

Mise au point

Réactivités croisées et rhinoconjonctivite allergique : conséquences pratiques sur l'immunothérapie par le comprimé de pollen de fléole des prés

*Cross-reactivity and allergic rhinoconjunctivitis: Practical implications
for immunotherapy with a timothy grass pollen tablet*

P. Demoly^a, G.B. Jeanniard^{b,*}

^aInserm U657, service d'exploration des allergies, service des maladies respiratoires, hôpital Arnaud-de Villeneuve,
CHU de Montpellier, 371, avenue Doyen-Gaston-Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France

^b6, rue Lionel-Terray, 92150 Rueil, France

Reçu le 23 janvier 2012 ; accepté le 11 mai 2012

Disponible sur Internet le 2 juillet 2012

Résumé

L'immunothérapie spécifique (ITS) constitue actuellement le seul traitement étiologique des malades allergiques respiratoires. L'immunothérapie sublinguale (ITSL) est aujourd'hui largement pratiquée dans la rhinite allergique aux pollens de graminées. Son efficacité est due à la présence dans la muqueuse buccale de cellules de l'immunité ayant un phénotype régulateur, ce qui explique pourquoi l'ITSL est particulièrement appropriée pour induire une tolérance spécifique d'un antigène avec une plus grande innocuité. Parmi les végétaux, il a été mis en évidence au cours de ces dernières années de nombreuses homologies de structure. L'existence de cette forte réactivité croisée permet d'expliquer pourquoi des allergènes de fléole des prés administrés à un patient allergique à plusieurs graminées le protègent vis-à-vis de l'ensemble des allergènes de cette famille. Ainsi, depuis peu est apparue une nouvelle forme d'ITSL à base de comprimés d'extrait allergénique de fléole des prés (Grazax[®]), qui a obtenu une indication visant à « modifier l'évolution de la rhinite et de la conjonctivite allergiques déclenchées par les pollens de graminées chez les adultes et les enfants (à partir de cinq ans) ayant une symptomatologie clinique imputable à une allergie aux pollens de graminées ». Le développement clinique de ce comprimé a en effet démontré son efficacité sur la réduction des symptômes allergiques et la diminution de la consommation des traitements symptomatiques par les patients. Après cinq ans de mise à disposition et plus de 50 000 équivalents traitements-année, la revue systématique du profil de tolérance de ce comprimé est très favorable avec moins de deux incidents sévères pour 1000 traitements. Alors que la prévalence de la rhinite allergique a doublé en dix ans et que celle-ci touche 18 % des adultes et 11 à 27 % des enfants en France, quelle sera la place de cette nouvelle modalité de désensibilisation ?

© 2012 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Immunothérapie spécifique ; Immunothérapie spécifique sublinguale ; Fléole des prés ; Graminées ; Réactions croisées ; Grazax[®]

Abstract

Specific immunotherapy (SIT) is currently the only causal treatment of allergic respiratory diseases. Sublingual immunotherapy (SLIT) is widely utilized for allergic rhinitis to grass pollen. Its effectiveness is due to the presence in the oral mucosa of immune cells with a regulatory phenotype, which is why SLIT is particularly suitable for inducing an antigen-specific tolerance with greater safety. Among the plants, it has been demonstrated in recent years many structural homologies. The existence of this high cross-reactivity can explain why allergens of timothy administered to a patient allergic to various grasses protect against all allergens in this family. Thus, recently, there appeared a new form of SLIT based on a tablet of allergen extract of timothy grass (Grazax[®]) used in order to “change the course of rhinitis and allergic conjunctivitis triggered by pollen Grasses in adults and children (from 5 years) with clinical symptoms due to an allergy to grass pollen”. The clinical development of this tablet has indeed demonstrated its effectiveness in reducing allergic symptoms and consumption of symptomatic treatments for patients. After 5 years of availability and more than 50,000 year-equivalent treatments, the systematic review of the safety profile of this tablet is very favorable with

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail: pascal.demoly@inserm.fr (P. Demoly), gbj@wanadoo.fr (G.B. Jeanniard).

less than two serious incidents per 1000 treatments. While the prevalence of allergic rhinitis has doubled in 10 years and that it affects 18% of adults and 11 to 27% of children in France, how will be use this new form of desensitization?

© 2012 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Specific immunotherapy; Sublingual immunotherapy; Timothy grass; Cross-reactions; Grazax®

1. Introduction

L'immunothérapie spécifique (ITS) constitue actuellement le seul traitement étiologique des malades allergiques respiratoires [1].

Des travaux suggèrent même que l'ITS pourrait avoir un effet préventif sur l'apparition de nouvelles sensibilisations chez le monosensibilisé et sur l'aggravation des symptômes respiratoires dans la rhinite allergique [1,2].

C'est en 1911, lorsque Noon et Freeman réalisent « une inoculation prophylactique contre le rhume des foins » que tout commence. Noon publie alors dans le *Lancet* : « le rhume des foins est dû à une toxine soluble. Les patients présentent une réaction de sensibilité à cette toxine ». Avec Freeman, il croit que l'inoculation d'un extrait de pollen de fléole produit des antitoxines.

Puis Carl Prausnitz et Heinz Küstner démontrent qu'un anticorps est la base de la sensibilisation, par le transfert passif de la sensibilité cutanée au poisson.

Ensuite au cours des années 1960 sont réalisés les premiers essais cliniques « d'hyposensibilisation » en double insu avec un certain succès.

