



**HAL**  
open science

# Efficacité de l'immunothérapie allergénique spécifique aux pollens de graminées selon le profil allergénique moléculaire

Léa Razakamanantsoa

## ► To cite this version:

Léa Razakamanantsoa. Efficacité de l'immunothérapie allergénique spécifique aux pollens de graminées selon le profil allergénique moléculaire. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03396231

**HAL Id: dumas-03396231**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03396231>**

Submitted on 22 Oct 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UFR DE SANTÉ DE ROUEN NORMANDIE

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE**

Par

**RAZAKAMANANTSOA Léa**

Née le 28 octobre 1992 à Chauny

Présentée et soutenue publiquement le 8 octobre 2021

**EFFICACITÉ DE L'IMMUNOTHÉRAPIE ALLERGÉNIQUE SPÉCIFIQUE  
AUX POLLENS DE GRAMINÉES SELON LE PROFIL ALLERGÉNIQUE  
MOLÉCULAIRE**

Président du jury : Monsieur le Professeur Luc THIBERVILLE, PU-PH

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Guillaume MAHAY, PH

Membres du jury : Monsieur le Professeur Mathieu SALAUN, PU-PH  
Monsieur le Docteur Serge JACQUOT, MCU-PH  
Monsieur le Docteur Jérémie MARTINET, MCU-PH

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**  
**Professeur Agnès LIARD**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition

Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CHB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CHB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mme Julie <b>GUEUDRY</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HCN	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HCN	Médecine interne

Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian <b>SCHWARZ</b>	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Hervé <b>TILLY</b> ( <i>surnombre</i> )	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HC	Rhumatologie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate <b>ACHAMRAH</b>	HCN	Nutrition
Mme Elodie <b>ALESSANDRI-GRADT</b>	HCN	Virologie
Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel <b>BESNIER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney <b>GILARD</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent <b>MARGUET</b>	HCN	Histologie
Mme Chloé <b>MELCHIOR</b>	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien <b>MIRANDA</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	UFR	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
M. Abdellah <b>TEBANI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

## PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

## ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine <b>SAULNIER</b>	UFR	Biologie
-----------------------------	-----	----------

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Thomas <b>CASTANHEIRO MATIAS</b>	Chimie Organique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique

Mr Chervin <b>HASSEL</b>	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Maryline <b>LECOINTRE</b>	Physiologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy <b>RAZAKANDRAINIBÉ</b>	Parasitologie
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mme Caroline <b>BERTOUX</b>	Pharmacie

#### **PAU-PH**

M. Mikaël **DAOUPHARS**

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES**

Mme Alice <b>MOISAN</b>	Virologie
M. Henri <b>GONDÉ</b>	Pharmacie

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Soukaina <b>GUAOUA-ELJADDI</b>	Informatique
Mme Clémence <b>MEAUSOONE</b>	Toxicologie

#### **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT**

Mme Ramla <b>SALHI</b>	Pharmacognosie
------------------------	----------------

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie <b>PEZZINO</b>	Orthophonie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

**DIRECTEUR ADMINISTRATIF** : M. Jean-Sébastien **VALET**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*SJ - Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbations.

## TABLE DES MATIERES

<b>I.</b>	<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>19</b>
1.	LES POLLENS DE GRAMINEES .....	19
2.	DEFINITION DE L'ALLERGIE .....	21
2.1	Allergènes, sensibilisation et allergie .....	21
2.2	Physiopathologie.....	22
3.	L'ALLERGIE AUX POLLENS DE GRAMINEES EN CLINIQUE.....	23
3.1	Démarche diagnostique .....	23
3.2	Apports du diagnostic moléculaire .....	25
4.	PRINCIPES THERAPEUTIQUES DE L'ALLERGIE AUX POLLENS DE GRAMINEES.....	28
4.1	Traitement symptomatique .....	28
4.2	Immunothérapie allergénique spécifique .....	29
4.2.1	Généralités et principes immunologiques .....	29
4.2.2	Indications et contre-indications .....	31
4.2.3	Thérapeutiques disponibles et administration (production, spécificité selon le laboratoire).....	32
a)	Préparation des extraits .....	32
b)	Standardisation .....	33
5.	PROBLEMATIQUE DE L'ETUDE .....	34
<b>II.</b>	<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....	<b>37</b>
1.	POPULATION D'ETUDE .....	37
2.	DEROULEMENT DU PROTOCOLE .....	37
2.1	Étape de screening.....	37
2.2	Étape d'inclusion.....	38
3.	CRITERES DE JUGEMENT .....	41
4.	ANALYSE STATISTIQUE .....	42
5.	ASPECTS ETHIQUES .....	42
<b>III.</b>	<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>43</b>
1.	CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION .....	43
2.	ÉTUDE DE LA POPULATION A LA PREMIERE SAISON POLLINIQUE (M6) .....	46
2.1	Influence des IgE Phl p 12 et/ou 7 sur la réponse à l'immunothérapie et les symptômes (M6) ..	46
2.2	Influence des autres indicateurs sur la réponse à l'immunothérapie (M6) .....	47
2.3	Recours à une consultation non programmée chez le médecin traitant (M6) .....	49
2.4	Effets indésirables de l'immunothérapie (M6) .....	50
2.5	Observance de l'immunothérapie (M6).....	51
3.	ÉTUDE DE LA POPULATION A LA SECONDE SAISON POLLINIQUE (M18) .....	52
3.1	Influence des IgE Phl p 12 et/ou 7 sur la réponse à l'immunothérapie et les symptômes (M18) ..	52
3.2	Influence des autres indicateurs sur la réponse à l'immunothérapie (M18) .....	53
3.3	Recours à une consultation non programmée chez le médecin traitant (M18) .....	54
3.4	Effets indésirables de l'immunothérapie (M18) .....	55
3.5	Observance de l'immunothérapie (M18).....	56
4.	ÉVOLUTIVITE DES INDICATEURS AU COURS DE L'IMMUNOTHERAPIE .....	56
<b>IV.</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>58</b>
1.	INTERPRETATION DES PRINCIPAUX RESULTATS .....	58
1.1	Population d'étude .....	58
1.2	Phl p 12 et/ou 7 comme facteur prédictif de réponse à l'immunothérapie spécifique.....	59
1.3	Recherche de facteurs prédictifs de réponse .....	61
1.4	Recherche de facteurs prédictifs de consultation non programmée chez le médecin traitant....	62
1.5	Evolutivité des indicateurs au cours de l'immunothérapie.....	62
2.	LIMITES DE L'ETUDE .....	63
3.	FORCES ET PERSPECTIVES DE L'ETUDE.....	64
4.	CONCLUSION .....	66
<b>V.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>67</b>

## TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

FIGURE 1 : ARBRE PHYLOGENETIQUE DES DIFFERENTS GENRES DE GRAMINEES.....	19
FIGURE 2 : PHOTOGRAPHIES DE GRAMINEES .....	20
FIGURE 3 : PHYSIOPATHOLOGIE DE LA REACTION ALLERGIQUE, EXEMPLE DE LA RHINITE .....	23
FIGURE 4 : UTILITE DU DOSAGE DES COMPOSES MOLECULAIRES POUR LE DIAGNOSTIC MOLECULAIRE.....	27
FIGURE 5 : SCHEMA REPRESENTATIF DE LA REPOSE IMMUNOLOGIQUE A L'IMMUNOTHERAPIE ALLERGENIQUE SPECIFIQUE.....	30
FIGURE 6 : ALGORITHME DECISIONNEL D'AIDE A LA PRESCRIPTION D'IMMUNOTHERAPIE ALLERGENIQUE SPECIFIQUE ... ..	36
FIGURE 7 : DIAGRAMME DE FLUX DE L'ETUDE.....	44
FIGURE 8 : REPOSE A L'IMMUNOTHERAPIE ET SYMPTOMES SELON LA POSITIVITE DE PHL P 12 ET/OU 7 (M6).....	47
FIGURE 9 : REPOSE A L'IMMUNOTHERAPIE SELON LE PROFIL DU PATIENT (M6).....	47
FIGURE 10 : REPOSE A L'IMMUNOTHERAPIE SELON LES MODALITES DE DESENSIBILISATION ET LES EFFETS INDESIRABLES (M6).....	48
FIGURE 11 : CORRELATION ENTRE LA REPOSE ET LE TAUX D'IGE PHL P 1 + 5 (M6).....	48
FIGURE 12 : CORRELATION ENTRE LA PRESENCE D'EFFETS INDESIRABLES ET LE TAUX D'IGE PHL P 1 + 5 (M6) .....	49
FIGURE 13 : RECOURS A UNE CONSULTATION NON PROGRAMMEE (M6).....	50
FIGURE 14 : ETUDE DE LA PRESENCE D'EFFETS INDESIRABLES (M6) .....	51
FIGURE 15 : ETUDE DE L'OBSERVANCE (M6).....	51
FIGURE 16 : REPOSE A L'IMMUNOTHERAPIE ET SYMPTOMES SELON LA POSITIVITE DE PHL P 12 ET/OU 7 (M18).....	53
FIGURE 17 : REPOSE A L'IMMUNOTHERAPIE SELON LE PROFIL DU PATIENT ET LES MODALITES DE DESENSIBILISATION (M18).....	53
FIGURE 18 : CORRELATION ENTRE LA REPOSE ET LE TAUX D'IGE PHL P 1 + 5 (M18).....	54
FIGURE 19 : CORRELATION ENTRE LA PRESENCE D'EFFETS INDESIRABLES ET LE TAUX D'IGE PHL P 1 + 5 (M18). .....	54
FIGURE 20 : RECOURS A UNE CONSULTATION NON PROGRAMMEE (M18).....	55
FIGURE 21 : ETUDE DE LA PRESENCE D'EFFETS INDESIRABLES (M18) . .....	55
FIGURE 22 : ETUDE DE L'OBSERVANCE (M18).....	56
FIGURE 23 : EVOLUTIVITE DES SYMPTOMES ET DU TRAITEMENT ANTI-HISTAMINIQUE AU COURS DE L'IMMUNOTHERAPIE.....	57
FIGURE 24 : EVOLUTIVITE DU CONTROLE DE L'ASTHME ET DU STADE GINA AU COURS DE L'IMMUNOTHERAPIE .....	57
FIGURE 25 : EVOLUTIVITE DE L'OBSERVANCE, DE LA REPOSE ET DES EFFETS INDESIRABLES AU COURS DE L'IMMUNOTHERAPIE.....	57
<hr/>	
TABLEAU 1 : CARACTERISTIQUES PRINCIPALES DE LA POPULATION D'ETUDE. ....	45
TABLEAU 2 : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION D'ETUDE A L'INITIATION DE L'IMMUNOTHERAPIE (M0) .....	46
TABLEAU 3 : PROFIL ALLERGENIQUE MOLECULAIRE DE LA POPULATION D'ETUDE (M0).....	46
TABLEAU 4 : TABLEAU RECAPITULATIF DE L'ANALYSE DE REGRESSION LOGISTIQUE DE L'OBSERVANCE (M6).....	52

## I. Introduction

### 1. Les pollens de graminées

La famille des graminées regroupe la plupart des espèces appelées communément herbes et céréales.

Les graminées correspondent à une famille de plantes appelées aussi *Poaceae* qui comprend environ 12 000 espèces. Les graminées sont des plantes monocotylédones et angiospermes. Les monocotylédones sont des plantes à graines (ou Spermatophytes) qui ne contiennent qu'un cotylédon (ou feuille embryonnaire) dans leurs graines. Les spermatophytes sont subdivisés en deux groupes : les gymnospermes (avec leurs graines ou ovules nues) et les angiospermes (embryon et tissu nourricier avec protection des graines dans les ovaires).

Les *Poaceae* représentent la famille la plus diverse et prolifique de plantes retrouvées dans les aires urbaines qui accueillent plus de 50% de la population mondiale<sup>1</sup>.

Les pollens de graminées constituent une des sources les plus importantes d'allergènes aéroportés (ou pneumallergènes) à travers le monde<sup>2</sup>. Les pollens de graminées sont présents de façon significative à chaque latitude et sur chaque continent<sup>3</sup>.

