

2014



Référentiel sur l'immunothérapie allergénique

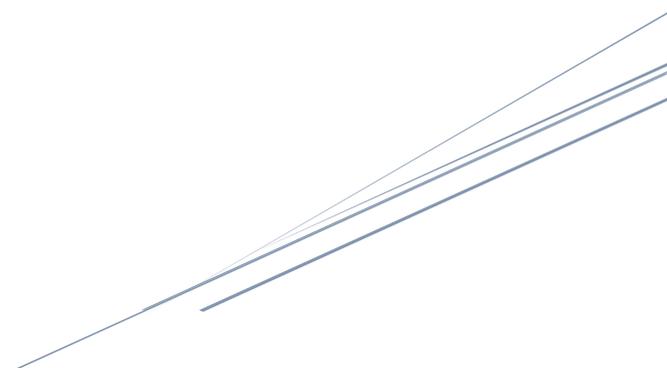
DEVELOPPE SOUS LA DIRECTION DE LA SOCIETE TUNISIENNE
DES MALADIES RESPIRATOIRES ET D'ALLERGOLOGIE

Coordinateurs : *Pr Fatma Tritar - Pr Majed Béji*

Membres du Comité d'Experts :

A. Ben Khedher
M.R. Charfi
A. El Kamel
K. Rekik
H. Daghfous
J. Ammar

S. Azabi
Z. Souissi
S. Taktak
I. Drira
M. Smaoui
B. Zakhama



Avant-Propos

La STMRA a entrepris depuis une année la mise à jour des référentiels de pathologie respiratoire et d'allergologie élaborés depuis des années par ses groupes de travail et de réflexion. Elle a aussi décidé d'élaborer des référentiels d'autres pathologies en rapport avec la santé respiratoire. Ce processus est réalisé dans le but d'améliorer les conduites diagnostiques et thérapeutiques et de rationaliser les dépenses de santé.

Sur le plan pratique, chaque référentiel est élaboré par un groupe d'experts représentatif des pneumologues des différents modes d'exercice et piloté par deux coordinateurs. Le comité d'experts s'est inspiré des recommandations des sociétés internationales pour rédiger un référentiel tunisien en tenant compte des directives de l'Instance Nationale d'Accréditation en Santé (INAS).

Afin d'éviter tout conflit d'intérêt, les référentiels sont élaborés par des membres de la STMRA dans les locaux de la Société sans aucun soutien des partenaires de l'industrie pharmaceutique et des sociétés de services.

Une fois rédigé, le référentiel, dans sa première version, a été envoyé à tous les membres de la STMRA pour donner leurs avis et suggestions. Une séance plénière a été organisée à la Faculté de Médecine de Tunis, au cours de laquelle, les coordinateurs ont discuté avec les membres présents du texte. A partir de cette analyse, le comité d'experts a révisé la première version en tenant compte des critiques et suggestions des sociétaires et rédigé la version définitive du référentiel.

Dans le cadre de la convention de partenariat entre la STMRA et l'INAS, la première que celle-ci a signée avec une société savante, le référentiel est soumis à l'INAS. Il sera discuté avec ses instances en vue de l'adopter. Par ailleurs, il est en cours de discussion avec la CNAM. Une version courte destinée aux médecins de la CNAM sera élaborée.

Enfin, ce texte est publié sur le site de la Société. Cette version 2014 du référentiel sera révisée et actualisée au besoin.

Nous remercions vivement le Comité d'experts et les coordinateurs pour ce travail important, ainsi que tous les sociétaires qui se sont impliqués dans son évaluation et sa validation.

Pr Mohamed Ridha CHARFI

Président de la STMRA

REFERENTIELS ELABORES PAR LA STMRA EN 2014

- ✓ Asthme
- ✓ BPCO
- ✓ Immunothérapie Allergénique
- ✓ Syndrome d'Apnées Obstructives de Sommeil