L'ITS va conforter ses résultats par la standardisation des extraits allergéniques et sa place se clarifier dans la prise en charge des allergies respiratoires, notamment par la meilleure compréhension de ses mécanismes d'action, ainsi que par la validation de nouvelles voies d'administration [1].

L'immunothérapie sublinguale (ITSL) est aujourd'hui largement pratiquée dans la rhinite allergique aux pollens de graminées, où l'ITS et l'ITSL ont montré une efficacité équivalente [3–5].

En 2010, la Société française d'allergologie (SFA) a décidé de promouvoir des recommandations pour la pratique clinique intitulées : « Recommandation pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique ». Elle déclare que « l'ITS réduit l'inflammation induite spécifiquement par l'allergène visé en agissant de façon étiologique sur le système immunitaire » [6].

Jusqu'à présent l'ITSL se présentait en solution aqueuse. Or, depuis peu est apparue sur le marché une forme comprimé aux extraits allergéniques de fléole des prés (Grazax®). Cette nouvelle forme a obtenu son AMM après un développement dont la phase clinique répond aux exigences modernes de l'Evidence-Based Medicine. Les résultats des essais cliniques confirment ceux des méta-analyses portant sur l'efficacité et l'innocuité de l'ITSL [5,7].

Quelle sera la place de cette nouvelle modalité de désensibilisation alors que la prévalence de la rhinite allergique a doublé en dix ans, touchant en France 18 % des adultes et 11 à 27 % des enfants et que les relations entre

pollens et effets sanitaires sont maintenant beaucoup mieux connues ? [8].

2. Mode d'action de l'immunothérapie sublinguale (ITSL)

2.1. Les spécificités de la muqueuse buccale

Rappelons que l'objectif de l'ITS est de rediriger les réponses lymphocytaires observées chez l'allergique contre l'allergène, en atténuant ou en transformant une réponse Th2 en une réponse Th1 et T régulatrice.

Trois populations de cellules présentatrices d'antigène (CPA) ont été décrites chez l'animal et retrouvées chez l'homme :

- dans la muqueuse, des cellules de Langerhans ;
- dans l'interface muqueuse et sous-muqueuse, des cellules dendritiques ;
- dans la sous-muqueuse, des cellules plasmacytoïdes.

Dans le contexte de l'ITSL, les allergènes ne sont pas absorbés dans le sang de façon significative mais sont rapidement capturés par les cellules dendritiques orales.

Ces cellules migrent ensuite dans les ganglions lymphatiques proximaux (chaîne cervicale/sous-maxillaire) où elles stimulent les lymphocytes T auxiliaires CD4+ naïfs. Ceux-ci prolifèrent et se différencient en lymphocytes Th1 et T régulateurs.

En présence de l'antigène, les CPA induisent l'apparition de lymphocytes T CD4+ qui produisent de l'IFN γ et de l'IL10, exerçant une activité suppressive sur les lymphocytes T activés.

Chez l'homme, il a été décrit une population intramuqueuse de cellules dendritiques exprimant des récepteurs de forte affinité pour les IgE et induisant la production d'IL 10, de TGF β et d'indole-amine 2 dioxygénase (IDO), ce qui entraîne une diminution de la prolifération des lymphocytes T.

Les cellules pro-inflammatoires, mastocytes, éosinophiles sont peu présentes au niveau de la sous-muqueuse buccale. En l'absence d'effraction de la muqueuse, leur contact avec l'allergène sera limité à l'exception de la langue, au niveau de laquelle les mastocytes semblent davantage localisés en surface [9].

2.2. Les réponses immunitaires observées dans les organes cibles

À ce niveau (Fig. 1), on observe que l'ITSL induit une diminution de la réponse immunitaire spécifique de l'allergène déposé :

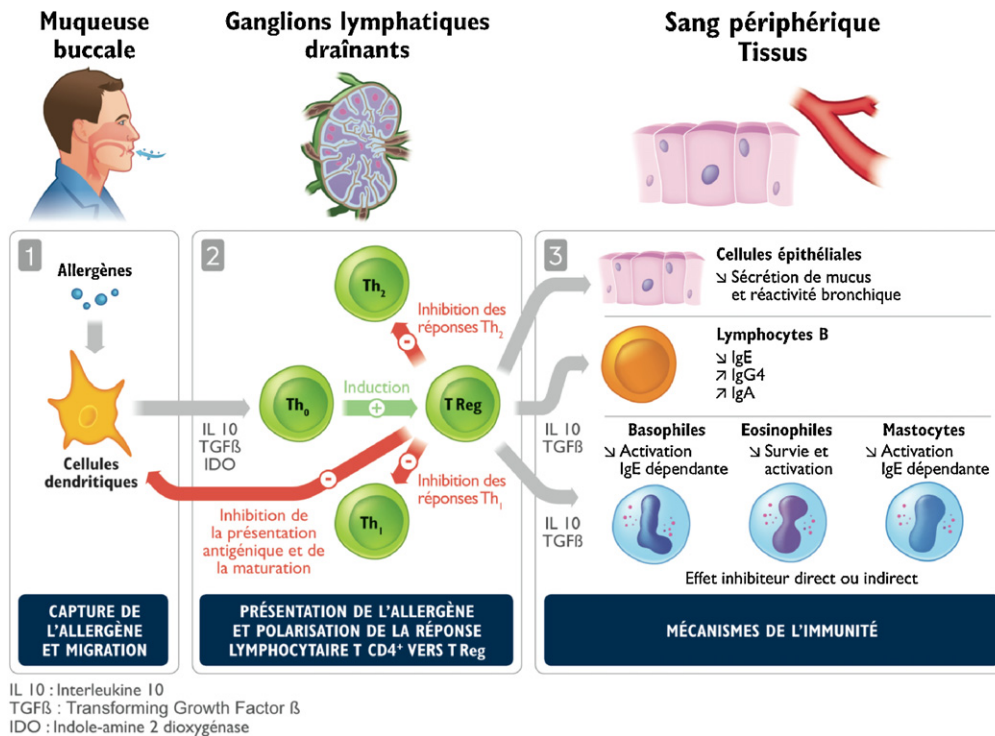


Fig. 1. Mécanismes immunologiques de l'immunothérapie sublinguale (ITSL). D'après [10].