Seul un nombre limité d'espèces de graminées est responsable d'allergie, ces espèces appartiennent aux cinq sous-familles suivantes (cf. Figure 1) : *Bambusoideae*, *Arundinoideae*, *Chloridoideae*, *Panicoideae* et *Pooideae*<sup>4</sup>. Les espèces de graminées le plus souvent responsables des allergies sont celles issues des régions tempérées et de la sous-famille des *Pooideae*.

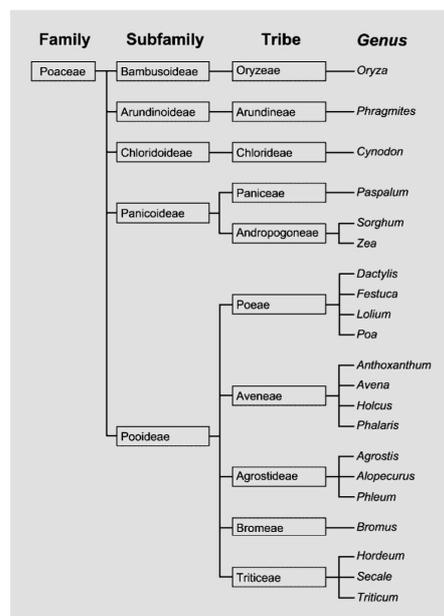


Figure 1 : Arbre phylogénétique des différents genres de graminées, d'après Andersson K. & Lidholm, J. *Characteristics and Immunobiology of Grass Pollen Allergens*. *Int. Arch. Allergy Immunol* 2003<sup>2</sup>

Ainsi, environ 20 à 30 espèces de graminées sont utilisées pour constituer les extraits de pollens fréquemment utilisés en routine pour le diagnostic.

Dans l'hémisphère Nord, les graminées les plus souvent responsables d'allergie sont *Phleum spp.* (Phléole des près), *Dactylis spp.* (Dactyle), *Lolium spp.* (Ivraie) (cf. Figure 2), *Trisetum spp.* (Trisetum), *Festuca spp.* (Fétuque), *Poa spp.* (Pâturin), *Cynodon spp.* (Chiendent) et *Anthoxanthum spp.* (Flouve).



Figure 2 : Photographies de graminées, de gauche à droite : Phléole des près, pâturin des près, ivraie vivace et dactyle pelotonné.

Les graminées sont cultivés pour l'alimentation (céréales, maïs, riz, sucre de canne) et le fourrage des animaux mais sont aussi utilisés comme gazon pour empêcher l'érosion des sols<sup>2</sup>.

Les allergies aux pollens de graminées sont une des principales causes d'allergies respiratoires en Amérique du Nord et en Europe, principalement en région méditerranéenne<sup>4</sup>. La sensibilisation aux pollens de graminées pourrait atteindre 20% de la population générale et 40% des individus atopiques<sup>2</sup>.

Les pollens de graminées sont en suspension dans l'air de la fin du printemps au début de l'été<sup>1</sup> (mois de mai et juin).

La plupart des espèces de graminées sont pollinisées par le vent puis le pollen est libéré en grande abondance pendant une courte période de l'année. Ainsi, une charge importante de pollens de graminées est en suspension dans l'air, ce qui entraîne une exposition intense des voies respiratoires pendant le pic saisonnier de floraison, situé généralement au début ou au milieu de l'été<sup>2</sup>.

On dénombre plusieurs groupes d'allergènes ; ces derniers sont classés en fonction de leur prévalence de sensibilisation dans la population des patients allergiques (appelés « allergène majeur » ou « allergène mineur »), en fonction de leur structure physicochimique et de leur fonction biologique<sup>1</sup>.

Le profil de sensibilisation (aux allergènes majeurs ou mineurs) des patients peut varier en fonction de leur exposition aux différents types de pollen.

L'allergénicité des pollens de graminées est attribuable à un nombre limité de protéines qui sont rapidement libérées du grain de pollen lors de l'hydratation<sup>2</sup>.

Treize groupes de protéines de pollens de graminées responsables d'allergie ont ainsi été décrits. Ces groupes sont constitués de protéines diverses ; glycosylées ou non, de tailles, de structures et de propriétés physicochimiques différentes.

## 2. Définition de l'allergie

### 2.1 Allergènes, sensibilisation et allergie

L'essentiel de la défense de l'organisme contre les pathogènes repose sur le système immunitaire.

Un allergène correspond à une substance protéique le plus souvent d'origine animale ou végétale qui, associée à des facteurs de prédisposition génétique, va stimuler les réponses d'hypersensibilité de type I chez les individus allergiques et entraîner la synthèse d'IgE spécifiques de cet allergène en quantité excessive<sup>5</sup>.

L'hypersensibilité correspond à une réponse immunitaire excessive ou pathologique contre les antigènes du soi ou du non soi<sup>6</sup>. Cliniquement, l'hypersensibilité est à l'origine de symptômes objectifs, reproductibles, initiés par une exposition à un stimulus défini, à des doses tolérées par des individus sains<sup>7</sup>.

La classification de Gell et Coombs (1963) a défini les différents types d'hypersensibilité selon le mécanisme immunologique en cause :

- L'hypersensibilité de type 1 ou immédiate : c'est le type de réaction le plus souvent en cause notamment dans le domaine de l'allergie respiratoire, elle est IgE médiée.
- L'hypersensibilité de type 2 ou réaction de cytotoxicité : médiée par les IgG ou IgM, elle est parfois en cause dans les réactions médicamenteuses.
- L'hypersensibilité de type 3 ou réaction à complexes immuns : les antigènes et anticorps solubles circulants forment des complexes qui se déposent dans les tissus, c'est le mécanisme en cause dans les pneumopathies d'hypersensibilité notamment.
- L'hypersensibilité de type 4 ou hypersensibilité retardée : médiée par les lymphocytes T, la réaction est retardée en 48h à 72h.

En pratique clinique, les patients peuvent présenter des symptômes provenant de plusieurs types d'hypersensibilité<sup>6</sup>.

La sensibilisation désigne la positivité d'un test biologique à un allergène donné (exemple : positivité des prick-tests ou du dosage des IgE spécifiques).

L'allergie correspond à l'association d'une sensibilisation à un allergène et à l'apparition de symptômes après exposition à cet allergène.

L'atopie est définie par une prédisposition génétique à développer une maladie avec une composante allergique (comme l'asthme, la dermatite, l'allergie alimentaire ou la rhinite)<sup>8</sup>.

Dans l'atopie, le système immunitaire réagit de façon exagérée aux allergènes environnementaux avec une production d'anticorps IgE spécifique de l'allergène.

La fréquence de l'atopie est en augmentation ces dernières décennies et elle peut avoir un important impact sociétal.

## *2.2 Physiopathologie*

La réaction allergique est constituée de plusieurs phases<sup>9</sup> :

- La phase de sensibilisation :

Initialement, l'allergène passe au travers des cellules épithéliales de la muqueuse nasale par exemple.

Les cellules épithéliales libèrent des chimiokines qui favorisent le recrutement des cellules dendritiques immatures. Après internalisation de l'allergène, les cellules dendritiques activées migrent localement vers les ganglions lymphatiques. Lors de leur arrivée dans les ganglions lymphatiques, les cellules dendritiques présentent l'antigène via le complexe majeur d'histocompatibilité de type 2 (et la costimulation CD80/CD86) aux lymphocytes T naïfs, ce qui provoque leur polarisation en lymphocytes T CD4+ effecteurs.

Chez les sujets atopiques, la présence d'interleukine IL4 est la clé du développement du sous-type Th2 (alors que la polarisation est plutôt du sous-type Th1 chez les sujets sains avec sécrétion d'interféron).

Les lymphocytes T helpers folliculaires et Th2 sécrètent les interleukines IL4, IL13, ce qui promeut la transcription de la lignée germinale des cellules B. La commutation isotypique et l'activation des cellules B sont finalisées par l'interaction CD40/CD40ligand entre les LT helpers folliculaires et les lymphocytes B.

Le phénomène de sensibilisation se produit quand les plasmocytes à IgE produisent des IgE qui se lient aux récepteurs de haute affinité (Fc epsilon RI) à la surface des mastocytes et basophiles.

- La phase de ré-exposition à l'allergène :

Lors d'une exposition ultérieure, les récepteurs de haute affinité aux IgE lient les IgE circulantes, ce qui entraîne la dégranulation des mastocytes et des basophiles avec libération de leur contenu (histamine, tryptase, prostaglandine...), c'est la phase précoce.

En phase retardée (de 4h à 12h après exposition), il existe un recrutement tissulaire local d'éosinophiles (avec sécrétion de médiateurs toxiques). Les lymphocytes Th2 stimulent la différenciation et la maturation des mastocytes et les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2) agissent indépendamment de l'antigène (avec notamment une production d'IL13).

La physiopathologie de la réaction allergique est résumée sur la Figure 3.

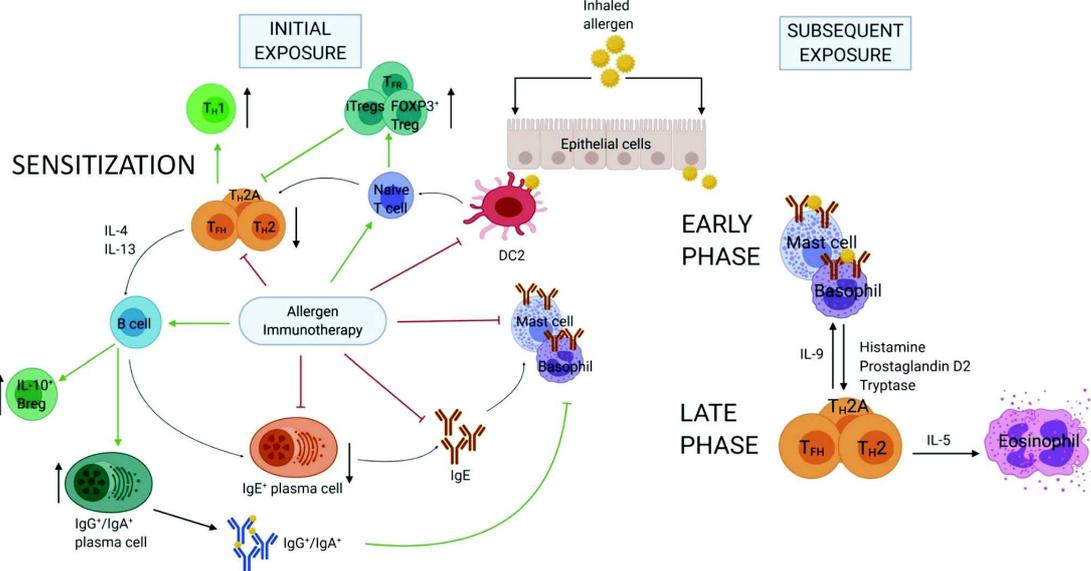


Figure 3 : Physiopathologie de la réaction allergique, exemple de la rhinite, d'après Drazdauskaitė, G., Layhadi, J. A. & Shamji, M. H. Mechanisms of Allergen Immunotherapy in Allergic Rhinitis. Curr. Allergy Asthma Rep. 21, 2 (2021)<sup>9</sup>

### 3. L'allergie aux pollens de graminées en clinique

#### 3.1 Démarche diagnostique

La sensibilisation aux graminées est habituellement diagnostiquée en appliquant des extraits de pollens de graminées sur la peau : ce sont les prick-tests cutanés.

Les prick-tests cutanés sont un outil diagnostique des allergies IgE médiées. Ils permettent d'affirmer les sensibilisations et confortent le diagnostic d'hypersensibilité de type I<sup>10</sup>. L'indication des prick-tests cutanés est guidée par l'anamnèse et les signes cliniques. Le principe consiste à appliquer des extraits d'allergènes bruts en percutané afin que les IgE spécifiques se lient aux récepteurs à la surface des mastocytes, ce qui entraîne leur dégranulation et la libération de médiateurs notamment d'histamine. Cette réaction produit

localement une papule plus ou moins un érythème qui peuvent être quantifiés. L'emplacement de dépôt d'allergène est marqué avec un stylo ou une grille de test, sur l'avant-bras ou sur le dos, pour interpréter correctement les résultats.