REFERENTIELS EN COURS D'ELABORATION

- ✓ Insuffisance Respiratoire Chronique
- ✓ Cancers Broncho-Pulmonaires

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	4
2. PRINCIPE ET BUT DE L'ITA	4
3. LES ETAPES DE LA RECONNAISSANCE DE L'ITA	4
4. EFFICACITE DE L'ITA	5
5. EFFET PREVENTIF DE L'ITA	5
6. MAINTIEN DU BENEFICE DE L'ITA	6
7. REDUCTION DU COUT GLOBAL	6
8. CONCLUSION	7
9. RECOMMANDATIONS PRATIQUES	7
9.1 Indications	7
9.2 Contre-indications (CI).....	7
9.2.1 <i>CI définitives</i> :.....	7
9.2.2 <i>CI temporaires</i>	7
9.3 Règles de bonne pratique	8
9.4 Protocoles.....	9
9.4.1 <i>Immunothérapie sublinguale (ITSL) : Staloral</i>	9
9.4.1.1 Protocole	9
9.4.1.2 Age du début de l'ITSL	10
9.4.1.3 Modalités pratiques	10
9.4.1.4 Effets Secondaires.....	10
9.4.1.5 Conduite pratique	10
9.4.1.6 Arrêt du traitement	11
9.4.1.7 Evaluation de l'efficacité thérapeutique	11
9.4.1.8 Durée de l'ITSL	11
9.4.2 <i>Immunothérapie sous cutanée : Alustal</i>	12
9.4.2.1 Protocole	12
9.4.2.2 Recommandations	12
9.4.2.3 Effets secondaires	13
9.4.2.4 Interruption du traitement.....	13
9.4.2.5 Durée de l'ITSC	13
10. ANNEXE	14
10.1 Autres formes utilisées en ITA : Comprimés	14
10.1.1 <i>Oralair</i>	14
10.1.2 <i>Grazax</i>	14
10.2 Conduite à tenir devant un choc anaphylactique	15
10.2.1 <i>Injection d'adrénaline</i>	15
10.2.1.1 Stylo auto-injectable (stylos pré-dosés)	15
10.2.1.2 Adrénaline solution injectable	16
10.2.2 <i>Autres mesures</i>	16
10.2.3 <i>Plan d'action en cas d'urgence</i>	17
11. REFERENCES	18

1. INTRODUCTION

L'immunothérapie allergénique (ITA), dénommée aussi désensibilisation spécifique ou immunothérapie spécifique, est le seul traitement étiologique des pathologies allergiques en dehors de l'éviction allergénique, laquelle est le plus souvent peu efficace (acariens) ou irréalisable (pollens). Les autres traitements des allergies respiratoires, corticoïdes, bronchodilatateurs, anti-leucotriènes et anti-histaminiques, agissent en aval des processus physiopathologiques impliqués et leur effet sur les symptômes et l'inflammation est, en conséquence, transitoire.

L'ITA agit au contraire en amont du processus allergique, réduisant le taux des IgE spécifiques dirigées contre l'allergène causal, générant des IgG4 spécifiques de type protecteur, et induisant une anergie des lymphocytes T spécifiques (1). 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 (2).

L'ITA est donc l'un des très rares traitements de maladies chroniques dont l'effet se maintient longtemps après son arrêt.

2. PRINCIPE ET BUT DE L'ITA

Administrer des quantités progressivement croissantes d'allergène jusqu'à atteindre une dose efficace qui va induire un mécanisme immunologique de tolérance à l'allergène (accoutumance) et atténuer les réponses ultérieures à cet allergène.

Le but de l'ITA étant la réduction de l'intensité voire la disparition des symptômes liés à l'exposition à l'allergène chez un sujet sensibilisé à cet allergène.

3. LES ETAPES DE LA RECONNAISSANCE DE L'ITA

En 1997, l'OMS décidait de considérer l'immunothérapie spécifique comme un vaccin, car c'est le seul traitement capable de modifier la réactivité immunitaire de l'individu allergique (1).

Depuis, des études ont montré que l'efficacité de l'ITA persistait pendant plusieurs années après son arrêt. Il semble qu'elle pourrait même prévenir l'apparition de nouvelles sensibilisations ou d'un asthme (2).

La mise au point de l'immunothérapie par voie sublinguale (ITSL) a ouvert de nouveaux horizons en termes d'efficacité et de tolérance (3).

La World Allergy Organization (WAO) a validé le concept de l'immunothérapie allergénique par voie sublinguale (ITSL) pour traiter les patients souffrant de symptômes modérés à sévères (4).

L'immunothérapie a atteint un fort niveau de preuves et le développement de nouvelles formes orales en comprimés est en cohérence avec les nouvelles recommandations de l'EMA (European Medicines Agency) concernant le développement clinique, la production et la qualité des produits d'immunothérapie (1).

4. EFFICACITE DE L'ITA

L'ITA entraîne une diminution de l'hyperréactivité nasale et bronchique spécifique. Les critères d'efficacité de l'immunothérapie allergénique sont basés sur l'amélioration des symptômes de la rhino-conjonctivite et de l'asthme et sur la diminution du recours aux médicaments symptomatiques avec une baisse de la consommation des anti-histaminiques, des corticoïdes (inhalés et nasaux), des bronchodilatateurs et des anti-leucotriènes (3, 5, 6).

L'immunothérapie contre le venin d'insecte est à ce jour le type le plus efficace d'immunothérapie avec un taux d'efficacité de près de 98% (1).

Les résultats des essais cliniques récents suggèrent que l'immunothérapie sublinguale (ITSL) a la même efficacité clinique que l'immunothérapie sous-cutanée (ITSC) (1,2).

Pour l'asthme et la rhinite allergique, de nombreux essais contrôlés-placebo menés en double aveugle ont confirmé que l'ITSC et l'ITSL sont efficaces pour réduire les scores de symptômes et des médicaments, améliorent la qualité de vie, et induisent une évolution favorable des marqueurs immunologiques spécifiques (2).