- recrutement des cellules pro-inflammatoires ;
- libération d'histamine par les basophiles et les mastocytes ;
- production de protéases et de PGD₂ ;
- sécrétion d'ICAM1.

Comme pour l'ITS par voie sous-cutanée, on observe aussi :

- une augmentation initiale puis progressivement une diminution de la quantité d'IgE spécifiques ;
- une augmentation d'IgG1 et IgG4 bloquants spécifiques,
- une baisse du ratio IgE/IgG4, corrélée à une baisse de la réactivité cutanée tardive à l'allergène et aux manifestations cliniques, qui n'est cependant pas systématiquement retrouvée dans toutes les études [10].

Au total, les cellules de l'immunité buccale semblent présenter un phénotype régulateur qui expliquerait pourquoi l'ITSL est particulièrement appropriée pour induire une tolérance spécifique d'un antigène [9].

2.3. Les relations doses effets

Une étude de réactivité croisée avec des allergènes recombinants dont Phl p 1 a démontré que la muqueuse sublinguale tolère des doses d'allergènes 100 fois supérieures à celles tolérées par la peau [10].

Il a été constaté que le pourcentage de cellules dendritiques qui capturent l'allergène est en relation avec la dose d'allergène : de fortes doses augmentent proportionnellement l'absorption et la capture de l'allergène au niveau de la

muqueuse buccale, permettant une stimulation optimale des lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques périphériques [10].

Il a été récemment démontré avec Phl p 5 que les cellules dendritiques de la muqueuse orale se lient avec cet allergène selon un mode dose et temps dépendants. De plus, Phl p 5 augmente de manière significative la capacité migratoire de ces cellules, ralentit leur maturation et stimule fortement leur production de TGF-β1 et IL-10 [11].

L'exposition à des doses variables d'allergènes, quelle que soit la voie d'administration utilisée, produit des effets très différents sur les réponses lymphocytaires T. Des doses plus faibles ont tendance à induire une réponse de type Th₂, alors que des doses plus fortes induisent une réponse Th₁. Ces données peuvent remettre en cause le dogme des schémas posologiques d'augmentation de doses en début de traitement dans le cadre de l'ITSL [10].

3. Le concept de réactivité croisée et ses implications

3.1. Nomenclature des allergènes

Sous l'égide de l'OMS, des biologistes spécialistes en immuno-allergologie ont commencé à isoler parmi les allergènes de graminées des groupes fondés sur leur poids moléculaire et leur mobilité isoélectrique. À partir de 1983, ces réunions d'experts ont établi la nomenclature des allergènes prenant en compte leurs caractéristiques biologiques, leur poids moléculaire, leur structure et leurs fonctions.

La liste actualisée comporte :

- la source de l'allergène ;
- le nom scientifique latin ;
- la signalétique de l'allergène qui se résume aux initiales de l'espèce (Phl p pour la fléole des prés ou Der p pour *Dermatophagoides pteronyssinus*) et à un numéro Der p 1, Der p 2, s'il existe plusieurs allergènes identifiés ;
- la masse moléculaire en kilo-daltons ;
- les fonctions biologiques identifiées ;
- les homologies connues avec d'autres protéines.

3.2. Allergène majeur

Un allergène majeur est une fraction allergisante d'un extrait ou d'une source allergénique, vis-à-vis duquel 50 % ou plus d'un groupe de patients a une allergie prouvée et dont le sérum contient des IgE de haute affinité.

Les allergènes mineurs sont reconnus par moins de 50 % d'une population d'allergiques.

Les structures primaire, secondaire et tertiaire de nombreux allergènes ont été déterminées. C'est surtout la structure tertiaire ou tridimensionnelle qui conditionne l'allergénicité et les éventuelles réactions croisées. On estime que lorsqu'il existe une homologie de structure d'au moins 25 % entre deux allergènes, leur conformation spatiale est comparable. Les IgE spécifiques reconnaissent les épitopes des allergènes. Des allergènes différents peuvent avoir des épitopes communs, d'où l'existence d'une homologie d'autant plus étroite que des allergènes proviennent de plantes plus proches sur le plan taxonomique [12,13].

3.3. Des graminées et des hommes

Sous nos climats tempérés, les pollens de graminées sont une des causes majeures d'allergies respiratoires chez les atopiques.

La famille des poacées (autrefois appelées graminées) — nom scientifique *poaceae* ou *gramineae* — constitue une importante famille botanique. Elle tire son nom actuel du genre *Poa* (les pâturins). Elle comprend ce qu'on appelle communément des « herbes », mais aussi des plantes comme le bambou.

C'est une famille cosmopolite qui présente un intérêt économique majeur puisqu'elle assure une grande partie de la nourriture de l'humanité [14].

