

ARTICLE ORIGINAL

Immuno thérapie spécifique par voie sous cutanée versus immuno thérapie spécifique par voie sublinguale

Subcutaneous specific immunotherapy versus sublingual immunotherapy

Faycel Jnene^{1, 2},
Ismahen Bouslama²,
Abdelmejid Sakhri³

1 Service de Pharmacie Externe,
Polyclinique Meftah Saadallah
Tunis

2 Laboratoire de Chimie
thérapeutique Faculté de
Pharmacie de Monastir.
Université de Monastir

3 Service de Pneumologie-
Hôpital Militaire Bizerte
7000 (Tunisie)m

Résumé

Introduction

L'asthme constitue l'affection bronchique la plus répandue chez l'enfant. L'allergie en est la cause la plus fréquente. L'immuno thérapie spécifique allergénique constitue l'unique traitement étiologique et curatif des hypersensibilités de type I.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude comparative, rétrospective et descriptive menée sur des patients pris en charge pour affections allergiques durant 12 ans. Des patients (n=56) ont bénéficié d'une cure de désensibilisation par voie sous-cutanée tandis que 19 malades ont bénéficié d'une cure de désensibilisation par voie sublinguale.

Résultats et discussion

Dans le cas de l'immuno thérapie sous cutanée, 53% des malades étaient devenus asymptomatiques sans recours au traitement, 29% présentent encore des gênes occasionnelles et le taux de rechute est de 9%. Pour l'immuno thérapie sublinguale, le taux de malades asymptomatiques était de 47%, 32% nécessitaient un traitement intermittent et le taux de rechute était de 5%. L'observance était estimée à 75% pour la voie sous cutanée contre 63% pour la voie sublinguale. Si la comparaison en termes d'efficacité sur les manifestations allergiques s'avère difficile, le rapport bénéfice/risque de la voie sous cutanée diminue au profit de la voie sublinguale avec un profil de sécurité favorable et plus facile pour l'administration à domicile et des effets indésirables moindres.

Conclusion

Le choix d'une voie d'administration dépend de plusieurs facteurs et doit s'adapter au patient.

Mots clés : Allergie, Allergènes, Désensibilisation, Immuno thérapie spécifique, Sous-cutanée, Sublinguale.

Abstract

Introduction

Asthma is the most common bronchial condition in children. Allergy is its most common cause. Specific allergen immunotherapy is the only etiologic and curative treatment for type I hypersensitivity.

Patients and methods

This twelve years comparative, retrospective and descriptive study concerns patients treated for allergic conditions. Among seventy five patients, fifty six received the subcutaneous route while nineteen received sublingual immunotherapy.

Results and discussion

53% of the patients treated with subcutaneous immunotherapy have become asymptomatic without needing medical treatment, 29% of them were still having occasional inconveniences and the relapse rate was 9%. For sublingual immunotherapy, 47% of the patients became asymptomatic, 32% needed intermittent medical treatment and the relapse rate was 5%. In our study, adherence to the desensitization cure was estimated to 75% for the subcutaneous route versus 63% for the sublingual one. Comparing the clinical efficiency of the two routes was difficult, the benefit / risk ratio of the subcutaneous route decreases in favor of the sublingual one with a favorable safety profile, easier home administration, less serious and less frequent adverse effects.

Conclusion

The choice of a route of administration is dependent on variable factors and has to be picked and adapted according to the patients needs.

Keywords: allergy, allergens, desensitization, specific immunotherapy, subcutaneous, sublingual.

INTRODUCTION

L'hypersensibilité immédiate (HSI) correspond cliniquement aux conséquences de l'activation brutale des mastocytes et des polynucléaires basophiles (PNB) après reconnaissance de l'allergène par les IgE. Les IgE sont produites lors de la phase de sensibilisation. Lorsque les IgE fixées sur les récepteurs FcεRI des mastocytes ou des PNB sont spécifiquement agrégées par l'allergène, ces récepteurs transmettent un signal d'activation cellulaire rapidement amplifié, qui provoque en quelques minutes (caractère immédiat) l'exocytose du contenu des granules présents dans le cytoplasme de ces cellules. Ces granules contiennent des substances vasoactives, dont l'histamine et la tryptase, qui sont responsables en quelques minutes des symptômes de l'allergie.