D'autre part, aussi bien l'ITSC que l'ITSL ont montré des résultats prometteurs dans l'amélioration des lésions cutanées et la réduction de l'utilisation de corticostéroïdes topiques chez les patients atteints de dermatite atopique (7).

Les avantages de l'ITSL par rapport à l'ITSC sont la bonne tolérance, avec moins d'effets secondaires systémiques que l'ITSC, ce qui justifie que le produit peut être pris à domicile et non sous surveillance médicale d'où la facilité d'administration (traitement pris à domicile), par conséquent moins de contraintes (déplacement - attente en consultation - surveillance) et pas d'injections (surtout chez les enfants).

La plupart du temps, l'amélioration survient dans le courant de la première année de traitement avec un impact positif sur la qualité de vie chez la plupart des patients traités (5).

5. EFFET PREVENTIF DE L'ITA

L'immunothérapie modifie l'histoire naturelle de l'allergie. En plus du traitement des symptômes d'allergie, l'ITSC et l'ITSL semblent avoir un effet préventif sur l'apparition de nouvelles sensibilisations aux allergènes chez les sujets mono-sensibilisés et la progression de la rhinite allergique vers l'asthme (6).

Pajno et al (8) ont suivi, pendant 6 ans, 134 enfants, âgés de 5 à 8 ans, asthmatiques mono-sensibilisés aux acariens et à qui une ITA a été proposée. De nouvelles sensibilisations sont apparues dans 33.3 % des cas dans le groupe ITA contre 75.4 % dans le groupe témoin. Cet effet préventif sur la survenue de nouvelles sensibilisations a été retrouvé dans deux autres études citées précédemment et ayant suivi des patients pendant 15 ans. Dans la publication de Eng et al (9), tous les témoins (100%) avaient développé au moins une nouvelle sensibilisation la 15ème année contre 58 % ($p < 0.05$) dans le groupe traité par ITA. De façon similaire, l'acquisition d'une nouvelle sensibilisation a été observée par Marogna et al (10) chez tous les témoins (100 %) contre 21 %, 12 % et 11 % dans les groupes traités par ITA durant, respectivement, 3, 4 et 5 ans, la différence devenant significative dès la 6ème année

($p=0.03$). Toutefois, cet effet préventif de l'ITA n'a pas été retrouvé dans d'autres études similaires (11,13). D'autre part, un essai randomisé, mais non contrôlé, suggère que l'ITA pourrait prévenir la survenue d'un asthme chez des enfants atteints de rhinite allergique et mono-sensibilisés aux acariens (10).

6. MAINTIEN DU BENEFICE DE L'ITA

Plusieurs études ont démontré le maintien du bénéfice de l'ITA plusieurs années après son arrêt.

Durham et al (14) ont comparé 36 patients ayant été traités par ITA pendant 1 ou 3 ans pour rhinite allergique aux graminées à un groupe de témoins appariés, et les ont suivis pendant 7 ans. Le bénéfice de l'ITA, jugé sur le score de symptômes, la consommation médicamenteuse et le score visuel analogique, se maintenait lors de la 7ème année, soit 6 ans et 4 ans après arrêt de l'ITA pour ceux qui avaient été traités, respectivement, pendant un et trois ans. La réduction de la réactivité cutanée tardive se maintenait également durant les 7 années de suivi. De même, Jacobsen et al (15) ont montré que la réduction de la réactivité conjonctivale et des symptômes de rhinite allergique se maintenaient 10 ans après le début d'une ITA d'une durée de 3 ans aux extraits de pollen de bouleau ou de graminées. Plus récemment, Marogna et al (10) ont suivi pendant 15 ans des patients allergiques aux acariens traités par ITA dans le cadre d'un essai contrôlé ouvert. La durée du bénéfice de l'ITA (comparé à un groupe témoin) était de 7 ans pour les patients ayant été traités pendant 3 ans, et de 8 ans en cas de traitement poursuivi pendant 4 ou 5 ans. Enfin, dans un travail ayant suivi pendant 15 ans 22 patients atteints de rhinite allergique sévère aux pollens de graminée, le bénéfice clinique de l'ITA se maintenait 12 ans après son arrêt (9).

7. REDUCTION DU COUT GLOBAL

Les études comparant le rapport coût-efficacité, entre les patients traités pendant 3 ans par ITA et ceux traités avec la pharmacothérapie seule, ont montré que l'ITA pourrait être associée à des économies de coûts de près de 80 % et ce 3 ans après l'arrêt du traitement (16).

