644 | Marronnier | IC | IC | IC |
| 718 | Mélange d'arbres | IC | IC | IC |
| 648 | Mesquite | IC | IC | IC |
| 645 | Mimosa ou acacia | IC | IC | IC |
| 647 | Murier blanc | IC | IC | IC |

| | | | | |
|-----|----------------------------|----|-----|----|
| 649 | Noisetier | IR | IR* | IR |
| 650 | Noyer | IC | IC | IC |
| 715 | Oléacées | IC | IC | IC |
| 651 | Olivier | IR | IR* | IR |
| 653 | Orme | IC | IC | IC |
| 668 | Palmier dattier | IC | IC | IC |
| 659 | Peuplier | IC | IC | IC |
| 662 | Pin | IC | IC | IC |
| 666 | Plante | IC | IC | IC |
| 667 | Robinier | IC | IC | IC |
| 669 | Saule | IC | IC | IC |
| 717 | Salicacées | IC | IC | IC |
| 675 | Sureau | IC | IC | IC |
| 677 | Tilleul | IC | IC | IC |
| 680 | troéne | IC | IC | IC |
| | Produits végétaux : | | | |
| 903 | Latex | | | |
| 106 | Farine de blé | IR | | |
| 176 | Farine de lupin | IC | IC | IC |
| | | IC | | |

IR: référence disponible en IR/ml (indice de réactivité pour les extraits standardisés).

IC: référence disponible en IC/ml (indice de concentration pour les extraits non standardisés).

IR* : référence disponible à 300 IR/ml dans la gamme sublinguale : Staloral