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

L'immunothérapie allergénique (ITA), dénommée aussi désensibilisation spécifique ou immunothérapie spécifique, est le seul traitement étiologique des pathologies allergiques. L'ITA agit en amont du processus allergique, réduisant le taux des IgE spécifiques dirigées contre l'allergène causal et c'est le seul traitement susceptible de modifier le cours naturel de la maladie allergique. Ceci explique le maintien du bénéfice de l'ITA plusieurs années après son arrêt et son effet préventif sur l'apparition de sensibilisations ultérieures à d'autres allergènes. L'ITA est donc l'un des très rares traitements de maladies chroniques dont l'effet se maintient longtemps après son arrêt.

Aujourd'hui, en pratique courante, l'immunothérapie est administrée principalement par deux voies : l'immunothérapie spécifique par voie injectable sous-cutanée (ITSC) et l'immunothérapie spécifique par voie sublinguale (ITSL).

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

Néanmoins, les réactions systémiques suite à l'ITSC,

rares mais sévères, ont, dans les années 1980, remis en cause sa sécurité. Le rapport bénéfices/risques diminué avait restreint son utilisation dans certains pays. La recherche s'est alors dirigée vers l'exploration de voies d'administration plus sûres. La première étude évaluant la voie sublinguale a été publiée en 1986.

PATIENTS ET METHODES

L'étude a concerné 75 patients ayant des affections allergiques. L'âge moyen était de 20 ans avec des extrêmes allant de 5 à 52 ans. La population féminine a représenté 55% de l'effectif total contre 45% de population masculine avec un sexe ratio F/H de 1,22.

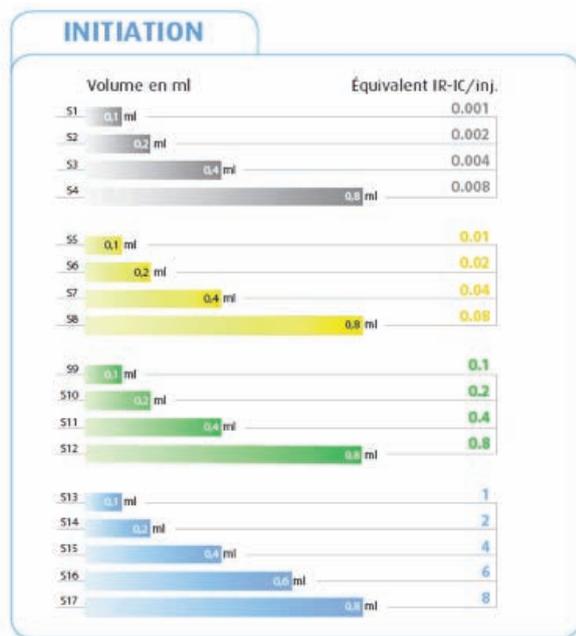
C'est une étude transversale, rétrospective et descriptive menée sur les dossiers médicaux de patients pris en charge dans le service de pneumo-allergologie de l'hôpital militaire de Bizerte pour affections allergiques durant 12 ans (2005 à 2017). Cinquante six patients ont bénéficié d'une cure de désensibilisation par voie sous-cutanée de 2 à 3 ans tandis que 19 malades ont bénéficié d'une cure de désensibilisation de 2 à 3 ans par voie sublinguale. La population d'étude comportait des adultes ainsi que des enfants dont l'âge était supérieur à 5 ans et dont l'asthme était stable. Ils présentaient des affections allergiques per annuelles aux acariens, grains, farine, phanères des chiens et latex. Pour la désensibilisation sous cutanée, le produit utilisé est un extrait standardisé adsorbé sur hydroxyde d'aluminium à des concentrations différentes (Alustal®). Le traitement s'est déroulé en deux phases : une phase d'initiation (injection hebdomadaire pendant 3-4 mois à des concentrations croissantes de 0,1, 1 et 10 IR) et une phase d'entretien à des doses espacées (15 jours /1 mois/ 45 jours) (Figure 1). L'ITSC est poursuivie pendant 3 à 5 ans. Les patients, chez qui on a observé une efficacité, la durée du traitement était en moyenne de 3 ans.