Cheryl S. et al (17), dans leur étude menée en Floride (1997-2009) sur les coûts des soins de santé, ont comparé un groupe de patients atteints de rhinite allergique nouvellement diagnostiquée et qui ont reçu de novo une ITA (4967 patients : 1319 adultes et 3648 enfants) à un groupe de sujets témoins appareillés (19278 sujets : 4815 adultes et 14463 enfants) ne recevant pas d'ITA. Ils ont démontré qu'il y avait une réduction significative du coût total de la santé durant les 18 mois de suivi chez 38% des sujets traités par ITA par rapport aux sujets témoins (6,637 \$ vs 10,644\$, $p < 0,0001$), avec surtout une économie importante observée dans les 3 mois suivant l'initiation de l'ITA. Ceci était valable aussi bien chez les adultes (30%; 10457\$ vs 14854\$; $P < 0,0001$) que chez les enfants (42%; 5253\$ vs 9118\$; $P < 0,0001$).

Il est toutefois difficile d'extrapoler ces résultats au système de santé tunisien.

8. CONCLUSION

L'immunothérapie allergénique est un traitement efficace pour la rhinite et l'asthme allergique, ainsi que l'anaphylaxie aux venins d'hyménoptères. En plus de la réduction des symptômes, l'immunothérapie allergénique pourrait changer le cours de la maladie allergique. L'ITA pourrait aussi avoir un effet préventif sur le développement de l'asthme et de nouvelles sensibilisations. Le bénéfice de l'ITA sur le score des symptômes et de la consommation médicamenteuse se maintient pendant plusieurs années après son arrêt.

9. RECOMMANDATIONS PRATIQUES

9.1 INDICATIONS

- ✓ **Rhinite intermittente** modérée à sévère
- ✓ **Rhinites** persistantes
- ✓ **Asthme allergique** à l'exclusion de l'asthme sévère (VEMS <70%) et non contrôlé
- ✓ **Manifestations anaphylactiques** des allergies aux venins d'hyménoptères

9.2 CONTRE-INDICATIONS (CI)

9.2.1 CI définitives :

- ✓ Maladies auto-immunes et déficits immunitaires
- ✓ Traitement immunodépresseur
- ✓ Cancers, psychopathies sévères
- ✓ Asthme sévère non contrôlé et non stabilisé par la pharmacothérapie et/ou une obstruction irréversible des voies respiratoires (VEMS < 70%)
- ✓ Traitement par β -bloquant, IMAO
- ✓ Maladies cardio-vasculaires présentant un risque accru de survenue d'effets secondaires à l'administration de l'adrénaline
- ✓ Grossesse : il n'est généralement pas recommandé de débiter un traitement de désensibilisation en cours de grossesse.
- ✓ Risque d'observance médiocre
- ✓ Contre-indications spécifiques de l'ITSL : lésions persistantes de la muqueuse buccale : aphtose chronique (maladie de Behçet), lichen érosif, parodontopathies persistantes (bien examiner la cavité buccale avant d'utiliser l'ITSL).

9.2.2 CI temporaires

- Asthme non stabilisé
- Autre pathologie allergique non stabilisée
 - ✓ Aggravation de la rhinite
 - ✓ Urticaire géante
 - ✓ Etat fébrile aigu
 - ✓ Autre vaccination (ne pas administrer l'ITA le même jour)
- **Traitement par IEC** favorise l'apparition d'œdème de Quincke lors d'une

ITA aux venins d'hyménoptères

- **Age** < 5ans
- **Grossesse** : la survenue d'une grossesse au cours d'un traitement de l'ITA n'est pas une contre-indication à la poursuite de cette désensibilisation.
- **Allaitement** : l'ITA est compatible avec l'allaitement.
- **Contre-indications spécifiques de l'ITSL** : plaie buccale aiguë, extraction, avulsion dentaire, soins dentaires, gingivite avec saignements (bien examiner la cavité buccale avant d'utiliser l'ITSL).

9.3 REGLES DE BONNE PRATIQUE

- ✓ **Identification** des allergènes par les tests cutanés allergologiques (prick tests) et/ou les IgE spécifiques. La concordance entre l'intensité des manifestations cliniques et les résultats de ces tests est très importante.
- ✓ Mise en cause d'un nombre **limité à deux allergènes**
- ✓ Echec ou difficulté de l'éviction
- ✓ **Information et éducation du patient** en particulier sur les effets secondaires potentiels.

9.4 PROTOCOLES

9.4.1 Immunothérapie sublinguale (ITSL) : Staloral

L'immunothérapie sublinguale est administrée sous forme de **gouttes** ou de **comprimés** sous la langue.

9.4.1.1 Protocole

9.4.1.1.1 Phase d'initiation

Protocole (10-100-300)

Jours	Flacon (concentration)	Nb de doses (pressions)	Dose (IR)
J1	10 IR (/ml)	1	1
J2		2	2
J3		4	4
J4		6	6
J5	100 IR (/ml)	1	10
J6		2	20
J7		4	40
J8		6	60
J9	300 IR (/ml)	1	30
J10		2	60
J11		4	120
J12		6	180
J13		8	240

Pression : 1/10 ml (pompe doseuse calibrée)

Protocole (10-300)

Jours	Flacon (concentration)	Nb de doses (pressions)	Dose (IR)
J1	10 IR (/ml)	1	1
J2		2	2
J3		4	4
J4		6	6
J5		8	8
J6		10	10
J7	300 IR (/ml)	1	30
J8		2	60
J9		4	120
J10		6	180
J11		8	240

La première prise s'effectue chez le médecin, sous surveillance médicale. Les prises suivantes s'effectuent quotidiennement par le patient ou par la personne responsable de les administrer à celui-ci.