Cette famille comprend plus de 10 000 espèces réparties en 650 genres (Fig. 2). En France, 360 espèces et 80 genres sont indigènes [15,16].

On peut se demander quels sont les allergènes « majeurs » parmi les pollens de graminées qui seraient à l'origine des manifestations allergiques observées chez l'homme [17].

À ce jour, dix groupes d'allergènes de graminées ont été décrits. Les allergènes considérés comme majeurs appartiennent aux groupes 1, 2/3 et 5 [13].

La fléole des prés présente des allergènes appartenant à huit groupes sur les dix décrits et, surtout, lorsque l'on quantifie le pourcentage de réactions à ces allergènes dans un

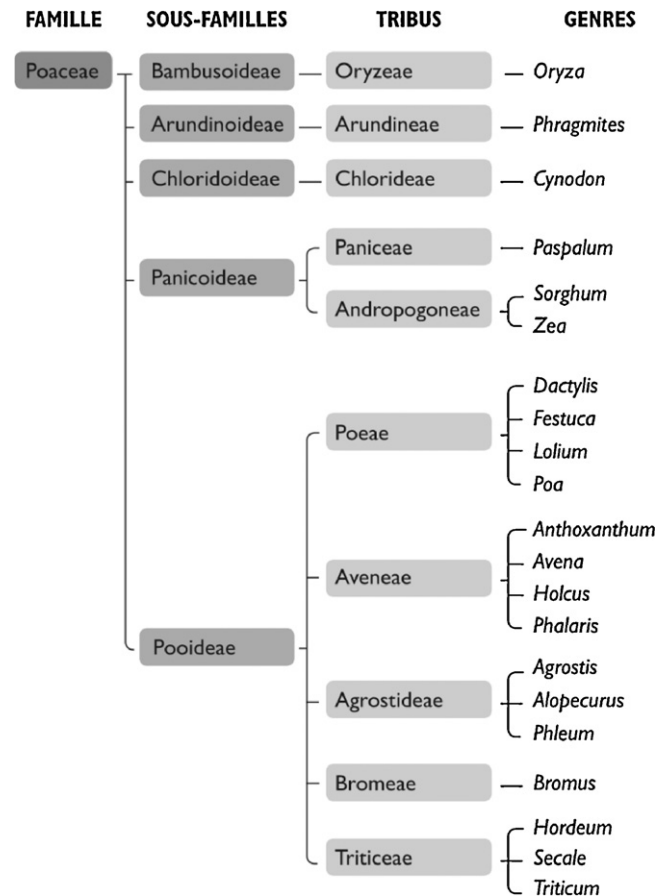


Fig. 2. Phylogénie de la famille des poacées (autrefois appelées graminées). D'après [14].

pool de sérum de patients allergiques, on retrouve 96 % de patients sensibilisés à l'allergène de fléole du groupe 1 (Phl p 1) et 80 % des patients à l'allergène de fléole du groupe 5 (Phl p 5).

Chez les végétaux, l'analyse des allergènes a permis de mettre en évidence au cours des dernières années de nombreuses homologies de structures.

Ces nouvelles connaissances ont des conséquences cliniques et diagnostiques :

- conséquences cliniques : aux allergies croisées « historiques » tel que le classique « syndrome pomme/bouleau » est venu s'ajouter une liste impressionnante de syndromes de sensibilisations et d'allergies croisées ;
- conséquences diagnostiques : ces sensibilisations croisées permettent de simplifier la pratique des prick-tests puisque l'on sait, par exemple, que l'extrait de bouleau est suffisant pour le diagnostic de sensibilisation aux bétulacées [12,13].

Concernant les graminées, on sait qu'il existe une forte allergénicité croisée reposant sur une homologie marquée entre certains épitopes des allergènes des groupes 1, 2/3, et 5 [13].

3.4. Communauté allergénique et épitopique

Le terme « épitope », consacré par Niels Jerne en 1960, s'applique au déterminant antigénique ou à une partie d'une molécule reconnue par un anticorps [18].

L'étude fine des épitopes B présents sur les allergènes de toutes origines permet de préciser et d'identifier la région de la molécule responsable des réactivités IgE croisées.

Or, le phénomène essentiel permettant de déterminer la spécificité de la réponse immunitaire est le recrutement sélectif des clones cellulaires B et T spécifiques de l'antigène.

Ainsi, il existe deux types de spécificité en fonction de l'épitope impliqué :

- épitope B : cette spécificité est liée à la séquence d'une région de l'allergène située à la surface de la structure tridimensionnelle de la molécule. Cet épitope B est reconnu par un anticorps ;
- épitope T : il s'agit d'une région plus interne dans la molécule. Elle apparaît après apprêtement de l'antigène par la cellule présentatrice de l'antigène. Elle correspond à une structure séquentielle portée par le peptide linéaire qui se lie au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II pour activer spécifiquement un récepteur situé sur les lymphocytes T.

Les réactions croisées entre allergènes, cliniquement observables, peuvent être précisées et identifiées grâce à la connaissance fine des épitopes B présents sur ces allergènes [19].

Cette connaissance se développe grâce à l'utilisation des technologies de l'ADN recombinant qui permettent l'obtention de réactifs standardisés parfaitement caractérisés sur le plan immunochimique et pouvant être produits à grande échelle.