Pour la désensibilisation sublinguale, on a utilisé une solution sublinguale d'extrait allergénique pour immunothérapie allergénique. Le traitement s'est déroulé en 2 temps : un traitement initial à doses croissantes (10, 100, 300 IR) (Tableau 1) et un traitement d'entretien à dose constante (300 IR) (Figure 2).

RESULTATS

Le terrain atopique familial était identifié chez 71% des patients de notre étude. Trente six pour cent des patients étaient fumeurs passifs. La notion d'exposition professionnelle était retrouvée dans 28% des cas. Parmi ce groupe, les principaux allergènes incriminés étaient : les acariens et les moisissures dans 18% des cas, les grains et la farine dans 5% des cas (des boulangers), les phanères des chiens 4% des cas (des maîtres-chiens), et le latex 2% des cas (infirmiers). Dans notre série, 51% des patients résidaient dans les maisons de logements mili-

Figure 1 : Protocole de désensibilisation par le produit Alustal® phase initiale



Entretien :
 Répéter la dose d'entretien (dose maximale tolérée) en espaçant les injections de 2, 3 ou 4 semaines (maximum 6 semaines). Il est recommandé de traiter pendant au moins 3 années consécutives. (OMS 1998)

WHO consensus paper on immunotherapy 1998 p558-62

Tableau 1 : Protocole de désensibilisation par le produit Staloral® Phase initiale

Jours	Flacon (concentration)	Nombre de doses (pressions)	Dose (IR)
J 1	10 IR/mL	1	1
J 2	2	2	
J 3	4	4	
J 4	6	6	
J 5	100 IR/mL	1	10
J 6	2	20	
J 7	4	40	
J 8	6	60	
J 9	300 IR/mL	1	30
J 10	2	60	
J 11	4	120	
J 12	6	180	
J 13	8	240	

Figure 2 : Protocole de désensibilisation pour le produit Staloral® / Phase d'entretien

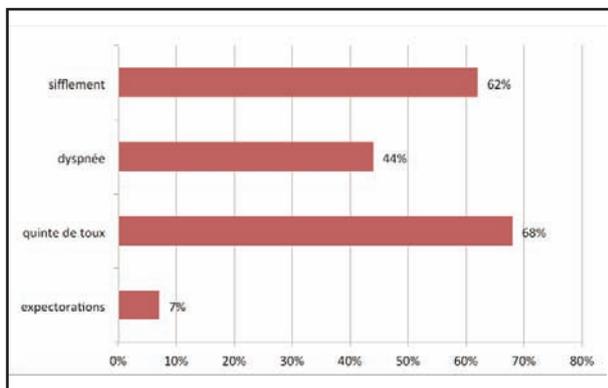
Traitement d'entretien : à dose constante (maintenance)
 Flacon : 300 IR
 Posologie recommandée : 8 pressions/jour
 Posologie adaptée à la réactivité du patient
 Rechercher la dose maximale tolérée

taires. Les patients habitant en ville étaient de 34%. Quinze pour cent cohabitaient avec plus de 3 personnes, dans les blocs dortoirs à l'intérieur des unités militaires et 71% résidaient en milieu urbain.

De plus, 81% des personnes avaient des contacts avec des animaux domestiques : chats (70%), chiens (20%), ovins et bovins (14%) et lapins (11%). La présence des blattes a été notée dans 60% des cas.

L'analyse des manifestations cliniques montre que le symptôme le plus fréquent était le réveil par une quinte de toux chez 68% des patients. Une dyspnée et un sifflement ont été rapportés respectivement dans 44% et 62% des cas. Le symptôme le moins reporté (7%) était les expectorations (Figure 3).

Figure 3 : Manifestations cliniques avant l'immunothérapie spécifique



L'analyse des différentes manifestations allergiques (retrouvées dans 91% des cas) a montré une prédominance de la rhinite allergique (73%), suivie de la conjonctivite (64 %) et l'eczéma atopique (35%). Nous avons noté 6 cas d'allergie médicamenteuse soit 8% des cas.