9.4.1.1.2 Phase d'entretien (maintenance)

- ✓ Flacon : 300 IR
- ✓ Posologie recommandée : **8 pressions/jour**
- ✓ Posologie **adaptée** à la réactivité du patient
- ✓ Rechercher la dose maximale **tolérée**

9.4.1.2 Age du début de l'ITSL

L'ITA est utilisée à partir de l'âge de **5 ans**

9.4.1.3 Modalités pratiques

- ✓ Allergies per annuelles : traitement continu
- ✓ **Allergies saisonnières** : traitement discontinu (pré ou co-saisonnier)
 - Début : 2 - 3 mois avant saison pollinique
 - Arrêt : fin de la saison pollinique
- ✓ **Première année** : même protocole (déjà cité)
- ✓ **Deuxième et troisième année** : commencer directement par le flacon 300 IR (J1:1pr - J2:2 pr - J3:4pr - J4:6pr - J5:8pr - J6:8pr, puis continuer 8pr/j)

9.4.1.4 Effets Secondaires

- Plus fréquents :
 - ✓ Réactions locales
 - ✓ Prurit endo-buccal
 - ✓ Œdème bucco-labial, des papilles sublinguales
- Moins fréquents :
 - ✓ Troubles digestifs
 - ✓ Rhino-conjonctivite
- Rares :
 - ✓ Urticaire, œdème de la langue
 - ✓ Asthme léger
 - ✓ Asthénie
- **choc anaphylactique** : Trois cas de rapportés à ce jour : erreur chez 2 patients (ITSL sans surveillance médicale) et une perte d'une dent de lait chez un enfant.
- **Conduite à tenir** : Arrêter (de façon temporaire ou définitive) ou réduire la dose selon le degré de gravité de l'effet secondaire

9.4.1.5 Conduite pratique

- ✓ Allergène à conserver au réfrigérateur (2° - 8°)
- ✓ Prise : le matin à jeun
- ✓ Traitement **sous la langue** : gouttes à mettre sous la langue durant 2 minutes, ne pas avaler ni sa salive ni le traitement
- ✓ Ne pas absorber d'aliments ou de boissons pendant les 5 minutes qui suivent la prise

- ✓ **ITA double** : acariens - pollens : les deux prises sont espacées de 30 mn

9.4.1.6 Arrêt du traitement

- Arrêt temporaire du traitement :
 - ✓ Plaie, chirurgie buccale, soins dentaires, ...
 - ✓ (reprendre l'ITSL après 7 jours au moins, s'assurer de la cicatrisation des lésions buccales)
 - ✓ Fièvre
 - ✓ Réaction allergique
 - ✓ Crise asthme
- Arrêt définitif du traitement :
 - ✓ réaction retardée type maladie sérique : arthralgies, myalgies, fièvre, urticaire, nausée, adénopathie ... (cas rapportés)
- Arrêt - reprise du traitement (non compliance) :
 - ✓ < 7 j : même posologie
 - ✓ > 7 j : même flacon et reprendre : 1 pression (J1), 2 pressions (J2),...

9.4.1.7 Evaluation de l'efficacité thérapeutique

L'agence européenne du médicament (EMA) a établi une échelle d'évaluation de l'efficacité clinique de l'ITA :

9.4.1.7.1 Efficacité à court terme

- ✓ durant la 1ère année (ITA perannuelle)
- ✓ durant la 1ère saison (ITA pré-cosaisonnaire)

9.4.1.7.2 Effet clinique soutenu

Durant les prochaines années ou saisons (durant l'ITA)

9.4.1.7.3 Efficacité à long terme

Après arrêt de l'ITA (effet modificateur de la maladie)

9.4.1.7.4 En pratique

- ✓ Evaluation de l'efficacité sur les éléments cliniques (scores symptômes, recours aux médicaments et qualité de vie)
- ✓ Pas d'autres critères validés (IgE, IgG4, TCA, TP..)
- ✓ Evaluation à 6 mois et à 12 mois
- ✓ Il faut une réduction des scores symptômes et du recours aux médicaments d'au moins 50% avec amélioration de la qualité de vie.
- ✓ Si pas de réponse (1ère année - 1ère saison) : arrêt de l'ITA