Plusieurs allergènes différents peuvent être testés simultanément car la réaction à chaque allergène reste locale mais chaque dépôt doit être espacé d'au moins 2 centimètres pour éviter les faux-positifs dus à une contamination par le test adjacent.

L'interprétation du test est effectuée 15 à 20 minutes après l'application du réactif sur la peau. Un témoin positif (généralement de l'histamine) et un témoin négatif sont utilisés.

Pour un allergène donné, le prick-test est dit positif s'il existe une papule dont le plus grand diamètre est supérieur ou égal à 3 mm, ou supérieur à celui du témoin positif. Ainsi, un prick-test positif signe une sensibilisation à l'allergène testé mais sa pertinence clinique doit être interprétée en fonction de la clinique.

La symptomatologie de l'allergie aux pollens de graminées est principalement une rhinoconjonctivite saisonnière.

La rhinite correspond à une inflammation et une irritation de la membrane muqueuse nasale. Il existe trois types de rhinite : la rhinite non allergique, la rhinite allergique et la rhinosinusite chronique avec ou sans polypes<sup>8</sup>.

La rhinite allergique, associée ou non à une conjonctivite, est l'une des maladies allergiques les plus répandues et affecte près de 20% de la population générale<sup>11</sup>. La prévalence de la rhinite allergique semble plus élevée chez les garçons durant l'enfance et chez les femmes à l'âge adulte, excepté dans les populations asiatiques. Elle est associée à une diminution considérable de la productivité et une altération des performances scolaires. Les symptômes typiques sont le prurit, les éternuements, l'écoulement et la congestion nasale. Les allergènes majeurs responsables de la rhinite allergique sont les pneumallergènes. Les symptômes peuvent aussi être liés à, ou aggravés par, des expositions non spécifiques tels que la fumée, la poussière, les infections virales, les fortes odeurs ou l'air froid. L'exposition environnementale et le climat ont des effets significatifs sur la sensibilisation à ces allergènes.

L'apparition de symptômes après exposition à un ou plusieurs pneumallergènes, associée à une sensibilisation à ces allergènes, confirment le diagnostic d'allergie.

L'asthme est une maladie hétérogène, généralement caractérisée par une inflammation chronique des voies respiratoires et définie par l'existence de symptômes respiratoires tels que la dyspnée sifflante, l'oppression thoracique et la toux qui varient en intensité et dans le temps avec une limitation du débit expiratoire variable. L'asthme est une maladie chronique commune affectant de 1 à 18% de la population selon les pays d'après la dernière version

du GINA 2021<sup>12</sup> et affectant 6.4% de la population française adulte selon l'étude Asthmapop de 2018<sup>13</sup>.

Il existe plusieurs phénotypes de l'asthme : l'asthme allergique, l'asthme non allergique, l'asthme d'apparition tardive, l'asthme avec une limitation du débit persistante et l'asthme en rapport avec l'obésité, etc.

L'asthme allergique débute habituellement dans l'enfance et est associé à des antécédents d'atopie personnelle ou familiale tels que l'eczéma, la rhinite allergique ou l'allergie alimentaire.

### *3.2 Apports du diagnostic moléculaire*

Parallèlement aux prick-tests, le dosage des IgE spécifiques sériques peut orienter le diagnostic et utilise aussi des extraits allergéniques bruts.

Cependant, les patients sensibilisés à une source allergénique ont le plus souvent des réactivités IgE à de multiples protéines composantes de cette source allergénique. L'approche classique du diagnostic allergologique basée sur les prick-tests et sur le dosage d'IgE spécifiques utilisant l'extrait total de la source allergénique incriminée ne donne pas d'information sur l'allergène moléculaire responsable de la sensibilisation.

En effet, les extraits allergéniques sont obtenus à partir de sources naturelles telles que les grains de pollens, les cultures d'acariens ou les aliments. Ces sources d'allergènes sont hétérogènes et les extraits allergéniques produits contiennent un mélange complexe de molécules allergéniques et non-allergéniques<sup>14</sup>.

A ce jour, plus de 1000 molécules allergéniques provenant de sources allergéniques différentes ont été décrites<sup>15</sup>. Les principales familles protéiques auxquelles appartiennent ces molécules sont les suivantes :

- Concernant les allergènes végétaux, six familles protéiques couvrent environ 40% des allergènes végétaux pertinents : les 2S albumines, les protéines de transfert lipidique non spécifiques, les profilines, les légumineuses, les vicilines et les protéines « Pathogenesis-related-10 » (PR10). D'autres familles moins fréquentes mais ayant leur importance contiennent les allergènes végétaux suivants : les expansines, les polcalcines ou les protéines apparentées aux défensines.
- Concernant les allergènes d'origine animale, quatre familles protéiques couvrent 70% des allergènes d'origine animale pertinents : les protéines cystéines, les lipocalcines, les tropomyosines et la parvalbumine.

- Les allergènes issus de venins d'hyménoptères sont à part.

Un allergène est donc une molécule bien identifiée. Les sources allergéniques (par exemple : le pollen de bouleau, la graine d'arachide) renferment de nombreuses molécules différentes, dont certaines sont des allergènes. Un même source allergénique peut donc être composée de plusieurs molécules d'allergènes différentes<sup>16</sup>.

En pratique, deux types de composants allergéniques moléculaires existent ; les allergènes naturels purifiés (dont l'extraction et la purification ont souvent un faible rendement) et les allergènes sous forme de protéines recombinantes.

La nomenclature des composants allergéniques est définie par les règles suivantes :

- La 1<sup>ère</sup> lettre est « r » pour les allergènes recombinants ou « n » pour les allergènes natifs
- Les trois lettres suivantes définissent le genre (« Bet » pour *Betula*)
- La dernière lettre désigne l'espèce (exemple : « v » pour *verrucosa*)
- Un nombre en fin d'appellation permet de distinguer les allergènes d'une même source selon leur ordre de découverte.
- Pour cet exemple, le nom donné au 1<sup>er</sup> composé allergénique du bouleau est donc : rBet v1.

Les allergènes recombinants correspondent à un variant moléculaire précis. La plupart sont produits via leur expression dans un système procaryote bactérien (*Escherichia coli*) par une technique recombinante de l'ADN. La production de protéines recombinantes peut atteindre 10mg d'allergène produit par litre de culture d'E. coli.

Ainsi, compte tenu de l'hétérogénéité des extraits allergéniques et des nombreux profils de sensibilisation existants, le dosage quantitatif des IgE spécifiques peut être plus pertinent lorsque les composés moléculaires sont utilisés à la place des extraits bruts<sup>5</sup>.

L'utilisation des composés moléculaires est le fondement du diagnostic moléculaire.

Le diagnostic moléculaire (ou « Component-resolved-diagnosis » en anglais) permet donc de distinguer les sensibilisations aux allergènes majeurs de la réactivité croisée due à des sensibilisations à des allergènes secondaires<sup>17</sup>.

Le bénéfice de l'utilisation des composés moléculaires pour le diagnostic est résumé dans la Figure 4.

Un composé allergénique manquant ou en faible quantité du fait du processus d'extraction peut être substitué par une forme recombinante de l'allergène, ce qui augmente la sensibilité du test.

La spécificité du dosage IgE peut être augmentée en mesurant la réponse IgE aux protéines associées à un risque de réaction allergique grave, à une réactivité croisée importante ou à un allergène marqueur (en général un allergène majeur, marqueur d'une source allergénique).

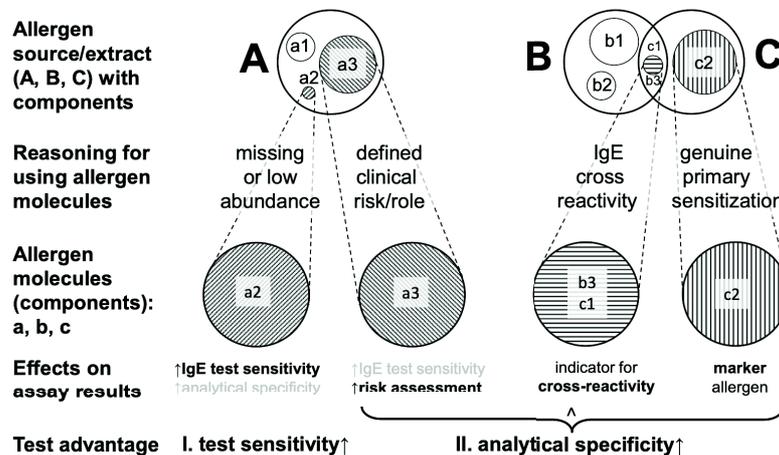


Figure 4 : Utilité du dosage des composés moléculaires pour le diagnostic moléculaire. D'après Hamilton et al, *J allergy clin immunol pract*, Septembre 2020<sup>5</sup>.

Un allergène « majeur » est défini par une prévalence de sensibilisation supérieure ou égale à 50% dans une population allergique à l'extrait global. Ces composants sont considérés comme « des marqueurs » de la source allergénique, et sont, dans la majorité des cas, responsables du déclenchement des symptômes cliniques. Le panel le plus large d'allergènes aux graminées a été isolé et cloné à partir de pollens de phléole.

Ainsi, les allergènes majeurs de la phléole sont ceux des groupes 1, 5, 2, 4 et 6<sup>2</sup>.

Les allergènes des pollens de graminées du groupe 1 sont considérés comme les déterminants allergéniques les plus importants dans les extraits de pollens de graminées. Environ 90% des individus allergiques aux pollens de graminées présentent une réactivité de leurs anticorps IgE contre les allergènes du groupe 1. Les allergènes de ce groupe correspondent à la famille de protéines des « expansines », impliqués dans la structure de la paroi cellulaire des plantes via leur action sur les microfibrilles et sur la matrice polysaccharidique.

Les allergènes des pollens de graminées du groupe 5 ont été identifiés chez plusieurs membres de la sous-famille des *Poodeiae*. La prévalence de la sensibilisation à ce groupe d'allergènes est estimée à 65-85% chez les individus allergiques aux pollens de graminées dans les régions tempérées.

Les autres allergènes sont dits « mineurs », et donc par définition moins fréquemment à l'origine de sensibilisation. Pour la phléole, ils correspondent à Phl p 7, Phl p 11 et Phl p 12.

Les allergènes des pollens de graminées du groupe 7 constituent la classe des protéines appelées « polcalcines » ou protéines de liaison au calcium. Ces allergènes sont mineurs et présentent une faible intensité de réactivité aux anticorps IgE. La prévalence de la sensibilisation à ce groupe d'allergènes est estimée à 10% chez les individus allergiques aux pollens de graminées. Les polcalcines sont caractéristiques des pollens et sont largement répandues dans les protéines de pollens d'arbres et d'herbes. Elles entraînent des sensibilisations polliniques multiples mais ne sont pas associées clairement à des réactions cliniques. Néanmoins, Phl p 7 possède une puissante activité allergénique *in vivo* et *ex vivo* chez les sujets sensibilisés, pouvant provoquer une libération d'histamine par les basophiles même à très faibles concentrations.

Les allergènes des pollens de graminées du groupe 12 constituent la classe des protéines appelées « profilines », impliquées dans la dynamique du cytosquelette en se liant et en régulant la polymérisation de l'actine. Les profilines sont des allergènes mineurs retrouvés dans les pollens de graminées et d'autres pollens, ainsi que dans des aliments d'origine végétale. Elles sont à l'origine d'une haute réactivité croisée<sup>18</sup>. La prévalence de la sensibilisation à ce groupe d'allergènes est estimée à 15-30%.

#### 4. Principes thérapeutiques de l'allergie aux pollens de graminées

##### 4.1 Traitement symptomatique

Le traitement de l'allergie aux graminées repose principalement sur des mesures d'éviction, un traitement symptomatique saisonnier adapté à la symptomatologie et sur l'immunothérapie allergénique spécifique (ITS) dans certains cas.

Les mesures d'éviction sont toujours recommandées mais le plus souvent non réalisables. Les principales mesures d'éviction aux pollens sont les suivantes :

- Aérer son domicile très tôt le matin ou très tard le soir, dans les périodes où les pollens sont le moins en suspension dans l'air,
- Sécher le linge à l'intérieur en période de pollinisation,
- Installer des filtres à pollens dans les voitures ou éviter d'ouvrir les fenêtres en conduisant,
- Se laver (notamment le visage et les cheveux) et se changer immédiatement en rentrant chez soi pour éviter de ramener du pollen sur soi et à l'intérieur,

- Se renseigner sur les périodes de pollinisation via des applications de smartphone ou le site pollens.fr.