Les facteurs les plus incriminés dans le déclenchement des manifestations allergiques étaient principalement le changement atmosphérique (94%) et le milieu empoussiéré (86%). L'odeur forte et l'infection bronchique ont été notées respectivement chez 65% et 64% des patients. Les IgE sériques totales étaient élevées (>400 UI/mL)

dans 60% des cas. Le dosage des IgE spécifiques par les multi tests sériques (CLA30®) a révélé que 92% des cas présentaient une concentration très importante (classe 4) en IgE spécifiques des acariens et 60% des cas présentaient une concentration faible à moyenne (classe 1 à 2) en IgE spécifiques des phanères des chats et des chiens. Quatre cas étaient polysensibilisés avec une concentration élevée à très importante (classe 3 à 4) en IgE spécifiques pour plusieurs allergènes. Après l'ITSC, la concentration des IgE spécifiques était devenue moyenne (classe 2) pour 15% des sujets allergiques aux acariens, faible (classe 1) pour 4% des sujets poly sensibilisés et non significative à nulle (classe 1 à 0) pour 15% des sujets allergiques aux phanères. En contre partie, après l'ITSC, la concentration des IgE spécifiques était devenue moyenne (classe 2) pour 21% des sujets poly sensibilisés.

Résultats de la désensibilisation sous-cutanée

La durée de la désensibilisation a varié de 1 à 5 ans selon les patients. Dans notre série, 3 sous-groupes ont été distingués :

- Les familles militaires qui n'avaient pas de problème avec le traitement de désensibilisation et les rendez-vous hebdomadaires et chez qui on a constaté le pourcentage le plus élevé d'observance.
- Les militaires actifs : vu les déplacements fréquents et les contraintes de leurs activités opérationnelles, l'observance au traitement n'était respectée que dans 62% des cas.
- Les patients civils affiliés à la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) : l'observance au traitement n'était respectée que dans 60% des cas.

Après une désensibilisation par voie sous-cutanée, la concentration des IgE spécifiques est devenue moyenne (classe 2) pour 15% des sujets allergiques aux acariens, faible (classe 1) pour 15% des sujets poly sensibilisés et non significative à nulle (classe 1 à 0) pour 15% des sujets allergiques aux phanères (Tableau 2). L'immunothérapie spécifique était bien tolérée chez 55% des cas (31 patients) et n'a entraîné aucune réaction secondaire.

Des réactions secondaires ont été observées chez 25 patients (Tableau 3). Des réactions locales à type d'œ-

Tableau 2 : Evolution des IgE spécifiques avant et après désensibilisation sous cutanée

Analyse des IgE spécifiques par le CLA30®	Classe avant désensibilisation	Nombre de cas avant désensibilisation	%	Classe après désensibilisation	Nombre de cas après désensibilisation	%
Acariens	Classe 4	52	92	Classe 2	8	15
Phanères chats et chiens	Classe 1 à 2	34	60	Classe 1 à 0	8	15
Polysensibilisation	Classe 3 à 4	4	7	Classe 1	2	4

Tableau 3: Réactions secondaires après désensibilisation par la voie sous cutanée

Réactions secondaires		Nombre de cas
Réactions locales 14 cas (25%)	œdème érythème nodules sous cutanés prurit	1 5 2 6
Réactions syndromiques 8 cas (14%)	asthme rhino conjonctivite	2 6
Réactions systémiques 3 cas (5%)	urticaire choc ou œdème de Quincke	3 0
Aucune réaction secondaire (55%)	31	

dèmes, de prurit, de nodules sous cutanés et d'érythème au site d'injection étaient observées dans 56% des cas. Huit patients (32%) ont présenté des réactions syndromiques de type asthme, rhinoconjunctivite et 3 patients (12%) ont présenté des réactions systémiques de type d'urticaire.

Une réévaluation des patients ayant bénéficié d'une désensibilisation d'une durée de 5 ans et 5 ans après l'arrêt de l'immunothérapie, était comme telle : 53% des patients étaient devenus asymptomatiques sans recours au traitement, 29% ont présenté des gênes respiratoires occasionnelles nécessitant le recours au traitement médicamenteux intermittent, 9% ont été perdus de vue juste après l'arrêt du traitement et on a observé une rechute chez 5 patients (9%) des cas avec reprise ou aggravation des manifestations.