9.4.1.8 Durée de l'ITSL

L'ITSL est poursuivie pendant **3 à 5 ans**

9.4.2 Immunothérapie sous cutanée : Alustal

9.4.2.1 Protocole

9.4.2.1.1 Phase d'initiation

- ✓ Administration en sous cutanée stricte au niveau de la face externe du deltoïde
- ✓ Injection en sous-cutané hebdomadaire pendant 3 - 4 mois
- ✓ Concentrations croissantes : 0,1IR / 1 IR / 10 IR (3 flacons)
- ✓ Commencer par 0,1 IR
- ✓ Pour les patients hypersensibles commencer par 0,01 IR
- ✓ Doses croissantes (0,1 ml / 0,2 ml / 0,4 ml / 0,8 ml)
- ✓ Jusqu'à la dose maximale tolérée

9.4.2.1.2 Phase de maintenance

- ✓ Injection de la dose maximale tolérée
- ✓ Espacer les injections (15j / 21jours / 1mois)

9.4.2.2 Recommandations

9.4.2.2.1 Présence médicale obligatoire

L'injection doit être effectuée par un médecin ou une infirmière sous le contrôle d'un médecin.

9.4.2.2.2 Trousse d'urgence nécessaire

Adrénaline, bronchodilatateurs, corticoïdes, solutés de remplissage, ..) et oxygène disponible.

9.4.2.2.3 Précautions à prendre

- Avant l'injection :
 - ✓ Examen clinique
 - ✓ Mesure du DEP en cas d'asthme
 - ✓ Bilan de tolérance des injections précédentes
- Pendant l'injection :
 - ✓ Injection au niveau de la face externe de la région deltoïde
 - ✓ Vérifier s'il n'y a pas d'effraction veineuse
- Après l'injection :
 - ✓ Le patient doit être gardé sous surveillance médicale 30 mn au moins après l'injection.
 - ✓ Eviter l'effort physique intense au moins 2 heures après l'injection (insister pour les enfants, pas d'activité sportive le jour de l'injection).
- Nouveau flacon :
 - ✓ réduire la dose d'au moins 50%
 - ✓ puis revenir à la dose d'entretien habituelle.
- Les pollens :
 - ✓ Durant la saison pollinique : réduire la dose d'au moins 50%
 - ✓ A la fin de la saison pollinique : revenir à la dose d'entretien habituelle

- Traitements simultanés :
 - ✓ Injecter chaque traitement dans un bras différent
 - ✓ 30 mn au moins entre les 2 injections

9.4.2.3 Effets secondaires

9.4.2.3.1 Réactions locales

- ✓ Œdème et érythème, nodules sous-cutanés
- ✓ Traitement : antihistaminiques et topiques locaux

9.4.2.3.2 Réactions « syndromiques »

- ✓ Rhino-conjonctivite, asthme
- ✓ Traitement : antihistaminiques, bronchodilateurs et corticoïdes.

9.4.2.3.3 Réactions systémiques

- ✓ Urticaire, œdème de Quincke
- ✓ Choc anaphylactique (rare, survenant au cours des 30 premières minutes, souvent secondaire à une erreur de dosage) et nécessitant l'injection d'adrénaline (voir annexe)

9.4.2.4 Interruption du traitement

9.4.2.4.1 Phase d'initiation

- ✓ 1 - 2 semaines : injecter la dose précédente
- ✓ 2 semaines - 1 mois : reprendre 0,1 ml de la même concentration
- ✓ > 1 mois : reprendre la montée des doses avec le flacon 10 fois moins concentré

9.4.2.4.2 Phase d'entretien

- ✓ < **6 semaines** : pas de changement dans le dosage et la concentration
- ✓ **6 semaines - 6 mois** : reprendre la phase d'initiation à partir de 0,1 ml du flacon 1 IR jusqu'à la dose d'entretien

9.4.2.5 Durée de l'ITSC

L'ITSC est poursuivie pendant **3 à 5 ans**

10. ANNEXE

10.1 AUTRES FORMES UTILISEES EN ITA : COMPRIMES

10.1.1 Oralair

- **Présentation** : Comprimés d'extrait d'allergènes de pollens d'ivraie, pâturin, phléole, dactyle et flouve à dosés à 300 IR
- **Indications** : traitement de la rhinite allergique, avec ou sans conjonctivite, induite par les pollens de graminées, confirmée par un test cutané positif des anticorps IgE spécifiques aux pollens de l'une ou l'autre des cinq espèces de graminées contenues dans ce produit.
- **Traitement approuvé** chez les individus âgés de 10 à 65 ans.
- Recommandations pratiques :
 - ✓ Comprimé à dissoudre sous la langue
 - ✓ La première prise s'effectue chez le médecin, sous surveillance médicale
 - ✓ Les prises suivantes s'effectuent quotidiennement par le patient ou par la personne responsable de les administrer à celui-ci.
 - ✓ Le traitement doit être initié quatre mois avant le début prévu de la saison pollinique de la graminée concernée, puis poursuivi jusqu'au terme de la saison.
 - ✓ Le traitement permet une diminution des symptômes allergiques dès la première saison de traitement.