Le traitement symptomatique correspond à des anti-histaminiques oraux ou locaux, des corticoïdes nasaux, du cromoglycate topique et autres collyres ophtalmologiques et parfois des anti-leucotriènes. Cependant, ce traitement n'a pas d'effet direct sur les mécanismes immunologiques à l'origine de la sensibilisation et il peut occasionner certains effets indésirables. De plus, un nombre significatif de patients reste symptomatique sous traitement.

#### *4.2 Immunothérapie allergénique spécifique*

##### 4.2.1 Généralités et principes immunologiques

Le traitement des allergies par immunothérapie spécifique existe depuis plus de 100 ans<sup>19</sup>.

En plus d'améliorer les symptômes, l'immunothérapie allergénique spécifique correspond au seul traitement qui peut agir sur l'évolution de la maladie avec des effets durables qui se poursuivent après l'arrêt du traitement<sup>11</sup>. Le bénéfice au long terme de la désensibilisation aux graminées est bien décrit notamment lorsque la désensibilisation est poursuivie au minimum 3 ans. Ce traitement peut également contribuer à prévenir la progression de la maladie. Il n'a pas été démontré que la coexistence d'un asthme a un impact sur l'efficacité de la désensibilisation. A l'inverse, la désensibilisation peut conduire à une amélioration de l'asthme.

Sur le plan immunologique, l'immunothérapie allergénique consiste à induire une tolérance spécifique par l'administration périodique de l'allergène sensibilisant. Les principaux mécanismes en cause sont la désensibilisation, l'induction d'une réponse régulatrice T et B, la modulation de la balance Th1/Th2 et l'intervention d'anticorps bloquants IgG4<sup>19</sup>.

L'immunothérapie allergénique spécifique agit à la fois sur l'immunité innée et sur l'immunité adaptative<sup>9</sup>.

Concernant l'immunité innée, l'immunothérapie allergénique spécifique induit l'élévation du composé C1q du complément favorisant un certain sous-type de cellules dendritiques qui encourage le développement de LT régulateurs. L'immunothérapie réduit l'infiltration des mastocytes et basophiles (avec diminution de l'histamine et de la tryptase), elle diminue la sensibilité du basophile à l'allergène et réduit l'infiltration locale des éosinophiles (moins d'éotaxine et de profil Th2). Elle régule l'action des ILC2.

Concernant l'immunité adaptative, l'immunothérapie allergénique spécifique entraîne la production de lymphocytes T régulateurs. Cela entraîne la production d'IL-10 et de TGFβ qui contribue à l'anergie des lymphocytes T effecteurs et à l'induction de la production d'IgG spécifique de l'allergène. Cela participe au rééquilibrage de la balance Th1/Th2. L'interféron gamma produit par les Th1 agit sur les lymphocytes B, en particulier sur la commutation de classe des immunoglobulines réduisant ainsi la libération des IgE. Il existe ainsi moins d'anticorps bloquants pour entrer en compétition avec les IgE pour se lier avec l'allergène. La repolarisation Th1 a également pour conséquence l'augmentation des IgA et IgG4. Les IgG4 sont capables de se lier à des épitopes allergéniques normalement reconnus par les IgE et ainsi entrent en compétition avec les IgE.

De plus, l'immunothérapie allergénique spécifique induit des lymphocytes B mémoires (notamment IgG2<sup>+</sup> et IgG4<sup>+</sup>).

La Figure 5 représente schématiquement la réponse immunologique à l'immunothérapie allergénique spécifique lors de 3 ans de traitement puis 2 ans de suivi.

En phase précoce (après un à 4 mois de traitement), l'immunothérapie allergénique spécifique induit une désensibilisation des mastocytes et induit une réponse Th2, médiée par des taux élevés d'IgE et d'IL4.

Durant la phase active (de 1 an à 3 ans de traitement), un changement d'isotype se produit : le taux d'IgG4 augmente tandis que le taux d'IgE diminue de façon significative. C'est à ce moment que l'interaction des IgG4 est maximale.

Plus tardivement (après 3 ans de traitement), la réponse régulatrice est effective et les taux d'IgE et d'IL4 diminuent.

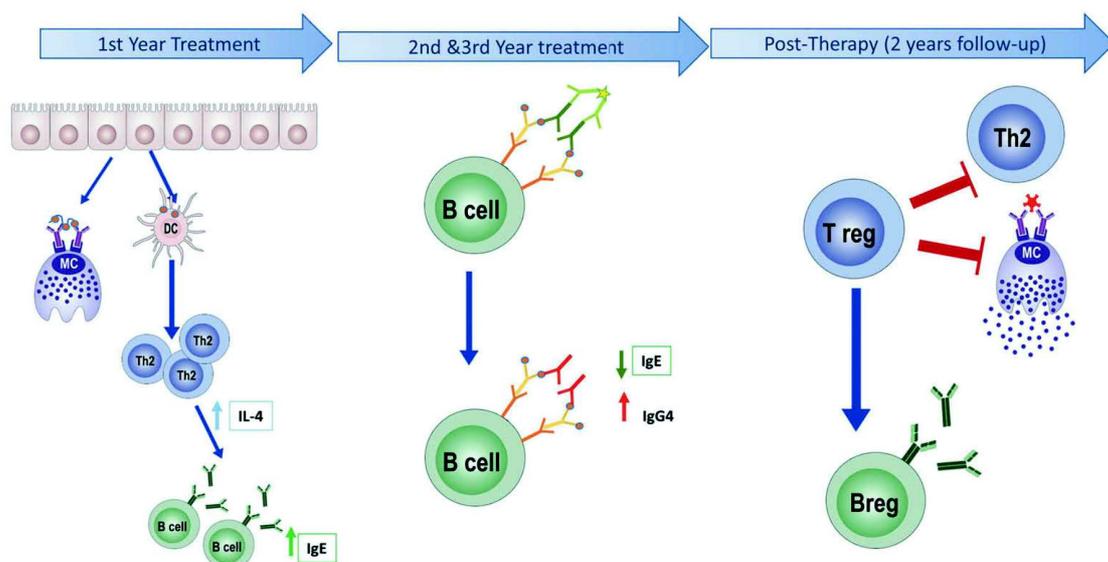


Figure 5 : Schéma représentatif de la réponse immunologique à l'immunothérapie allergénique spécifique, d'après Barber et al, Human vaccines & immunotherapeutics 2019<sup>19</sup>

#### 4.2.2 Indications et contre-indications

L'immunothérapie allergénique spécifique est indiquée en cas de symptômes fortement évocateurs de rhinite allergique, avec ou sans conjonctivite. De nombreux patients ont un asthme associé. Les symptômes doivent être en lien avec une exposition à un allergène avec une preuve de sensibilisation IgE spécifique (sur les prick-tests ou le dosage sérique d'IgE). Lorsque l'allergène en cause n'est pas clairement identifié (en cas de polysensibilisation notamment), le diagnostic moléculaire aide à guider la prescription d'immunothérapie.

L'immunothérapie est indiquée chez les patients avec des symptômes modérés à sévères (en cas de rhinite) malgré les mesures d'éviction et le traitement symptomatique et une altération de la qualité de vie. L'immunothérapie peut être proposée aux patients avec une rhinite allergique peu sévère si le patient souhaite bénéficier de l'efficacité à long terme du traitement et que l'évolution naturelle de la maladie peut être modifiée (prévention de l'asthme notamment)<sup>11</sup>.

Pour les rhinites allergiques saisonnières, il est recommandé d'administrer l'immunothérapie en continu (c'est-à-dire toute l'année) ou en pré/co-saisonnier en débutant au minimum 2 mois et au mieux 4 mois avant le début de la saison pollinique et en la poursuivant jusqu'à la fin de la saison pollinique, chaque année. L'immunothérapie par voie sublinguale doit être administrée quotidiennement par gouttes ou comprimés sous la langue pendant au moins 1 minute pour les comprimés et 2 minutes pour les APSI (Allergènes préparés spécialement pour un seul individu).

L'immunothérapie spécifique aux graminées est recommandée pendant au moins 3 ans pour le traitement de la rhinite allergique.

L'immunothérapie allergénique spécifique peut être une option thérapeutique quand l'allergie a un rôle prédominant dans les symptômes, y compris dans l'asthme avec rhinoconjonctivite allergique.

Les preuves d'efficacité de l'immunothérapie sur des critères de jugement tels que l'amélioration de la qualité de vie ou le nombre d'exacerbations restent limitées dans la littérature. Une réduction modeste de la consommation de corticostéroïdes inhalés avec des hautes doses d'immunothérapie sublinguale chez les patients asthmatiques ou rhinitiques traités par immunothérapie aux acariens a été mise en évidence dans l'étude de Mosbech H et al<sup>12,20</sup>.

Les principales contre-indications de l'immunothérapie allergénique spécifique sont l'asthme sévère, les maladies auto-immunes actives, les pathologies néoplasiques actives et

l'immunothérapie allergénique spécifique ne doit pas être initiée au cours de la grossesse mais peut être poursuivie.

L'utilisation de l'immunothérapie spécifique allergénique doit être prudente, après avoir évalué la balance bénéfice-risque, dans les cas suivants : asthme partiellement contrôlé, traitement par bêtabloquants, maladies coronariennes, maladie auto-immune en rémission ou spécifique d'organe, maladies psychiatriques sévères, déficit immunitaire primaire ou secondaire, antécédent de réaction systémique à l'immunothérapie allergénique spécifique ou mauvaise observance.

#### 4.2.3 Thérapeutiques disponibles et administration (production, spécificité selon le laboratoire)

##### a) Préparation des extraits

La préparation des immunothérapies nécessite la préparation d'extraits allergéniques. Un extrait allergénique correspond à la préparation d'un allergène par extraction des constituants actifs de substances animales ou végétales à l'aide d'un milieu adéquat. Actuellement en Europe, les extraits allergéniques utilisés pour le diagnostic et le traitement sont préparés à partir de sources allergéniques naturelles et dispensés par différents fabricants avec leurs propres matériaux et procédés de fabrication<sup>21</sup>. La matière première à partir de laquelle est extraite le principe actif est d'origine biologique. Ces matières premières doivent provenir de sources bien définies. Elles sont composées d'un mélange de protéines allergéniques, non allergéniques et d'autres composés non allergéniques. Il existe des instructions précises pour leur récolte, leur stockage, leur extraction, leur purification, leur concentration et leur conservation. A noter que les sources allergéniques sont soumises à des variations diverses telles que le climat, l'environnement, le mode de prélèvement. Par exemple, le contenu en allergène majeur du produit allergénique peut dépendre de la saison à laquelle la source de pollens a été récoltée et varier selon les années en fonction des conditions météorologiques. Il existe donc une variabilité importante des matières premières utilisées<sup>22</sup>.

Plusieurs facteurs influencent aussi la production et les caractéristiques finales du produit tels que les procédés d'extraction (rapport, durée et solutions extractives), les procédés de purification, la nature et la concentration des excipients.

Il existe deux voies d'administration de l'immunothérapie allergénique spécifique : la voie sous-cutanée et la voie sublinguale. Les deux voies d'administration ont rapporté une

efficacité dans la rhinite allergique dans la littérature<sup>11</sup> avec une réduction des symptômes et du recours au traitement médicamenteux. Les données de la littérature sont insuffisantes pour déterminer laquelle des deux voies d'administration est la plus efficace mais la voie sublinguale est mieux tolérée, lui donnant un rapport bénéfice/risque plus favorable. En pratique courante aujourd'hui, la voie sublinguale est privilégiée pour l'immunothérapie aux pollens de graminées.

#### b) Standardisation

Les extraits allergéniques sont standardisés, c'est-à-dire produits selon des méthodes qui garantissent une reproductibilité lot après lot de leur activité biologique. Ils doivent posséder une composition et une concentration constante et reproductible.