Résultats de la désensibilisation par voie sublinguale

La durée de désensibilisation était en général de 1 à 5 ans. Dans notre étude, 47% de la population a eu une cure de désensibilisation entre 3 et 5 ans. Dans cette situation, le traitement est confié au patient et pris à domicile. Cette voie nécessite un effort d'observance pour la prise d'extraits allergéniques, deux à trois fois par semaine, voire tous les jours, surtout au début. L'allergologue remet un schéma de traitement au patient et fixe la date de consultations ultérieures de suivi. D'après cette étude, 63% des patients étaient observants tandis que 27% ne l'étaient pas.

Après la désensibilisation, la concentration des IgE spécifiques est devenue moyenne (classe 2) chez 21% des sujets allergiques aux acariens, et faible (classe 1) chez 10% des sujets polysensibilisés (Tableau 4).

Tableau 4 : Résultats des taux d'IgE spécifiques (CLA30®) avant et après désensibilisation sublinguale

Taux des IgE spécifiques (CLA30®)	Classe avant désensibilisation	Nombre de cas désensibilisation	%	Classe après désensibilisation	Nombre de cas après désensibilisation	%
Acariens	Classe 4	11	58	Classe 2	4	21
Polysensibilisation	Classe 3 à 4	4	21	Classe 1	2	10

L'immunothérapie spécifique était bien tolérée chez 63% des patients et n'a entraîné aucune réaction secondaire. Des réactions secondaires ont été observées chez 27% des patients. La fréquence et les caractéristiques des effets secondaires étaient identiques chez les adultes

et les enfants. Les réactions les plus fréquentes sont : prurit palatin (4 cas), œdème labial ou sublingual, douleurs abdominales ou diarrhées à la phase d'initiation. Aucune réaction anaphylactique généralisée n'a été décrite (Tableau 5).

Tableau 5 : Réactions secondaires observées après désensibilisation par la voie sublinguale

Réactions secondaires	Nombre de cas	(%)
Prurit palatin	4	21%
Rhinite	1	5%
Troubles digestifs	2	10%
Œdème laryngé	3	16%
Aphtes	2	10%
Démangeaison cutanée	1	5%
Aucune réaction secondaire	6	33%

Une réévaluation des patients ayant bénéficié d'une désensibilisation après 5 ans et après 5 ans de l'arrêt de l'immunothérapie était comme telle : 9 malades (47%) étaient devenus asymptomatiques, sans recours à un traitement, six malades (32%) ont présenté des gênes respiratoires occasionnelles nécessitant le recours à un traitement médicamenteux intermittent, trois malades (15%) ont été perdus de vue juste après l'arrêt du traitement. Un seul patient a présenté une rechute (5%) avec reprise ou aggravation des manifestations.

DISCUSSION

Compte tenu de la chronicité de la maladie et la durée du traitement, l'observance du patient et son adhésion au traitement sont des facteurs essentiels à l'obtention de meilleurs résultats et d'une meilleure efficacité de la désensibilisation. L'adhérence à la cure de désensibilisation dans notre étude était estimée à 75% de la population étudiée pour la voie sous cutanée. Si on compare ces données avec celles obtenues lors de l'ITSL, on remarque que la compliance pour le traitement est de 63% et son taux est inférieur à celui de l'ITSC.

Selon une étude rétrospective d'une base de données de pharmacies communautaires des Pays-Bas portant sur 6486 patients ayant été suivis pour une immunothérapie pour un ou plusieurs allergènes d'intérêt, seuls 18% des bénéficiaires ont atteint la durée minimale de traitement requise de 3 ans. Les durées médianes de l'ITSC et de l'ITSL étaient respectivement de 1,7 et 0,6 ans ($p < 0,001$) [1].

L'immunothérapie allergénique est le seul traitement capable de remanier l'évolution naturelle de la maladie allergique. Les résultats avantageux de l'immunothérapie allergénique ont été établis dans plusieurs aspects, y compris la réduction des médicaments utilisés, la diminution de la réponse à la provocation allergénique et l'amélioration de la qualité de vie chez les sujets allergiques. Dans le cas de l'ITSC, 53% des malades étaient devenus asymptomatiques, sans recours à un traitement, 29% présentent encore des gênes occasionnelles qui nécessitent le recours à un traitement médicamenteux

intermittent. Le taux de rechute est de 9%. Dans le cas de l'ITSL, parmi les sujets sensibilisés, le taux de malades asymptomatiques était de 47% contre 32% qui ont nécessité un traitement intermittent. Le pourcentage de rechute était de 5%.