10.1.2 Grazax

- **Substance active** : Pollen extrait allergénique de graminées
- **Présentation** : lyophilisat oral (75 000 SQ-T)
- Mode d'emploi :
 - ✓ Le lyophilisat doit être placé sous la langue où il se dissout en quelques secondes
 - ✓ Ne pas avaler sa salive pendant une minute, ni absorber d'aliment ou de boissons pendant les 5 minutes qui suivent la prise.
 - ✓ La première prise doit être effectuée sous la surveillance du médecin, en raison de risque de réaction allergique.
- **Posologie usuelle** : Adulte et enfant de plus de 5 ans : 1 lyophilisat par jour.

10.2 CONDUITE A TENIR DEVANT UN CHOC ANAPHYLACTIQUE

10.2.1 Injection d'adrénaline

L'injection d'adrénaline est le seul traitement d'urgence du choc anaphylactique, permettant la régression immédiate des symptômes.

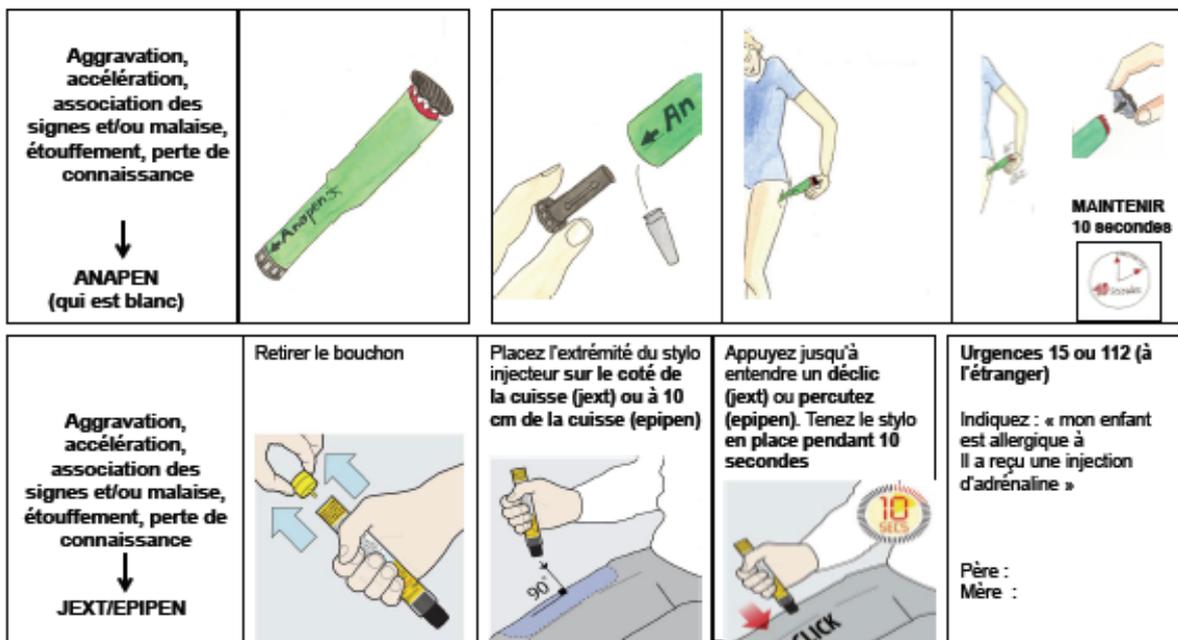
10.2.1.1 Stylo auto-injectable (stylos pré-dosés)

10.2.1.1.1 Présentation

Anapen - Jext - Epipen

10.2.1.1.2 Mode d'emploi

- ✓ L'injection, par simple pression de l'extrémité du stylo, doit être effectuée en intramusculaire uniquement, dans la partie antérolatérale de la cuisse. Elle peut être pratiquée au travers des vêtements ou directement au travers de la peau. La zone d'injection peut être massée pour accélérer l'absorption.
- ✓ Contenu pré dosé avec 2 dosages : 0,15 mg si poids < 20 Kg et 0,30 mg si poids >20 Kg. Si poids > 80 kg : prévoir une 2ème dose à 0,30 mg
- ✓ Conservation 1 an à la température ambiante (<25°C) et protégée de la lumière