Deux types de galénique par voie sublinguale sont utilisés en pratique courante pour l'immunothérapie allergénique aux pollens de graminées en France : Les APSI (allergènes préparés pour un seul individu, non soumis à l'AMM, ne bénéficiant donc d'aucune indication thérapeutique ni de posologie au sens réglementaire du terme), ou des comprimés de pollens de graminées (GRAZAX®, ORALAIR®).

Les APSI ont une composition, une concentration et une posologie variables, fixées par l'allergologue, selon le profil individuel du patient.

Que ce soit pour les APSI ou les comprimés, la standardisation est basée sur la comparaison des extraits produits avec un étalon, pour chaque allergène. Cet étalon peut être une préparation de référence internationale, nationale ou interne au laboratoire fabricant. Il n'existe pas de préparation internationale de référence pour les allergènes de phléole. En l'absence de référence internationale, chaque laboratoire développe sa propre méthode de standardisation à laquelle est associée une unité de dosage spécifique. Les unités biologiques ne sont donc pas comparables d'un laboratoire fabricant à l'autre. Ainsi, chaque laboratoire définit une préparation de référence interne et mesure sa réactivité in vivo (prick-tests sur population ciblée) et in vitro<sup>23</sup>.

Le GRAZAX est un médicament à base d'extrait allergénique de pollens de phléole des près de concentration unique (75 000 SQ-T). Son AMM correspond au traitement de la rhinite et de la conjonctivite allergique déclenchées par les pollens de graminées chez les adultes et les enfants (à partir de 5 ans) ayant une symptomatologie clinique imputable à une allergie aux pollens de graminées avec confirmation diagnostique (test cutané positif et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées). Il est produit par le laboratoire ALK®.

L'ORALAIR est composé d'extrait allergénique de plusieurs pollens des graminées (dactyle, flouve, ivraie, pâturin et fléole des près), administré par voie sublinguale de concentrations croissantes 100IR puis 200IR puis 300IR). Son AMM correspond au traitement de la rhinite allergique, avec ou sans conjonctivite, aux pollens de graminées, chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 5 ans), ayant une symptomatologie clinique significative avec confirmation diagnostique (test cutané positif et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées)<sup>24</sup>. Il est produit par le laboratoire Stallergenes-Greer®.

L'activité allergénique d'un extrait quantifie sa capacité à induire une réaction allergique *in vivo* par un test cutané pratiqué sur un sujet allergique à la substance en question.

La composition en allergènes est un élément très important dans la fabrication des extraits allergéniques. Les immunothérapies disponibles sont standardisées sur leur composition en allergènes majeurs seulement. Ainsi, un dosage thérapeutique peut être garanti uniquement pour les allergènes majeurs<sup>18</sup>. Des préparations stables et standardisées d'immunothérapie sont commercialisées pour les allergènes les plus communs<sup>11</sup>. Des extraits non standardisés peuvent gêner à identifier l'éligibilité du patient à l'immunothérapie et peuvent altérer l'efficacité de l'immunothérapie.

## 5. Problématique de l'étude

Les données récentes de la littérature suggèrent qu'un diagnostic moléculaire des allergies serait bénéfique pour améliorer l'identification de la source de pollen responsable de l'allergie et ainsi pourrait être utile lors de la prescription d'immunothérapie allergénique spécifique.

Par l'étude du profil allergénique moléculaire en fonction de la réponse aux tests de provocation aux pollens de graminées en 2014, Darsow et al<sup>25</sup> ont mis en évidence une grande hétérogénéité dans les profils de sensibilisation aux graminées et une corrélation positive entre le nombre de sensibilisation et les symptômes cliniques. La sensibilisation la plus fréquente était celle à Phl p 1 et Phl p 5. Vingt-sept profils de sensibilisation différents ont été retrouvés dans cette étude et aucun ne correspondait parfaitement avec la composition des solutions d'immunothérapie. Cependant, le bénéfice thérapeutique du profil de sensibilisation moléculaire n'était pas clair.

A. Martinez-Canavate<sup>26</sup> et al ont étudié l'influence du diagnostic moléculaire dans la prescription d'immunothérapie chez les enfants polysensibilisés, à la fois aux graminées et

aux oliviers. Dans cette étude, 73,44% des prescripteurs ont déclaré avoir considéré une modification de leur prescription d'immunothérapie avec la connaissance du profil moléculaire de sensibilisation et 52,87% des prescripteurs ont décidé de modifier leur prescription. Les chiffres étaient comparables dans les cohortes adultes de Moreno<sup>27</sup> et de Sastre<sup>28</sup>.

En 2021, D. Barber et al<sup>15</sup> ont décrit dans *Allergy* l'apport diagnostique et thérapeutique du diagnostic moléculaire. Les allergènes majeurs sont les protéines les plus abondamment retrouvées dans les sources allergéniques et la majorité des patients y sont sensibilisés. L'activité biologique des immunothérapies est étroitement liée à leur contenu en allergènes majeurs. Ainsi, les patients éligibles à l'immunothérapie doivent être sensibilisés aux allergènes majeurs et il n'y a pas de preuve d'une efficacité clinique de l'immunothérapie chez les patients sensibilisés uniquement aux allergènes mineurs. Barber et al ont aussi rapporté que les patients sensibilisés simultanément à la polcalcine et à la profiline étaient souvent sensibilisés à un nombre importants d'allergènes majeurs et avaient des symptômes allergiques qui duraient dans le temps<sup>29</sup> ce qui pourrait suggérer une efficacité moindre de l'immunothérapie. De plus, la sensibilisation simultanée à la polcalcine et à la profiline n'est pas liée à un pollen en particulier. La composition des préparations d'immunothérapie en allergènes mineurs est variable. Des cas d'effets indésirables aux immunothérapies à certains pollens ont été décrits dans les régions où la sensibilisation aux allergènes mineurs est assez fréquente. La profiline n'est habituellement pas associée à des réactions alimentaires ou seulement à des réactions locales au melon notamment. Dans les régions de forte exposition aux pollens de graminées, certains patients ne répondent pas à l'immunothérapie et peuvent présenter des réactions alimentaires sévères causées par la profiline. En effet, il existerait une augmentation de la réactivité des lymphocytes T à la profiline avec l'intensité d'exposition aux pollens de graminées.

Les allergènes mineurs sont à l'origine d'une réactivité croisée qui pourrait être associée à une mauvaise réponse à l'immunothérapie allergénique spécifique. En effet, certains correspondent à des familles protéiques ubiquitaires appelées pan-allergènes, peu impliquées dans la symptomatologie mais pouvant positiver les tests à de nombreuses sources allergéniques différentes. Certaines études rapportent que cette réactivité croisée pourrait expliquer 15 à 20% des patients non répondeurs à l'immunothérapie<sup>18,30</sup>.

La connaissance du profil allergénique moléculaire semble donc déterminante pour identifier le ou les allergènes responsables de la symptomatologie et guider la prescription d'immunothérapie.

Un algorithme décisionnel pour l'aide à la prescription d'immunothérapie spécifique chez les patients allergiques aux pollens de graminées a donc été proposé par Barber et al (Figure 6), mais il n'a pas été validé par d'autres études encore.

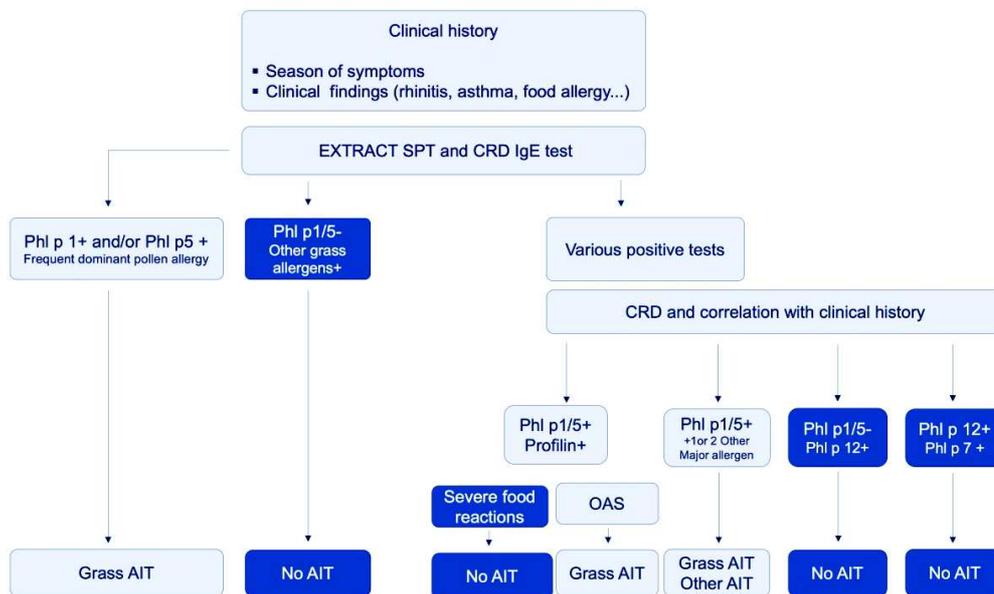


Figure 6 : Algorithme décisionnel d'aide à la prescription d'immunothérapie allergénique spécifique aux pollens de graminées chez les patients allergiques aux graminées selon les éléments cliniques et leur profil moléculaire. OAS : syndrome oral. AIT : immunothérapie allergénique spécifique, CRD : diagnostic moléculaire

Le but de notre étude était d'évaluer la réponse des patients allergiques aux graminées à l'immunothérapie allergénique spécifique aux extraits de pollens de graminées selon leur profil allergénique moléculaire initial.

## II. Matériel et méthodes

### 1. Population d'étude

L'ensemble des patients allergiques aux graminées pour lesquels l'indication de la désensibilisation a été posée était éligible à notre étude.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Être allergique aux graminées avec :
  - o Un prélèvement biologique sérique réalisé entre Janvier 2018 et Mars 2021 et mettant en évidence une sensibilisation à l'une des IgE spécifiques graminées (phléole des près, pollen de blé, dactyle pelotonné, ivraie vivace, pâturin des près) avec un seuil de positivité du laboratoire fixé à  $\geq 0.1$  kU/l, ou être positif au recombinant Phl p 1 + Phl p 5 (seuil de positivité du laboratoire fixé à  $\geq 0.1$  kU/l)
  - o Une symptomatologie clinique évocatrice (rhino-conjonctivite, symptomatologie d'asthme ou les 2)
- Avoir eu ou être en cours de désensibilisation aux pollens de graminées.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Les patients présentant des contre-indications relatives ou absolues à la désensibilisation :
  - o Une hypersensibilité à un excipient du traitement
  - o Un cancer actif
  - o Une maladie infectieuse ou auto-immune non contrôlée
  - o Un asthme sévère ou non équilibré
  - o Une grossesse en cours
  - o Les patients stade SIDA ou VIH non contrôlé
  - o Les patients atteints de déficits immunitaires
  - o Les maladies psychiatriques non contrôlées
- Les patients sous traitement immunosuppresseurs ou anti-IgE

### 2. Déroulement du protocole

#### *1.1 Étape de screening*

Notre étude était observationnelle, rétrospective, monocentrique au CHU de Rouen sur la période de Janvier 2018 à Mars 2021.

Nous avons extrait la liste de l'ensemble des patients ayant réalisé une recherche sérique d'IgE spécifiques graminées ou d'IgE Phl p 1 + 5 au laboratoire d'immunologie du CHU Rouen entre Janvier 2018 et Mars 2021 grâce au logiciel Biocare®.

Nous avons sélectionné les patients pour lesquels le dosage d'IgE spécifiques graminées ou Phl p 1 + 5 était supérieur au seuil de positivité du laboratoire fixé à  $\geq 0.1$  kU/l.

Nous avons ensuite vérifié dans les dossiers médicaux des patients (logiciel CDP2® ou dossiers papiers) les données suivantes :

- Les patients devaient présenter une symptomatologie clinique évocatrice d'allergie
- Ils devaient avoir bénéficié ou être en cours de désensibilisation aux graminées
- Le prélèvement biologique sérique leur correspondant devait être antérieur au début de la désensibilisation.

Ces informations nous ont permis de dresser la liste des patients éligibles à notre étude.