L'ITSC chez nos patients était cliniquement efficace. Une amélioration des symptômes de la rhinite et de l'asthme a été considérablement remarquée.

L'ITSC est traditionnellement administrée sous forme d'injections sous-cutanées. Cependant, les inconvénients et les réactions indésirables locales ou systémiques associés à l'approche sous-cutanée sont des préoccupations fréquemment citées [2-4].

Au cours des trois dernières décennies, la voie sublinguale a été largement acceptée dans de nombreux pays. Une enquête chinoise a reconnu l'ITSL en tant que traitement plus accessible et plus abordable pour la rhinite allergique. Les spécialistes ORL chinois déterminent la voie d'administration en fonction des conditions spécifiques des patients, notamment l'attitude et la compliance, la situation financière, les facteurs de risque de réactions systémiques et l'âge. En Chine, l'ITSL est de plus en plus acceptée et est considérée comme un traitement efficace et sûr en pratique clinique [5-7]. Néanmoins, l'utilisation de l'ITSL en pratique clinique est controversée [8,9]. On a rapporté des résultats aussi bien positifs [10-14] que décevants [15,16]. Dans la majorité des études, les extraits de pollen ont été utilisés par voie sublinguale [14, 17,18]. Il y a peu d'études qui concernent l'efficacité de l'immunothérapie sublinguale qui contient des extraits allergéniques d'acariens. Tari et al., ont évalué l'efficacité de l'ITSL chez des patients âgés de moins de 12 ans et qui étaient allergiques aux acariens [10,13]. Une réduction significative des troubles respiratoires et nasaux ont été observés après 12 mois de traitement. Cependant, dans une autre étude, Piazza et al., ont rapporté que l'ITSC (et non l'ITSL) était cliniquement bénéfique chez les patients sensibles aux acariens et atteintes de rhinite chronique [16]. Dans notre groupe de malades traités par l'ITSC, on a remarqué une réduction importante des symptômes dans les

différentes affections allergiques ainsi que la consommation médicamenteuse.

Selon une enquête conduite en février 2011 visant la compréhension de l'attitude actuelle des spécialistes chinois en ORL en ce qui concerne l'ITSL, pour tous les participants interrogés, les 3 facteurs les plus importants pour la mise en œuvre de l'ITSL étaient un processus de diagnostic normalisé (92,7%), un personnel formé de manière professionnelle (92%) et un système de sauvetage d'urgence valide (90,5%). Les données ont révélé que seulement 15,8% des spécialistes ORL chinois pensaient que l'ITSL pourrait être mise en œuvre dans un hôpital primaire.

La majorité des spécialistes ORL ont considéré que les maladies les plus appropriées de bénéficier de l'ITSL sont la rhinite allergique (96%), l'asthme allergique (96%), et la dermatite atopique (62%). En outre, 77% des répondants ont recommandé d'initier l'ITSL le plus tôt possible [17].

Au Japon, l'ITSL est encore à ses débuts. Pour la voie sous cutanée, elle a été pratiquée dans un nombre limité à cause du risque d'anaphylaxie. Par contre, tout médecin ayant reçu la formation nécessaire peut prescrire les gouttes et les tablettes. De plus, vu les éventuels effets indésirables beaucoup moins graves que ceux observés avec la voie sous cutanée, l'introduction du traitement sublingual est beaucoup plus facile [18,19].