Les progrès réalisés ces dernières années concernant la caractérisation des allergènes au plan moléculaire — soit au niveau protéique par séquençage en acides aminés, soit au niveau de l'ADN — ont pour but d'établir des stratégies thérapeutiques de plus en plus efficaces avec le moins d'effets secondaires possible. Ces stratégies s'appuient sur l'utilisation d'allergènes recombinants et l'identification précise des épitopes.

Il suffit par exemple de quelques allergènes croisés recombinants bien choisis pour détecter une allergie aux graminées.

Une étude a ainsi montré que l'allergie aux pollens de graminées peut être détectée avec un mélange de quatre allergènes recombinants de la fléole chez 94,5 % des patients sensibilisés aux graminées et originaires de pays différents (Europe, Japon, Canada), ce qui correspond à des patients confrontés à environ 9000 espèces de graminées différentes et sensibilisés uniquement à certaines d'entre elles, voire une seule pour certains [20].

Une autre étude réalisée en Pologne avec des allergènes recombinants de fléole a mis en évidence des résultats statistiquement significatifs vs placebo dans la désensibilisation aux graminées chez des patients atteints de rhinoconjonctivite

allergique (scores symptomatique, de médicaments antiallergiques associés, de qualité de vie) [21].

4. Réactivité croisée et analyse de la réponse immunitaire

Dans une étude récente, les auteurs ont analysé qualitativement et quantitativement la réponse immunitaire obtenue chez des patients soumis à une ITSL à la fléole seule, vis-à-vis de neuf espèces de graminées unitaires (*Phleum pratense*, *Poa pratensis*, *Festuca pratensis*, *Dactylis glomerata*, *Arrhenatherum eliatum*, *Lolium perenne*, *Holcus lanatus*, *Agrostis stolonifera*, *Anthoxanthum odoratum*, *Secale cereale*) et de quatre mélanges [15].

4.1. Réactivité croisée directe des IgE spécifiques des graminées

Il a ainsi été démontré que les IgE spécifiques induites par la fléole seule sont capables de reconnaître les quatre mélanges de graminées étudiés (Fig. 3) :

- mélange 1 : *A. eliatum*, *D. glomerata*, *F. pratensis*, *L. perenne*, *P. pratense*, *P. pratensis* et *S. cereale* ;
- mélange 2 : *A. odoratum*, *D. glomerata*, *L. perenne*, *P. pratense* et *P. pratensis* ;
- mélange 3 : *D. glomerata*, *F. pratensis*, *H. lanatus*, *L. perenne*, *P. pratense* et *P. pratensis* ;
- mélange 4 : *A. stolonifera*, *A. odoratum*, *A. eliatum*, *D. glomerata*, *F. pratensis*, *H. lanatus*, *L. perenne*, *P. pratense*, *P. pratensis*, *S. cereale* [15].

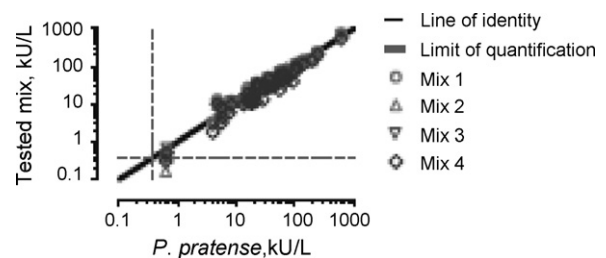


Fig. 3. Corrélation de la réponse IgE entre un mélange de quatre pollens de graminées et un extrait de pollens de fléole seule. D'après [15].

4.2. Inhibition croisée des IgE spécifiques des graminées

De même, le pouvoir inhibiteur d'un extrait de fléole seule sur les IgE de sérums de patients sensibilisés aux différents mélanges a été mis en évidence chez la totalité des patients testés (Fig. 4). Pour ce faire, la réponse IgE spécifique contre les quatre mélanges de pollens de graminées a été observée avant et après ajout d'un extrait de pollens de fléole seule. Pour les quatre mélanges, l'extrait de pollens de fléole inhibe totalement la liaison des IgE spécifiques aux allergènes des mélanges [15].

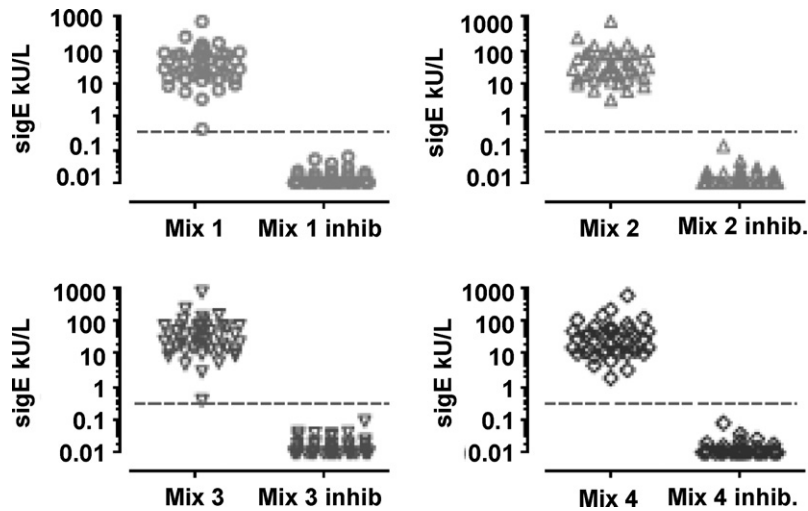


Fig. 4. Inhibition de la liaison IgE spécifiques-allergènes de quatre mélanges de graminées par un extrait de pollens de fléole seule. D'après [15].