### *1.2 Étape d'inclusion*

Pour chaque patient éligible, nous avons vérifié si les prélèvements biologiques sériques étaient présents dans la sérothèque du laboratoire d'immunologie. Tous les prélèvements contenus dans cette sérothèque étaient identifiés par un numéro interne dans une base de données sécurisée disponible au laboratoire. Cette base de données permettait de localiser les prélèvements à l'aide d'un code attribué à chaque prélèvement (numéro du compartiment, numéro de boîte et lignes correspondantes).

Grâce à ce code, nous avons localisé puis récupéré les prélèvements congelés dans la sérothèque afin de les réenregistrer en vue de la réalisation des dosages de notre protocole d'étude (attribution d'un numéro interne plus ou moins d'un numéro d'envoi au laboratoire).

Les dosages de Phl p 12 étaient réalisés sur l'automate UNICAP® du laboratoire, utilisé en routine pour les dosages d'allergologie. L'automate était programmé au préalable pour réaliser le dosage de Phl p 12. L'automate UNICAP® permettait de réaliser le dosage d'IgE spécifiques dans le sérum.

Une préparation de l'automate était nécessaire au préalable. Le logiciel de l'automate était connecté au réseau informatique central du laboratoire pour définir la liste des analyses à réaliser, cette liste était incrémentée manuellement si besoin. Les composants nécessaires à la maintenance de l'appareil (lavage et liquide de rinçage) et la calibration de l'automate étaient vérifiés en début de journée. Les échantillons étaient décongelés à température ambiante le matin du dosage. Les kits d'allergènes issus de laboratoires commerciaux (sous forme de stylos pré-remplis de réactifs contenant les allergènes nécessaires au dosage)

conservés à 4°C étaient positionnés dans l'appareil selon les analyses à réaliser. Les échantillons de sérum des patients étaient chargés sur les rails (ou « racks ») de l'automate pour une capacité de 10 échantillons au maximum sur les 5 rails disponibles.

La mesure de la concentration des IgE sériques nécessitait plusieurs étapes :

- Une étape de liaison spécifique des IgE à la phase solide :

L'automate prélevait 40 µL de sérum puis les déposait dans le dispositif « immunocap ». Ce dispositif correspondait à une phase solide de polymère de cellulose encapsulée sur laquelle les allergènes ou le mélange d'allergènes étaient couplés de manière covalente.

- Une étape de détection des anticorps anti-IgE conjugués :

Après une incubation de 30 minutes à 37 °C, les IgE non fixées à l'allergène étaient éliminées et le conjugué (anticorps anti-IgE de souris marqué avec de la β-galactosidase) était ajouté afin de former les complexes immuns antigène-anticorps.

Après un nouveau temps d'incubation (environ 25 minutes), le surnageant était éliminé par aspiration et le substrat de fluorescence (la méthyl-umbelliféryl-β-D-galactoside) était déposé dans l'immunocap.

L'incubation de ce substrat (environ 10 minutes) avec les complexes immuns formés produisait de la 4-méthyl-umbelliféronne fluorescente. Enfin, une solution destinée à arrêter la réaction enzymatique était ajoutée et la mesure de la fluorescence générée était faite avec un fluorocompteur. Cette fluorescence était proportionnelle à la concentration des IgE liées aux allergènes.

Des échantillons de contrôles étaient intégrés aux séries selon les recommandations du constructeur.

Les dosages de Phl p 7 étaient externalisés auprès d'un des laboratoires correspondants du laboratoire d'immunologie (CERBA®). Les prélèvements ont été envoyés congelés au laboratoire externe après leur avoir attribué un numéro d'envoi. Le résultat du dosage nous était adressé par mail sécurisé et par courrier au laboratoire.

S'il n'avait pas été déjà réalisé, le dosage de Phl p 1 + 5 était réalisé sur l'automate UNICAP® selon la même technique que pour le dosage de Phl p 12.

Tous les patients pour lesquels nous disposions d'un prélèvement à la sérothèque ont été inclus dans notre étude après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion du protocole. Pour chaque patient inclus, nous avons fait la revue de leur dossier médical (logiciel CDP2® ou dossiers papiers) et avons contacté leur médecin traitant afin de recueillir les informations suivantes :

- Les données démographiques des patients (numéro d'identification, date de naissance, sexe, habitus, lieu de vie, IMC)
- Les antécédents atopiques personnels et familiaux, les autres antécédents personnels
- Les données des dernières explorations fonctionnelles respiratoires si faites
- Les données du bilan allergologique initial :
  - o La symptomatologie initiale prédominante (respiratoire, cutanée, ORL, alimentaire) et sa périodicité
  - o Le bilan allergologique cutané et biologique (résultat des prick-tests, dosage des IgE spécifiques phléole des prèes, pollen de blé, dactyle pelotonné, ivraie vivace, pâturin des prèes et taux si réalisés, dosage et taux des recombinants si réalisés : Phl p 1 + 5, Phl p 7, Phl p 12)
  - o Les autres explorations allergologiques si réalisées
  - o L'existence de sensibilisation associée
- Les données médicales relatives à l'asthme :
  - o Stade GINA et âge de début
  - o Score ACT initial
  - o Présence de facteurs associés (hyperventilation, syndrome d'apnées du sommeil, anxiété, obésité, reflux gastro-oesophagien)
  - o Dernière évaluation iconographique et biologique (éosinophilie, imagerie si faite)
- Les données relatives à la désensibilisation et au suivi :
  - o Date de début et de fin de désensibilisation
  - o Périodicité de la désensibilisation (traitement per-annuel *versus* pré et co-saisonnier)
  - o Le produit utilisé et sa voie d'administration
  - o La ou les désensibilisations associées
  - o La symptomatologie initiale, la symptomatologie à la première saison (après 6 mois) et celle à la deuxième saison de désensibilisation (après 18 mois)
  - o Le traitement médicamenteux initial et au cours du suivi (traitement habituel, anti-allergique et anti-asthmatique) et les éventuelles modifications thérapeutiques
  - o Le contrôle de l'asthme et le stade GINA à la première et à la deuxième saison de désensibilisation (si patient asthmatique)
  - o Les effets indésirables rapportés
  - o L'observance rapportée

- Le recours à une consultation non programmée chez le médecin traitant lors de la saison pollinique
- La modification du traitement par le médecin traitant lors de la saison pollinique
- Le renouvellement de la désensibilisation par un autre médecin (non-allergologue)
- L'invalidité ou arrêt de travail en lien avec l'allergie

### 3. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le succès ou l'échec de la désensibilisation apprécié par le courrier du clinicien, à la première saison de désensibilisation (à 6 mois de l'initiation) et à la seconde saison de désensibilisation (à 18 mois de l'initiation) selon la positivité et le taux initial des IgE Phl p 12 et/ou Phl p 7. Quand l'information était manquante, le médecin généraliste du patient était contacté pour avoir son avis, et avoir l'information sur les symptômes, la consommation de traitement, le contrôle de l'asthme et le recours à une consultation non programmée pendant la saison pollinique. Ces informations étaient comparées aux données avant désensibilisation et en cas d'amélioration, le patient était considéré comme répondeur.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Le succès ou l'échec de la désensibilisation appréciée par le courrier du clinicien à la première saison de désensibilisation (à 6 mois de l'initiation) et à la seconde saison de désensibilisation (à 18 mois de l'initiation) selon le taux initial des IgE graminées et/ou Phl p 1 + 5
- Le succès ou l'échec de la désensibilisation apprécié par le courrier du clinicien :
  - Si le patient était asthmatique ou non,
  - Selon le stade GINA initial de l'asthme,
  - Si le patient était majeur ou non,
  - Selon le caractère per-annuel ou saisonnier de la désensibilisation,
  - Selon le produit utilisé,
  - Selon la présence ou non d'autres sensibilisations,
  - Selon l'observance rapportée,
  - Selon les effets indésirables rapportés.
- Le recours à une consultation non programmée chez le médecin traitant lors de la saison pollinique selon le succès ou l'échec de la désensibilisation, la présence ou

non d'un asthme, la présence ou non d'autres sensibilisations, le taux initial de PhI p 7 et/ou PhI p 12.

- La corrélation entre les effets indésirables rapportés et la symptomatologie initiale prédominante, le produit utilisé, la présence ou non d'autres sensibilisations, le taux de PhI p 7 et/ou PhI p 12.
- La corrélation entre l'observance rapportée et le succès ou l'échec de la désensibilisation apprécié par le courrier du clinicien, la symptomatologie initiale prédominante, le produit utilisé, la périodicité de la désensibilisation, le taux de PhI p 7 et/ou PhI p 12.
- L'évolutivité des indicateurs au cours du suivi
- Les indicateurs corrélés à l'observance

#### 4. Analyse statistique

Concernant les analyses de variables qualitatives et compte tenu des effectifs, le test exact de Fisher était utilisé. Le test de Spearman était utilisé pour les études de corrélation. Le test de Mac Nemar était utilisé pour les comparaisons de proportions appariées. Les tests de régression logistique univariée et multivariée étaient utilisés pour évaluer les indicateurs pouvant prédire l'observance à la première saison.

Un degré de significativité  $p < 0,05$  était considéré comme statistiquement significatif. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux.

Le logiciel utilisé pour l'analyse statistique était GraphPad Prism<sup>®</sup> version 8.4.2, avril 2020.

#### 5. Aspects éthiques

Le protocole de l'étude a reçu un avis favorable de la commission de qualification des projets de recherche du CHU de Rouen le 18 mars 2021. Le projet de recherche a été qualifié hors champ d'application de la Loi Jardé.

### III. Résultats

#### 1. Caractéristiques de la population

Une recherche sérique d'IgE spécifique graminées et/ou d'IgE Phl p 1 + 5 au laboratoire d'immunologie du CHU Rouen avait été réalisée sur 964 prélèvements sanguins entre Janvier 2018 et Mars 2021.

Parmi ces 964 prélèvements sanguins, 454 étaient positifs pour le dosage d'IgE spécifiques graminées et/ou Phl p 1 + 5 positif. Ces 454 prélèvements correspondaient à 437 patients (17 prélèvements correspondaient au doublon de même patient).

Après revue des dossiers médicaux, 377 patients ont été exclus pour les raisons suivantes :

- 45 patients avaient abordé le sujet de la désensibilisation avec leur praticien sans avoir débutée celle-ci,
- 73 patients ont été perdus de vue (absence de renseignements cliniques concernant la désensibilisation),
- Un patient avait refusé la désensibilisation (trop contraignant),
- 4 patients avaient bénéficié d'une désensibilisation antérieure à Janvier 2018 (prélèvement initial non disponible),
- 27 patients avaient une contre-indication à la désensibilisation (12 patients asthmatiques non équilibrés, un patient trop jeune pour la désensibilisation, 10 patients sous biothérapie, 2 patients sous immunosuppresseur, 1 patiente en cours de procréation médicalement assistée, 1 patient VIH non contrôlé),
- 67 patients avaient une sensibilisation aux graminées sans symptomatologie clinique évocatrice d'allergie aux graminées,
- 78 patients avaient une allergie à un autre allergène plus symptomatique,
- 82 patients étaient contrôlés sous traitement symptomatique.

Soixante patients étaient éligibles à l'étude. Parmi ces 60 patients éligibles, 8 prélèvements sériques n'avaient pas été conservés dans la sérothèque. Au total, 52 patients ont été inclus dans l'étude.

Le diagramme de flux de l'étude est présenté sur la Figure 7.

