

Immunothérapie allergénique : Recommandations de La Société Tunisienne des Maladies Respiratoires et d'Allergologie

Allergen Immunotherapy : Tunisian Society of Respiratory Diseases and Allergology Guidelines

Fatma Tritar, Majed Béji, A Ben Khedher, Mohamed Ridha Charfi, A. El Kamel, K. Rekik, H. Daghfous, J. Ammar, S. Azabi, Z. Souissi, S. Taktak, Ikram Drira, M. Smaoui, Boubaker Zakhama

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.

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.

LES ÉTAPES 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).

EFFICACITÉ 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). Une revue récente de la littérature montre que l'ITA aussi bien ITSL que ITSC sont bien tolérés, améliorent les scores de symptômes et réduisent les besoins en médicaments dans l'asthme allergique(7).

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 (8). Dans les conjonctivites allergiques, les résultats sont aussi probants aussi bien avec ITSC que ITSL (9)

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).

EFFET PRÉVENTIF 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 (10) 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 (11), 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 (12) 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 (13,14). 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 (15). L'Académie Européenne D'Allergologie et d'Immunologie Clinique (EAAIC) recommande l'immunothérapie dans les rhinites allergiques chez l'enfant et l'adolescent pour prévenir la survenue de l'asthme, cette ITA doit être maintenue 3 ans (16). Certaines études ont montré une efficacité de l'ITSL ou orale dans l'asthme allergique aux acariens avec notamment un meilleur contrôle

MAINTIEN DU BÉNÉFICE DE L'ITA

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

Durham et al (21) 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 (22) 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 (12) 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 (11).

RÉDUCTION DU COÛT 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 (23,24).

Hankin CSet al (25), 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.

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 débuter 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 < 5 ans
 - 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-cosaisonnière)

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, bronchodilatateurs 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