4.3. Stimulation croisée des cellules T

Les lignées cellulaires T spécifiques de Phl p 1 et Phl p 5 sont stimulées de manière équivalente par chacune des six espèces de graminées testées (10 µg de *P. pratense*, *D. glomerata*, *P. pratensis*, *A. odoratum* et *L. perenne*) (Fig. 5) [15].

4.4. Réactivité croisée des IgG4 spécifiques des graminées

Les IgG4 spécifiques des sérums de patients traités en ITSL ou ITSC par extraits de pollens de fléole seule sont révélés et quantifiés par neuf extraits de graminées et quatre mélanges de graminées. Les réponses IgG4 vis-à-vis des neuf extraits et des quatre mélanges sont corrélées à celle observée vis-à-vis d'un extrait de pollens de fléole seule (Fig. 6) [15].

Compte tenu des données immunologiques obtenues dans cette étude, les auteurs suggèrent que l'utilisation d'une seule espèce de graminées devrait être suffisante pour réaliser une ITS efficace sur l'ensemble des poïdeae [15].

Ces résultats sont cohérents avec les recommandations publiées en 2011 par l'American Academy of Allergy Asthma

and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters : « Puisque la plupart des graminées des zones tempérées partagent leurs allergènes majeurs, l'utilisation d'un membre représentatif du groupe (par exemple, *Lolium perenne*, brome ou fléole) est généralement efficace contre l'ensemble du groupe » [2].

5. Efficacité clinique : les résultats du comprimé aujourd'hui disponible en France

Un comprimé de désensibilisation indiqué chez les adultes et les enfants de plus de cinq ans souffrant de rhinite et/ou de conjonctivite aux graminées est disponible en France depuis début 2011.

Les études cliniques ont débuté dès 2001 (Fig. 7), avec [7] :

- 2001 : étude de phase I [22,23] ;
- 2001/2003 : étude de recherche de doses [24] ;
- 2003 : étude de phase I, II [25] ;
- 2004 : étude de phase III, long terme GT08 (étude AMM) [26].

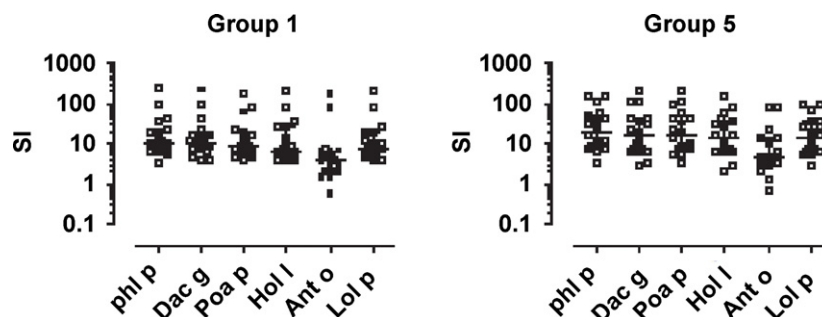


Fig. 5. Stimulation des lignées cellulaires T spécifiques de Phl p 1 (figure de gauche) et de Phl p 2 (figure de droite) par 10 µg de *Phleum pratense*, *Dactylis glomerata*, *Poa pratensis*, *Anthoxantum odoratum* et *Lolium perenne*. D'après [15].

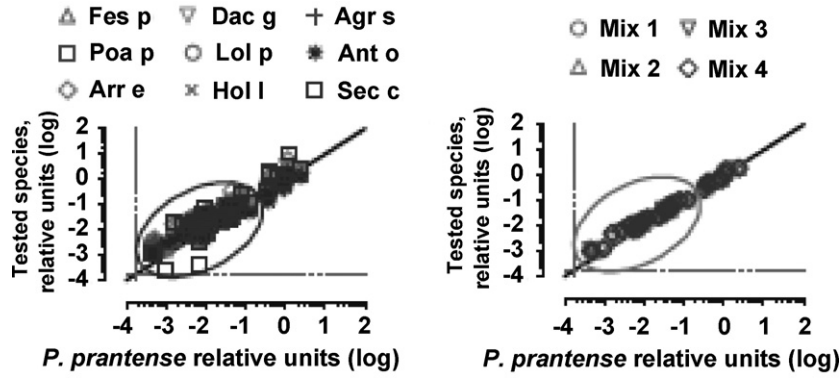


Fig. 6. Corrélation entre la réponse IgG4 obtenue avec neuf extraits de graminées (figure de gauche), quatre mélanges de graminées (figure de droite) et celle vis-à-vis d'un extrait de pollens de fleóle seule. D'après [15].

5.1. Données cliniques d'efficacité chez l'adulte

L'étude long terme GT08, multinationale, randomisée, en double insu, contrôlée contre placebo, a évalué l'efficacité du comprimé (Grazax®) en une prise quotidienne chez 634 patients adultes souffrant de rhinoconjonctivite induite par les pollens de graminées.

Soixante-douze pour cent des patients présentaient une réponse positive aux tests cutanés à un ou plusieurs allergènes autres que les pollens de graminées.

L'efficacité a été évaluée sur le score quotidien moyen des symptômes de rhinoconjonctivite et le score médicamenteux mesurés sur une saison de pollens de graminées.

Le traitement était débuté au moins 16 semaines avant le début prévu de la première saison des pollens de graminées et était poursuivi toute l'année.