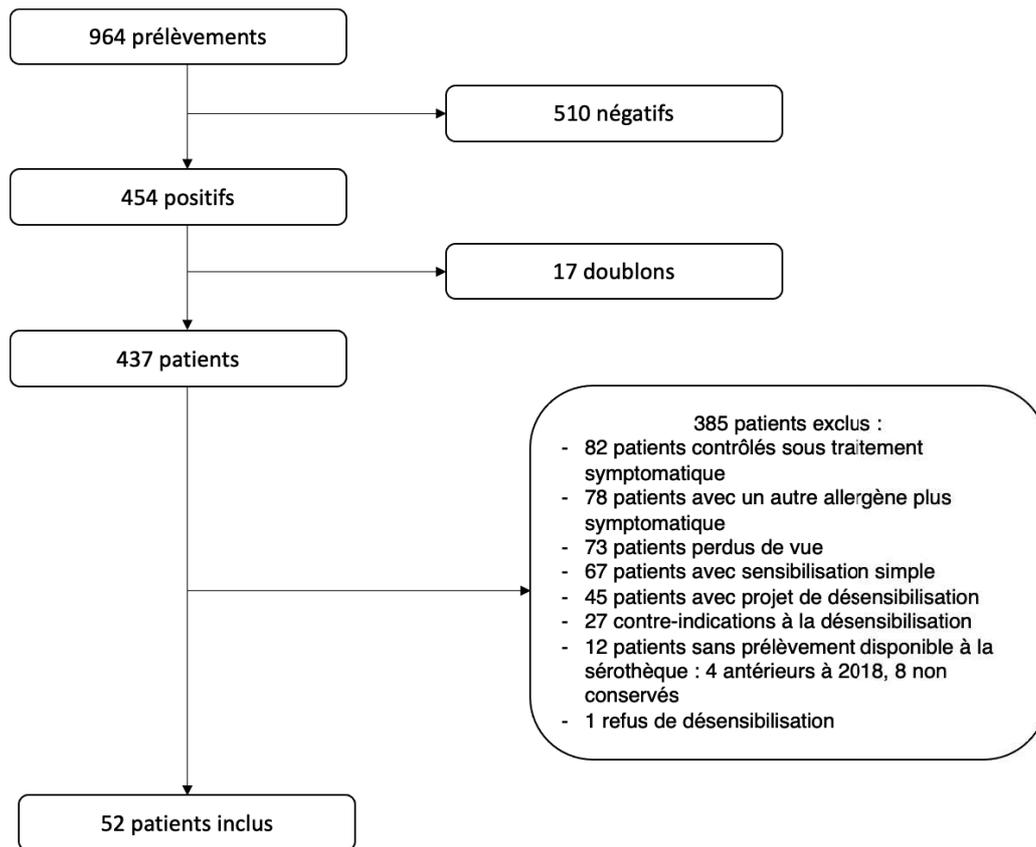


Figure 7 : Diagramme de flux de l'étude

La population d'étude était constituée de 52 patients. Les principales caractéristiques démographiques et cliniques de la population d'étude sont résumées dans le Tableau 1.

Les patients étaient en majorité asthmatique (72,5%) avec une spirométrie normale. La symptomatologie atopique était surtout saisonnière et se manifestait par une atteinte ORL (94,1% des patients) et pulmonaire (68,6% des patients). Un antécédent d'atopie familiale était retrouvé chez 78,8% des patients. Les patients étaient fréquemment exposés aux phanères d'animaux (57,1%) et peu exposés au tabagisme actif ou passif (13,3%).

Des prick-tests ont été faits pour 73,1% des patients. Les patients étaient polysensibilisés dans 88,0% des cas. L'immunothérapie allergénique spécifique était prescrite de façon saisonnière dans 81,6% des cas. Une désensibilisation associée à celle des graminées n'était prescrite que pour 16 patients (30,8%).

Caractéristiques	Nombre de patients (%)
Sexe masculin	29 (55,8%)
Age (moyenne, SD, années)	20 +/- 16 ans
Asthmatique (n = 51)	37 (72,5%)
Asthme intermittent	17 (45,9%)
Asthme persistant	20 (54,1%)
Non asthmatique (n = 51)	14 (27,5%)
Spirométrie si réalisée	
VEMS > 80% (n = 30)	28 (93,3%)
VEMS/CVF normal (n = 18)	17 (94,4%)
Symptômes atopiques à la 1 <sup>ère</sup> consultation (n = 51)	
ORL	48 (94,1%)
Pulmonaire	35 (68,6%)
Dermatologique	15 (29,4%)
Alimentaire*	9 (17,6%)
Atopie familiale (n = 33)	26 (78,8%)
Périodicité des symptômes (n = 51)	
Per annuel	10 (19,6%)
Saisonnier	41 (80,4%)
Eté	20 (48,8%)
Printemps-Eté	12 (29,3%)
Autres	9 (21,9%)
Habitus	
Exposition tabac (n = 45)	6 (13,3%)
Exposition aux animaux (n = 28)	16 (57,1%)
Lieu de vie rural (n = 51)	26 (51,0%)
Prick-test pneumallergènes (n = 52)	
Fait	38 (73,1%)
Non fait	8 (15,4%)
Non renseigné	6 (11,5%)
Sensibilisations (prick-tests) (n = 38)	
Phléole des près	37 (97,4%)
Animaux, tout confondu	20 (52,6%)
Bétulacées	19 (50,0%)
Acariens	18 (47,4%)
Sensibilisation associée prick-test et IgE (n = 50)	
Polysensibilisation	44 (88,0%)
Allergène per-annuel	36 (72,0%)
Bétulacées	33 (66,0%)
Aucune sensibilisation associée	6 (12,0%)
Taux éosinophile sanguin maximal hors exacerbation (Médiane et IC)	0,31 G/L (0,11 ; 0,47)
Immunothérapie allergénique spécifique	
Périodicité (saisonnier) (n = 38)	31 (81,6%)
Comprimé (n = 48)	26 (54,2%)
Désensibilisation associée (n = 52)	
Acariens	8 (15,4%)
Bouleau	8 (15,4%)

Tableau 1 : Caractéristiques principales de la population d'étude. Les pourcentages ont été ajustés en fonction du nombre de patients pour lesquels l'information était disponible (cf. « n » dans la première colonne). \*Neuf patients présentaient une allergie alimentaire (toute allergie alimentaire confondue) dont 3 patients ayant un syndrome oral.

Les données relatives aux symptômes respiratoires, aux caractéristiques de l'asthme et au traitement médicamenteux de la population d'étude à la consultation d'initiation de l'immunothérapie allergénique spécifique (M0) sont résumées dans le Tableau 2.

La symptomatologie prédominante avant l'initiation de l'immunothérapie était la rhino-conjonctivite seule (74,0%). Chez les asthmatiques, le contrôle était total pour 64,9% des cas. Un traitement anti-histaminique était prescrit de façon systématique dans 86,3% des cas.

Caractéristiques M0	Nombre de patients (%)
Symptomatologie M0 (= 50)	
Rhino-conjonctivite seule	37 (74,0%)
Asthme +/- rhino-conjonctivite	13 (26,0%)
GINA M0 (n = 37)	
Stade 1-2	17 (46,0%)
Stade 3-4-5	20 (54,0%)
Contrôle asthme M0 (n = 37)	
Contrôle total	24 (64,9%)
Contrôle partiel	13 (35,1%)
Traitement médicamenteux journalier à la saison (M0)	
Anti-histaminiques oraux systématiques	44 (86,3%)
Collyre nasal systématique	14 (27,5%)
Collyre ophtalmique systématique	8 (15,7%)

Tableau 2 : Caractéristiques de la population d'étude à la consultation d'initiation de l'immunothérapie allergénique spécifique (M0)

Les données relatives au dosage des IgE de la phléole (extrait et recombinants) lors de la consultation d'initiation de l'immunothérapie (M0) sont résumées dans le Tableau 3.

Caractéristiques M0	Nombre de patients sensibilisés (%)	Médiane (IC <sub>25</sub> ; IC <sub>75</sub> )
Phléole des près (kU/L)	34 (100%)	35,5 [8,5 ; 65,6]
Phl p 1 + 5	52 (100%)	40,0 [8,2 ; 89,6]
Phl p 12	11 (21,2%)	0,8 [0,1 ; 4,8]
Phl p 7	3 (6,8%)	0,4 [0,3 ; 32,0]

Tableau 3 : Profil allergénique moléculaire de la population d'étude à M0, médianes et interquartiles des IgE correspondantes. Les pourcentages affichés correspondent à la proportion de patients sensibilisés au composé lorsque le dosage a été réalisé.

## 2. Étude de la population à la première saison pollinique (M6)

Le suivi à la 1<sup>ère</sup> saison pollinique (M6) était disponible pour 38 patients. Parmi ces 38 patients, 12 étaient répondeurs soit 31,6%.

### 2.1 Influence des IgE Phl p 12 et/ou 7 sur la réponse à l'immunothérapie et les symptômes (M6)

Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les proportions de patients répondeurs ou non à l'immunothérapie allergénique spécifique à la 1<sup>ère</sup> saison pollinique (M6) selon la positivité des IgE Phl p 12 et/ou 7 au seuil de 0,1 kU/L ou au seuil de 0,7 kU/L.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les proportions de patients présentant des symptômes ou non selon la positivité des IgE Phl p 12 et/ou 7 quel que soit le seuil (Figure 8).

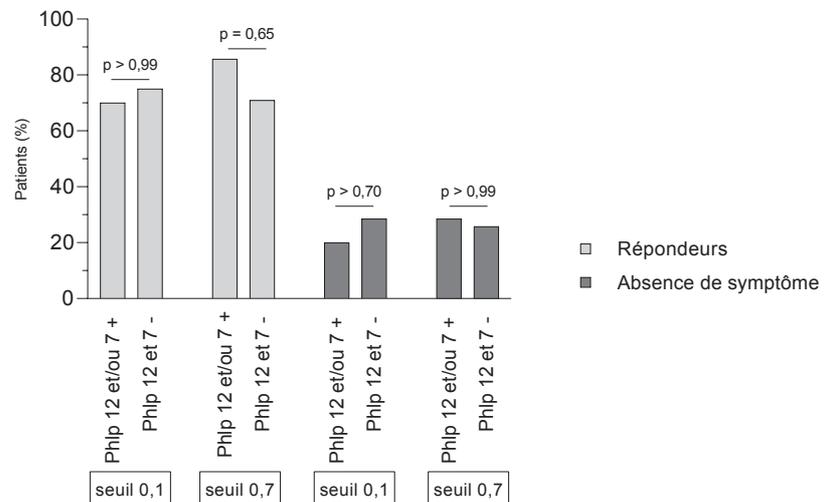


Figure 8 : Réponse à l'immunothérapie et présence ou absence de symptômes à M6 selon la positivité de Phl p 12 et/ou 7 au seuil de 0,1 kU/L et 0,7 kU/L.

## 2.2 Influence des autres indicateurs sur la réponse à l'immunothérapie (M6)

Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les patients répondeurs ou non à l'immunothérapie allergénique spécifique à la 1<sup>ère</sup> saison pollinique (M6) selon l'âge, la présence d'un asthme, le stade GINA, l'existence d'une polysensibilisation ou la positivité de Phl p 1 + 5 au seuil de 0,7 kU/L.

Il y avait une proportion de patients non répondeurs à l'immunothérapie plus importante dans le groupe de patients âgés de moins de 16 ans de façon statistiquement non significative ( $p = 0,14$ , Figure 9).

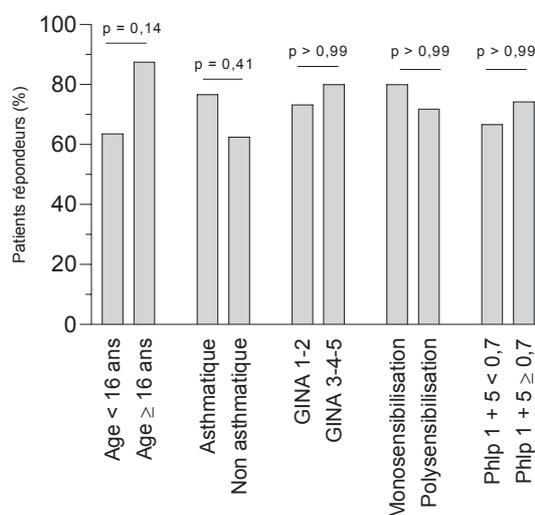


Figure 9 : Etude de la réponse à l'immunothérapie selon l'âge, la présence d'un asthme, et le stade GINA à l'initiation de l'immunothérapie, l'existence d'une polysensibilisation et le taux de Phl p 1 + 5.

Il existait une différence statistiquement significative entre les patients répondeurs ou non à l'immunothérapie allergénique spécifique à la 1ère saison pollinique (M6) selon l'observance ( $p = 0,0001$ ).

Le taux de réponse à l'immunothérapie était moins important dans le groupe de patients ayant une désensibilisation associée et des effets indésirables, mais cela de façon non significative (respectivement  $p = 0,12$  et  $p = 0,10$ , Figure 10).