Stylo auto-injectable (Anapen - Jext – Epipen) : Mode d'emploi

10.2.1.2 Adrénaline solution injectable

10.2.1.2.1 Présentation

Ampoules 0,25 mg/ml

10.2.1.2.2 Mode d'emploi

- Dilution de l'ampoule de 1 ml dans 1,5 ml de sérum physiologique
- Administration intraveineuse en bolus de 1 ml de la solution diluée, soit 0,1 mg d'adrénaline. Les bolus seront répétés jusqu'au rétablissement de l'état hémodynamique. Une surveillance étroite sera instaurée.
- Administration par voie sous-cutanée de 1 ml de la solution (non diluée) soit 0,25 mg d'adrénaline. L'amélioration apparaît généralement dans les 3 à 5 minutes suivant l'injection sous-cutanée. Une seconde injection de 1 ml de la solution (non diluée) peut être faite 10 à 15 minutes plus tard si nécessaire.
- Les doses seront chez l'enfant, par voie sous-cutanée :
 - ✓ moins de 2 ans (jusqu'à 12 kg) : 0,2 à 0,4 ml de la solution (non diluée) soit 0,05 à 0,1 mg d'adrénaline,
 - ✓ 2 à 6 ans (12 à 18 kg) : 0,60 ml de la solution (non diluée) soit 0,15 mg d'adrénaline,
 - ✓ 6 à 12 ans (18 à 33 kg) : 0,8 ml de la solution (non diluée) soit 0,2 mg d'adrénaline.

En pratique :

Diluer 1 mg d'adrénaline dans 10 ml de solvant et injecter ml par ml toutes les minutes jusqu'à l'obtention d'une TA satisfaisante.

10.2.2 Autres mesures

- Position couchée
- Surélévation des membres inférieurs (>45°)
- Remplissage
- β 2 mimétiques
- Corticoïdes
- Oxygénothérapie

10.2.3 Plan d'action en cas d'urgence

Nom :

Prénom :

Age :

Poids :

SIGNES D'APPEL	CONDUITE A TENIR
Démangeaisons, boutons comme des piqûres d'ortie, plaques rouge	Anti-histaminique *
Yeux rouges, gonflés et/ou éternuements, écoulement du nez Gonflement des lèvres, du visage ou d'une partie du corps sans difficulté à respirer	
Douleurs abdominales et/ ou vomissements, sans malaise (Si douleurs abdominales intenses : Anapen®/Jext®/Epipen®)	
Toux Respiration difficile Sifflements	Bronchodilatateur, Si nécessaire toutes les 5 minutes en l'attente des secours d'urgence. Eventuellement rajouter *
Toux rauque, voix modifiée, Difficultés à parler Asphyxie, étouffement	ANAPEN®/JEXT®/EPIPEN® à effectuer suivant la notice, et appel du SAMU
Aggravation, accélération, association des signes ** malgré les traitements précédents OU Malaise avec : <ul style="list-style-type: none"> ▪ démangeaisons et/ou ▪ gêne respiratoire et/ou ▪ douleurs abdominales et/ou ▪ nausées, vomissements 	Etendre le patient et surélever les jambes à 45° ANAPEN®/JEXT®/EPIPEN® à effectuer suivant la notice, puis appel du SAMU **

* Un corticoïde oral (par exemple cortancyl, Solupred® ou Célestène®) peut compléter le traitement d'une réaction allergique mais ne doit pas être donné seul car il agit avec retard

** Par exemple, l'association d'urticaire et d'un autre signe (douleur abdominale et/ou gêne respiratoire, ...) ne cédant pas ou s'aggravant avec l'anti histaminique et le bronchodilatateur nécessite l'injection d'Anapen®/Jext®/Epipen®.

L'injection d'Anapen®/Jext®/Epipen®. implique une surveillance médicale pour éventuellement effectuer des traitements complémentaires.

L'Anapen®/Jext®/Epipen®. peut être renouvelé en absence de réponse 5 à 10 mn après la première injection.

Date :

Signature et cachet du médecin

11. REFERENCES

1. Burks a W. et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2013, 131(5): 1288-1296.e3.
2. Calderon MA et al. 2011. Allergen specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127: 30-8.
3. Calderon MA et al. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy* 2012; 67: 302-11.
4. Canonica GW et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2009. *Allergy* 2009; 64(suppl 91):1-59.
5. Matricardi PM a et al. Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: a comparison based on meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:791-9.
6. Cox L et al. Subcutaneous allergen immunotherapy for allergic disease: examining efficacy, safety and cost-effectiveness of current and novel formulations. *Immunotherapy* 2012; 4: 601-16.
7. Compalati E et al. Evidences of efficacy of allergen immunotherapy in atopic dermatitis: an updated review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 427-33.
8. Pajno, G.B. et al. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clinical and experimental allergy. Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2001; 31(9) :1392 -7.
9. Eng, P. et al. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006; 61(2) :198-201.
10. Marogna, M. et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2010, 126(5): 969-75.
11. Asero R et al. Injection immunotherapy with different airborne allergens did not prevent de novo sensitization to ragweed and birch pollen north of Milan. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 133(1): 49-54.
12. Gulen F et al. Development of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2007; 25(1): 7-11.
13. Harmanci K et al. Evaluation of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2010; 28. (1): 7-13.
14. Durham, S.R et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *The New England journal of medicine* 1999. 341(7): 468-75.
15. Jacobsen L et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007; 62:943-8.

- 16.** Hankin CS et al. Allergy immunotherapy: reduced healthcare costs in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013.
- 17.** Cheryl S et al. Allergy immunotherapy: Reduced health care costs in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:1084-91