Les résultats ont été établis pendant et après les trois années de traitement par comprimé (traitement les trois premières années et deux ans de suivi).

Globalement, on observe une diminution des symptômes allergiques vs placebo statistiquement significative dès la première année de traitement (diminution de 31 % vs placebo),

au cours de laquelle on note également une diminution importante de la consommation de traitements symptomatiques vs placebo (diminution de 38 % vs placebo). Ces résultats sont améliorés en année 2 et stabilisés par la suite.

Par ailleurs la grande majorité des patients traités, soit plus de huit sur dix, déclare se sentir mieux, voire beaucoup mieux, dès la première saison [27].

Cette étude a aussi été conçue pour évaluer l'effet rémanent du traitement un an puis deux ans après son arrêt. La persistance du bénéfice clinique a ainsi pu être démontrée sur le score symptomatique jusqu'à deux ans après l'arrêt du traitement [28].

5.2. Données cliniques de tolérance chez l'adulte

Dans des études réalisées chez des patients adultes, 70 % des patients recevant le comprimé ont rapporté des effets secondaires au cours de la première année de traitement. Cette valeur était nettement plus faible au cours de la deuxième année de traitement continu. Les réactions indésirables rapportées très fréquemment chez des adultes ayant une rhinoconjonctivite allergique saisonnière induite par les

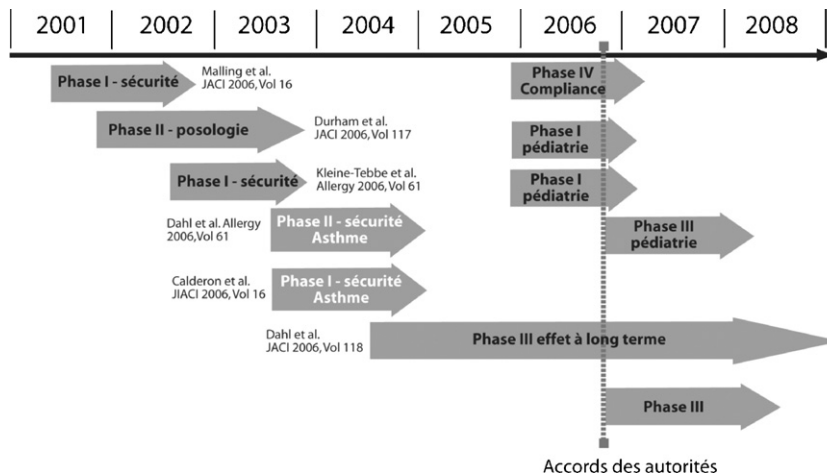


Fig. 7. Historique des études concernant le comprimé d'immunothérapie. D'après [7].

pollens de graminées étaient des réactions allergiques locales au niveau buccal, en général légères à modérées. Dans la majorité des cas, les réactions sont apparues précocement au cours du traitement, ont duré de quelques minutes à plusieurs heures après la prise du comprimé et ont eu tendance à disparaître spontanément dans les un à sept jours suivants. Si le patient présente des effets indésirables significatifs liés au traitement, le recours à un médicament symptomatique de l'allergie doit être envisagé. De rares cas de réactions allergiques systémiques sévères ont été rapportés depuis la commercialisation, soulignant l'importance de débiter le traitement sous surveillance médicale [28,29].

Depuis sa mise à disposition, soit environ cinq ans, plus de 50 000 traitements par an ont été administrés. Seuls 90 cas d'événements indésirables sérieux ont été rapportés (moins de deux cas pour 1000 traitements chez les adultes et les enfants). Ces effets indésirables ont concerné le système respiratoire (asthme et dyspnée), puis des réactions locales (gonflement de la langue, des lèvres, œdème du palais) et enfin trois réactions allergiques systémiques chez des adultes qui avaient interrompu précédemment une ITS sous-cutanée pour intolérance. Il n'y a pas eu de choc anaphylactique ni d'œdèmes bucco-pharyngés compromettant la fonction respiratoire [30].

5.3. Données cliniques d'efficacité et de tolérance chez l'enfant

Une étude randomisée, contrôlée en double insu vs placebo, a analysé l'efficacité du comprimé de désensibilisation sur l'évolution de la rhinite et de la conjonctivite allergiques déclenchées par les pollens de graminées chez l'enfant de cinq à 16 ans.

Comme chez l'adulte, cette étude a montré une différence significative en faveur du comprimé par rapport au placebo pour :

- le score des symptômes de la rhino conjonctivite allergique induite par les pollens de graminées pour l'ensemble de la saison pollinique ;
- le score de consommation médicamenteuse.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été : prurit oral, irritation de la gorge, gonflement des lèvres et toux. Trois enfants sont sortis d'essai pour effet indésirable. Il n'y a pas eu d'effet indésirable grave considéré comme imputable au traitement [29].

Grâce à ce développement clinique rigoureux, l'AMM a été octroyée au comprimé de désensibilisation à base d'extrait de fléole des prés, « afin de modifier l'évolution de la rhinite et de la conjonctivite allergiques déclenchées par les pollens de graminées chez les adultes et les enfants (à partir de cinq ans) ayant une symptomatologie clinique imputable à une allergie aux pollens de graminées avec confirmation diagnostique par un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées » [28].