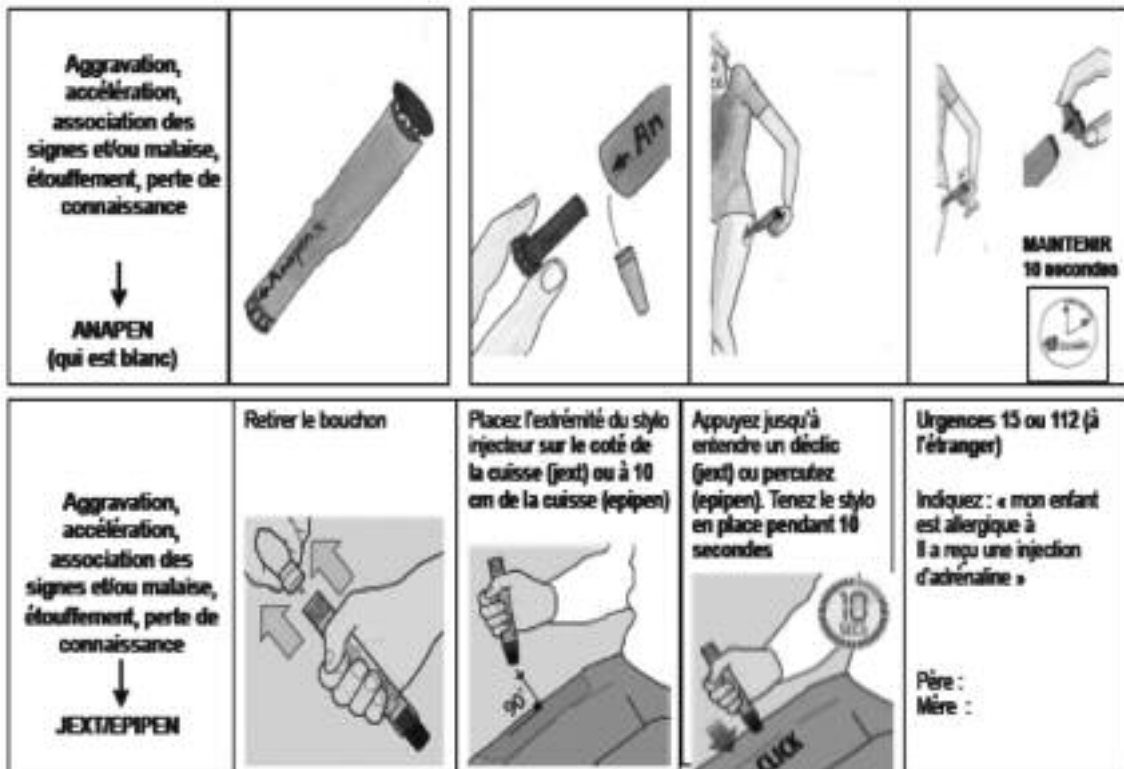
Anapen - Jext - Epipen

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



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

SIGNES D'APPEL

Démangeaisons, boutons comme des piqûres d'ortie, plaques rouge

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

Toux rauque, voix modifiée,
Difficultés à parler
Asphyxie, étouffement

Aggravation, accélération, association des signes ** malgré les traitements précédents OU Malaise avec :

- démangeaisons et/ou
- gêne respiratoire et/ou
- douleurs abdominales et/ou
- nausées, vomissements

CONDUITE A TENIR

Anti-histaminique *

Bronchodilatateur, Si nécessaire toutes les 5 minutes en l'attente des secours d'urgence.
Eventuellement rajouter *

ANAPEN®/JEXT®/EPIPEN®
à effectuer suivant la notice, et appel du SAMU

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

Références

- Burks AW, Calderon MA, Casale T 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.
- Calderón 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.
- Calderón MA, Simons FE, Malling HJ, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy* 2012; 67(3):302-11.
- Canonica GW, Bousquet J, Casale T. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2009. *Allergy* 2009; 64(suppl 91):1-59.
- Matricardi PM, Kuna P, Panetta V, Wahn U, Narkus A. Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: a comparison based on meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(4):791-799.
- Cox L, Calderón M, Pfaar O. Subcutaneous allergen immunotherapy for allergic disease: examining efficacy, safety and cost-effectiveness of current and novel formulations. *Immunotherapy* 2012; 4(6): 601-16.
- Asamoah F, Kakourou A, Dhami S et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic overview of systematic reviews. *Clin Transl Allergy*. 2017 Aug 2;7:25. doi: 10.1186/s13601-017-0160-0. eCollection 2017
- Compalati E, Rogkakou A, Passalacqua G, Canonica GW. Evidences of efficacy of allergen immunotherapy in atopic dermatitis: an updated review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 427-33.
- Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic overview of systematic reviews. *Clin Transl Allergy*. 2017 Aug 8;7:24. doi: 10.1186/s13601-017-0159-6. eCollection 2017
- Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy*. 2001 Sep;31(9):1392-7.
- Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy*. 2006 Feb;61(2):198-201.
- Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Nov;126(5):969-75
- Asero R. 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.
- Gulen F, Zeyrek D, Can Det 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.
- Harmanci K, Razi CH, Toyran M, Kanmaz G, Cengizlier MR. 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.
- Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017 Sep 13. doi: 10.1111/pai.12807
- Bernstein DI, Bardelas JA Jr, Svanholm Fogh B, Kaur A, Li Z, Nolte H. A practical guide to the sublingual immunotherapy tablet adverse event profile: implications for clinical practice. *Postgrad Med*. 2017 Aug;129(6):590-597.
- Yin GQ, Jiang WH, Wu PQ, He CH, Chen RS, Deng L. Clinical evaluation of sublingual administration of dust mite drops in the treatment of allergic asthma and allergic rhinitis of children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Oct;20(20):4348-4353.
- Nolte H, Bernstein DI, Nelson HS et al. Efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablet in North American adolescents and adults in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2016 Dec;138(6):1631-1638.
- Calderón MA, Bousquet J, Canonica GW et al. Guideline recommendations on the use of allergen immunotherapy in house dust mite allergy: Time for a change? *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jul;140(1):41-52.
- Durham SR, Walker SM, Varga EM et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *The New England journal of medicine* 1999. 341(7): 468-75.
- Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S 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(8):943-8.
- Hankin CS, Cox L, Bronstone A, Wang Z. Allergy immunotherapy: reduced healthcare costs in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013 131(4):1084-91
- Jutel M, Agache I, Bonini S et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(2):358-68.
- Hankin CS, Cox L, Bronstone A, Wang Z. Allergy immunotherapy: reduced health care costs in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Apr;131(4):1084-91