Malgré les avantages évidents de la désensibilisation sous cutanée ou sublinguale, elle reste accablée par le risque d'induire des effets secondaires systémiques. Ces derniers ont été décrits dans la revue systématique Cochrane où la survenue de réactions locales et systémiques secondaires à la désensibilisation et qui doit donc être envisagée [20]. Notre population n'a pas été épargnée, et on a noté la survenue de réactions secondaires chez 25 sujets (44,6%) ayant reçu la désensibilisation par voie sous cutanée contre 27% des sujets ayant reçu la désensibilisation par voie sublinguale. Les réactions locales étaient les réactions les plus fréquemment constatées dans notre étude avec un taux de 17% chez les sujets ayant reçu une ITSL et 56% chez les sujets ayant reçu une ITSC. Les réactions systémiques provoquées par l'immunothérapie spécifique sont potentiellement dangereuses et peuvent conduire à l'asphyxie et à la mort. Dans notre étude, nous n'avons enregistré que 3 cas d'urticaire (12%) pour l'ITSC et un seul cas (17%) pour l'ITSL sans aucune réaction grave ou mortelle. En effet, les réactions graves et le décès suite à l'immunothérapie sont rares [21,22], et les cas d'asphyxie rapportés dans plusieurs études étaient survenus à raison d'une injection sur 1000 cas et ont impliqué 2 à 5 % des sujets [23,24]. Afin de surveiller l'incidence de ces réactions secondaires mortelles et non mortelles, un programme Web de surveillance a été lancé en Amérique du nord en 2008 par les membres de l'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) et

l'American College of Allergy, Asthma and Immunology [5,6]. Les résultats finaux ont conclu que pendant les 3 premières années (2008-2011), aucune réaction fatale à l'immunothérapie n'a été reportée. Ces résultats rejoignent ceux trouvés dans notre étude.

Un rapport de consensus italien a indiqué qu'au cours des deux dernières décennies, il y a eu une augmentation substantielle de l'utilisation de l'ITSL pour les allergies respiratoires médiées par les IgE en raison de sa sécurité et de sa bonne tolérance [25,26].

L'ITSL peut prévenir la sensibilisation aux allergènes et inhiber l'inflammation allergique en induisant la génération et l'activation des cellules Treg et Breg, en modulant les réponses médiées par les IgE et les IgG spécifiques aux allergènes, ainsi qu'en inhibant la dégranulation des mastocytes et des basophiles [27,28].

Selon une étude l'Académie coréenne de l'asthme, des allergies et de l'immunologie clinique, les médecins avaient tendance à choisir l'ITSC pour les patients qui avaient un bon état financier (84,1%), avaient des attentes élevées en matière d'efficacité (82,5%), étaient des adultes (76,4%) ou étaient bien éduqués (71,5%), ce qui suggère que les spécialistes ORL en Corée estiment que l'ITSC est plus efficace, plus chère, moins sûre et plus prudente dans son calendrier de suivi que l'ITSL [29].