6. Conclusion

Le comprimé de désensibilisation à base d'extrait allergé- nique de fléole des prés désormais mis à la disposition des allergologues français permet de traiter les patients souffrant de rhinoconjonctivite allergique aux pollens de graminées chez qui une ITS est indiquée. La légitimité du traitement repose sur :

- l'existence d'allergies croisées entre les pollens de graminées qui prédominent sous nos contrées tempérées ;
- des essais cliniques bien conduits qui ont apporté des résultats cliniques, paracliniques et biologiques solides ;
- des recommandations élaborées par des sociétés savantes.

Déclaration d'intérêts

P. Demoly : honoraires de participation à des boards d'experts ou comme orateur à des symposia pour ALK, Astra Zeneca, Bouchara-Recordati, GlaxoSmithKline, Schering-Plough-MSD, Stallergènes, Thélabel.

G.B. Jeanniard : activités de conseils pour ALK, Stallergènes, MSD.

Références

- [1] Ndiaye M, Dhivert-Donnadieu H, Demoly P. Immunothérapie spécifique des allergies respiratoires. *Presse Med* 2003;32:1508–16.
- [2] Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:S2–55.
- [3] Calderon MA, Casale TB, Togias A, Bousquet J, Durham SR, Demoly P. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127: 30–8.
- [4] Pipet A, Botturi K, Pinot D, Vervloet D, Magnan A. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. Mechanisms and proof of efficacy. *Respir Med* 2009;103:800–12.
- [5] Calderon M, Mösges R, Hellmich M, Demoly P. Towards evidence-based medicine in specific grass pollen immunotherapy. *Allergy* 2010;65:420–34.
- [6] Braun JJ, Devillier P, Wallaert B, Rancé F, Jankowski R, Acquaviva JL, et al. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et physiopathologie exclues) – texte long. *Rev Fr Allergol* 2010;50:H3–27.
- [7] Pham-Ti N. Immunothérapie spécifique : des nouveautés. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47:S72–9.
- [8] Guillam M-T, Segala C. Pollen et effets sanitaires : synthèses des études épidémiologiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2008;48:14–9.
- [9] Moingeon P, Zimmer A, Van Overvelt L, Tourdot S, Mascarelle L. Immunité buccale et allergie. *Rev Fr Allergol* 2010;50:274–6.
- [10] Van Overvelt L, Batard T, Fadel R, Moingeon P. Mécanismes immunologiques de l'immunothérapie sublinguale spécifique des allergènes. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2006;46:713–20.
- [11] Allam JP, Würtzen PA, Reinartz M, Winter J, Vrtala S, Chen KW, et al. Phl p 5 resorption in human oral mucosa leads to dose-dependent and time-dependent allergen binding by oral mucosal Langerhans cells, attenuates their maturation, and enhances their migratory and TGF- β 1 and IL-10-producing properties. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:638–45.
- [12] Dutau G, Scheinman P. Immunothérapie spécifique. Paris: Ed John Libbey Eurotext; 2004.

- [13] Weber RW. Patterns of pollen cross-allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:229–39.
- [14] Anderson K, Idhol J. Characteristics and immunobiology of grass pollen allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;130:87–107.
- [15] Hejl C, Wurtzen PA, Kleine-Tebbe J, Johansen N, Broge L, Ipsen H. Phleum pratense alone is sufficient for allergen-specific immunotherapy against allergy to Pooideae grass pollens. *Clin Exp Allergy* 2009;39:752–9.
- [16] Thibaudon M, Sulmont G, Navarro-Rouimi R. Neumallergènes polliniques. In: Vervloet D, et Magnan A, editors. *Traité d'allergologie*. Paris: Ed. Médecine-Sciences Flammarion; 2003. p. 409–40.
- [17] Suphioglu C. What are the important allergens in grass pollen that are linked to human allergic disease? *Clin Exp Allergy* 2000;30:1335–41.
- [18] Pomes A. Relevant B cell epitopes in allergic disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152:1–11.
- [19] David B, Rabillon J, Goubran Botros H. Allergènes : structures et fonctions. In: Vervloet D, Magnan A, editors. *Traité d'allergologie*. Paris: Ed. Flammarion Médecine-Sciences; 2003. p. 5–22.
- [20] Laffer S, Spitzauer S, Susani M, Pairleitner H, Schweiger C, Grönlund H, et al. Comparison of recombinant timothy grass pollen allergens with natural extract for diagnosis of grass pollen allergy in different populations. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:652–8.
- [21] Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:608–13.
- [22] Malling HJ, Lund L, Ipsen H, Poulsen L. Safety and immunological changes during sublingual immunotherapy with standardized quality grass allergen tables. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:162–8.
- [23] Kleine-Tebbe J, Ribel M, Herold DA. Safety of a SQ-standardised grass allergen tablet for sublingual immunotherapy: a randomized, placebo-controlled trial. *Allergy* 2006;61:181–4.
- [24] Calderon M, Essendrop M. Specific immunotherapy with high dose SQ standardized grass allergen tablets was safe and well tolerated. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:338–44.
- [25] Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:802–9.
- [26] Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:434–40.
- [27] Durham S, Emminger W, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-Standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol* 2010;25:131–8.
- [28] HAS. Avis de la commission de la transparence. Avis du 21 juillet 2010 et avis du 16 février 2011. Grazax 75 000 SQ-T, lyophilisat oral. <http://www.has-sante.fr>.
- [29] Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:167–73.
- [30] Dige E, Seyfarth J, Fejerskov P. Favourable safety profile of the SS-standardised grass allergy immunotherapy tablet - an overview after more than 50,000 treatment years of exposure. Abstracts & Posters 30th EAACI Congress Istanbul-Turkey 2011.