CONCLUSION

L'asthme représente un problème de santé publique et constitue l'affection bronchique la plus répandue chez l'enfant puisque 10% des enfants sont asthmatiques. L'immunothérapie spécifique, en association avec l'éviction des allergènes, une meilleure connaissance de la pharmacothérapie, et un renforcement des règles d'hygiène, constituent la pierre angulaire dans la gestion des maladies allergiques respiratoires. L'ITSC a donné des résultats satisfaisants dans le cas de rhinite et d'asthme sur le plan clinique et immunologique. Elle représente un traitement efficace et promet un bénéfice à long terme. Si la comparaison entre la voie sous cutanée et sublinguale en terme d'efficacité sur les manifestations allergiques et leur progression s'avère difficile, le risque et l'aspect pratique de ces traitements diffèrent clairement avec un net avantage en faveur de la voie sublinguale. En effet, le rapport bénéfice/risque de la voie sous cutanée diminue au profit de l'ITSL avec un profil de sécurité favorable et plus facile pour l'administration à domicile et des effets indésirables moins graves (pas d'anaphylaxie) et moins fréquents. Cependant les ulcérations de la muqueuse buccale peuvent affecter l'observance au traitement. Toutes ces données nous confirment que le choix d'une voie d'administration dépend de plusieurs facteurs et doit s'adapter au patient. Conséquemment, on ne peut supprimer l'une des deux formes galéniques commercialisées en Tunisie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kiel MA, Röder E, Gerth van Wijk R, Al MJ, Hop WC, Rutten-van Mölken MP. Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:353-60.
2. Cohn JR, Pizzi A. Déterminants de l'observance par le patient de l'immunothérapie allergénique. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:734-7.
3. Plus DR, Hagan LL. Facteurs influant sur l'observance de l'immunothérapie allergénique dans un centre médical militaire. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88: 391-4.
4. Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Examens systématiques de l'immunothérapie sublinguale (SLIT). *Allergy* 2011; 66: 740-52.
5. Zhu L, Lu JH, Xie Q, Wu YL, Zhu LP, Cheng L. Évaluation de la conformité et de l'innocuité de l'immunothérapie sous-cutanée ou sublinguale chez des patients sensibilisés aux acariens atteints de rhinite allergique. *Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2010;45:444-9.
6. Zhu L, Zhu LP, Chen RX, Tao QL, Lu JH et Cheng L. Efficacité clinique de l'immunothérapie sous-cutanée et sublinguale chez les patients sensibilisés aux acariens atteints de rhinite allergique. *Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2011;46:986-91.
7. Wang DH, Chen L, Cheng L, Li KN, Yuan H, Lu JH, et al. Début d'action rapide de l'immunothérapie sublinguale dans la rhinite allergique induite par les acariens: un essai multicentrique, randomisé, à double insu, contrôlé par placebo. *Laryngoscope.* 2013;123:1334-40.
8. Nelson B, Dupont L, Reid M. Prospective survey of local and systemic reaction to immunotherapy with pollen extracts. *Ann Allergy.*1986;56:331-4.
9. Akçakaya N, Hassanzadeh A, Camcioğlu Y, Cokuğraş H. Local and systemic reactions during immunotherapy with adsorbed extracts of house dust mite in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85:317-21.
10. Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double blind study. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1990;18:277-84.
11. Sabbah A, Hassoun S, Le Sellin J, André C, Sicard H. A double-blind, placebo-controlled trial by the sublingual route of immunotherapy with a standardized grass pollen extract. *Allergy.* 1994;49:309-13.
12. Feliziani V, Marfisi RM, Parmiani S. Rush immunotherapy with sublingual administration of grass allergen extract. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1993;21:173-8.
13. Tari MG, Mancino M, Madonna F, Buzzoni L, Parmiani S. Immunologic evaluation of 24 month course of sublingual immunotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1994;22:209-16.
14. Troise C, Voltolini S, Canessa A, Pecora S, Negrini AC. Sublingual immunotherapy in parietaria pollen induced rhinitis: a double blind study. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 1995;5:25-30.
15. Nelson HS, Oppenheimer, Vatsia GA, Buchmeier A. A double blind placebo controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized cat extract. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;92:229-36.
16. Piazza I, Bizzaro N. Humoral response to subcutaneous, oral, and nasal immunotherapy for allergic rhinitis due to *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Ann Allergy.* 1993;71:461-9.
17. Zhou H, Tao QL, Wei JM, Xu G, Cheng L. Trends in specific immunotherapy for allergic rhinitis: A survey of Chinese ENT specialists. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014;6:296-303.
18. Masuyama K, Goto M, Takeno S, Ohta N, Okano M, Kamijo A, et al. Guiding principles of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis in Japanese patients. *Auris Nasus Larynx.* 2016;43:1e9.
19. Masuyama K, Matsuoka T, Kamijo A. Current status of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis in Japan. *Allergol Int.* 2018;67:320-5.
20. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;8:CD001186.
21. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American academy of allergy and clinical immunology/ PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131:1288-96.
22. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:169-75.
23. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:1129-36.
24. Moreno C, Cuesta-Herranz J, Fernandez-Tavora L, Alvarez-Cuesta E. Immunotherapy safety: a prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:5527-31.
25. Pajno GB, Bernardini R, Peroni D, Arasi S, Martelli A, Landi M, et al. Clinical practice recommendations for allergen-specific immunotherapy in children: the Italian consensus report. *Ital J Pediatr.* 2017;43:13.
26. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. Consensus international sur l'immunothérapie allergique. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:556-68.
27. Pelaia C, Vatrella A, Lombardo N, Terracciano R, Navalesi P, Savino R, et al. Biological mechanisms underlying the clinical effects of allergen-specific immunotherapy in asthmatic children. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18:197-204.
28. Cheng L, Zhou WC. Sublingual immunotherapy of house dust mite respiratory allergy in China. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2019;47:85-9.
29. Rhee CS. Current specific immunotherapy for allergic rhinitis: perspectives from otorhinolaryngologists. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014;6:273-5.