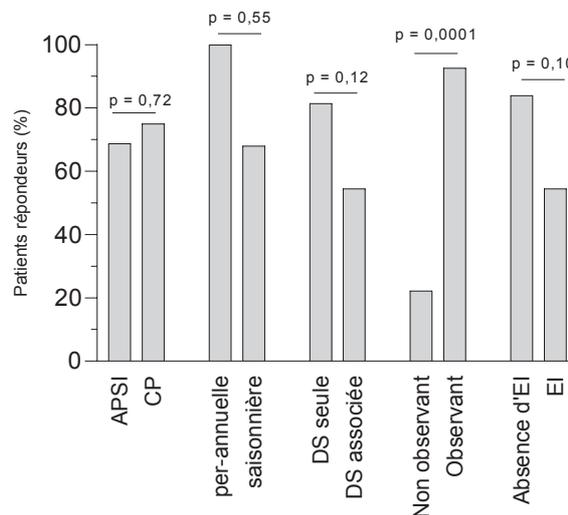


Figure 10 : Étude de la réponse à l'immunothérapie selon les modalités de désensibilisation et la présence d'effets indésirables. CP : comprimé, DS : désensibilisation, EI : effets indésirables

Il n'existait pas de corrélation statistiquement significative entre le taux de PhI p 1 + 5 et la réponse à la 1ère saison pollinique (M6,  $\rho = 0,16$ ,  $p = 0,33$ , Figure 11).

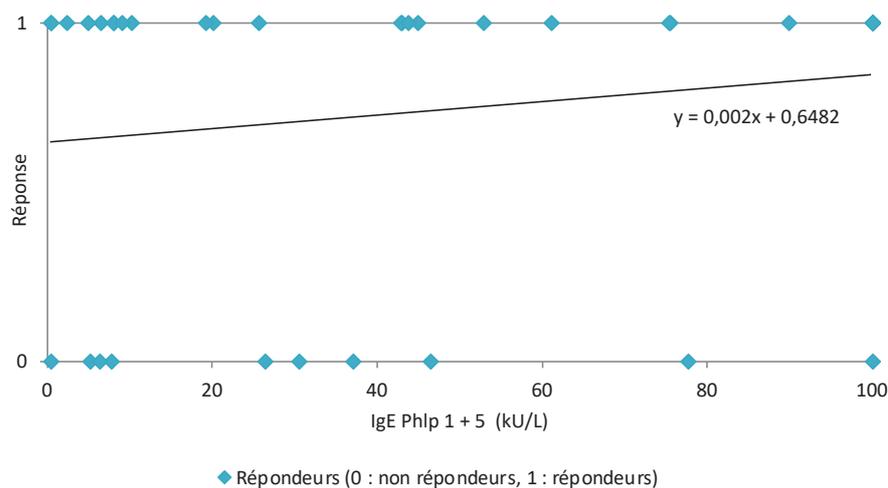


Figure 11 : Étude de la corrélation entre la réponse à la première saison pollinique S1 et le taux d'IgE PhI p 1 + 5.

Il n'existait pas de corrélation statistiquement significative entre le taux de PhI p 1 + 5 et la présence d'effets indésirables à la 1ère saison pollinique (M6,  $\rho = 0,075$ ,  $p = 0,66$ , Figure 12).

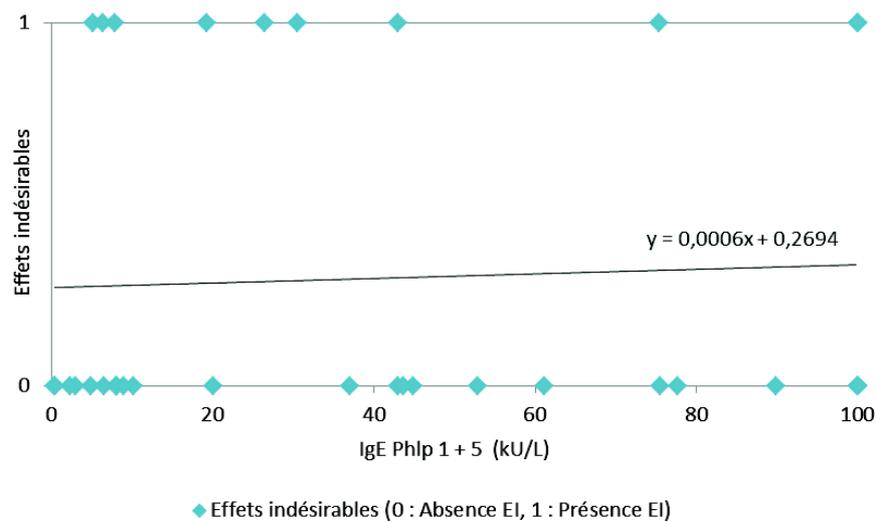


Figure 12 : Etude de la corrélation entre la présence d'effets indésirables à la première saison pollinique S1 et le taux d'IgE Phl p 1 + 5

### 2.3 Recours à une consultation non programmée chez le médecin traitant (M6)

Les médecins traitants de 27 patients ont pu être contactés pour le recueil des informations relatives à la 1ère saison pollinique (M6).

Parmi ces 27 patients, 4 ont consulté pour des symptômes allergiques ou en rapport avec l'immunothérapie (18,5%) : deux ont consulté pour conjonctivite allergique invalidante, un patient a consulté pour nausées et douleurs abdominales persistantes à chaque prise d'immunothérapie et un pour prurit sublingual persistant à chaque prise d'immunothérapie.

Nous avons étudié s'il existait une différence significative des proportions de patients ayant eu recours à une consultation non programmée chez leur médecin traitant pour symptômes allergiques à la 1ère saison pollinique (M6) selon les indicateurs suivants (Figure 13).

Il existait une différence statistiquement significative du recours à une consultation non programmée chez leur médecin traitant pour symptômes allergiques selon la positivité de Phl p 12 et/ou 7 ( $p = 0,022$ ).

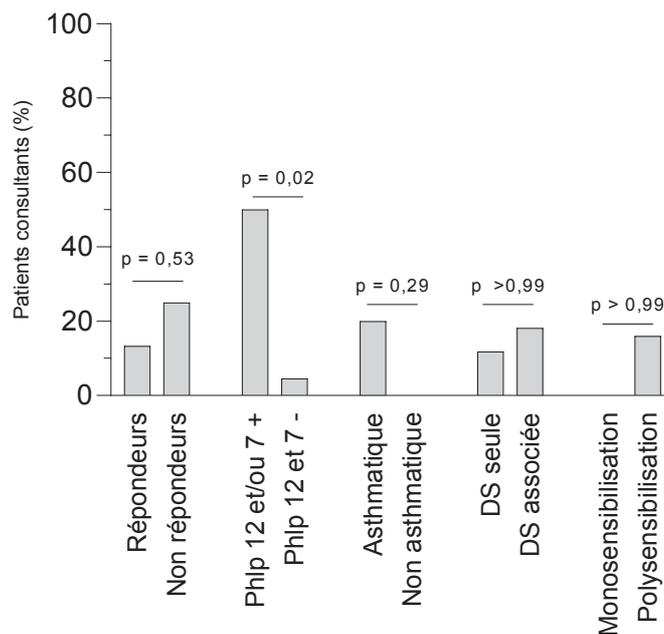


Figure 13 : Étude du recours à une consultation non programmée chez leur médecin traitant pour symptômes allergiques selon la réponse à l'immunothérapie, la positivité de Phl p 12 et/ou 7, la présence d'un asthme, l'existence d'une désensibilisation associée, la présence d'une polysensibilisation. DS : désensibilisation.

#### 2.4 Effets indésirables de l'immunothérapie (M6)

La présence ou l'absence d'effets indésirables de l'immunothérapie était précisée dans le suivi de 37 patients. Des effets indésirables étaient présents chez 11 patients (29,7%) : 5 patients avaient des effets indésirables légers locaux (prurit buccal, picotements à la prise) et 6 patients avaient des effets indésirables invalidants (gêne respiratoire et intolérance digestive, éruption buccale résistante aux anti-histaminiques, plaie buccale, exacerbation de symptômes oculaires, œdème labial récidivant).

Nous avons étudié s'il existait une différence significative des proportions de patients ayant eu des effets indésirables à la première saison pollinique (M6) selon le profil du patient et les modalités de désensibilisation.

Il n'existait pas de différence statistiquement significative dans la proportion de patients ayant eu ou non des effets indésirables selon l'âge, le type de symptômes à M6, la sensibilisation à Phl p 12 et/ou 7, l'existence d'une polysensibilisation, le produit utilisé et la présence d'une désensibilisation associée (Figure 14)

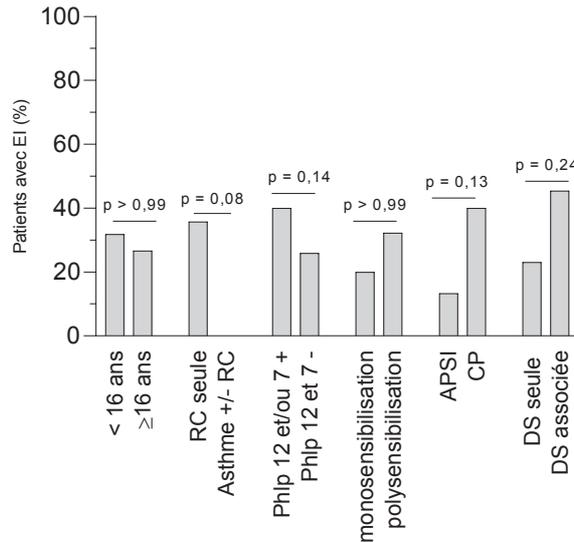


Figure 14 : Étude de la présence d'effets indésirables (EI) selon l'âge, les symptômes initiaux, la positivité de Phl p 12 et/ou 7, la présence d'une polysensibilisation, le produit de désensibilisation et l'existence d'une désensibilisation associée. DS : désensibilisation.

### 2.5 Observance de l'immunothérapie (M6)

L'observance de l'immunothérapie était précisée dans le suivi de 37 patients. Parmi ces 37 patients, 27 étaient observants (73,0%).

Nous avons étudié s'il existait une différence significative des proportions de patients observants ou non à la 1ère saison pollinique (M6) selon le profil du patient et les modalités de désensibilisation. Il existait une différence statistiquement significative dans la proportion de patients observant ou non à la 1ère saison pollinique (M6) selon l'âge ( $p = 0,028$ ) et la présence d'effets indésirables ( $p = 0,038$ ). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative dans les autres paramètres étudiés (Figure 15).

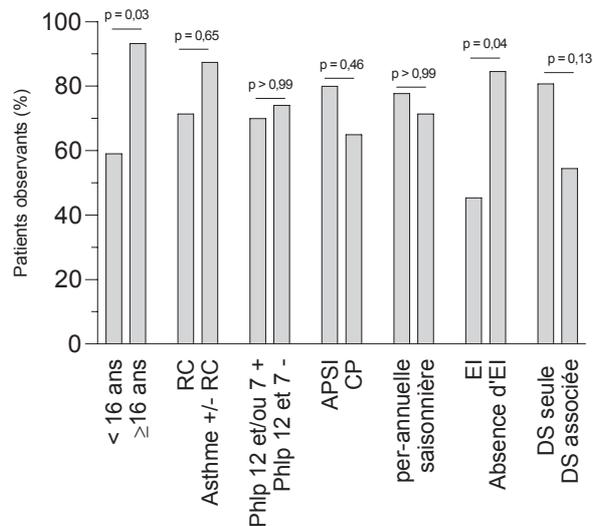


Figure 15 : Etude de la proportion de patients observants selon l'âge, les symptômes initiaux, la positivité de Phl p 12 et/ou 7, le produit de désensibilisation, la périodicité, la présence d'effets indésirables et l'existence d'une désensibilisation associée. RC : Rhino-conjonctivite, CP : comprimé, EI : effets indésirables, DS : désensibilisation.

Les facteurs « âge », « présence d'un asthme » et « immunothérapie associée » ont été prédictifs de l'observance dans l'analyse de régression logistique multivariée (Tableau 4).

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR [IC 95%]	p	HR [IC 95%]	p
Âge	9,692 [1,511 – 191,6]	0.043	34,70 [2,883 – 1688]	0.023
Asthme	3,833 [0,723 – 21,22]	0.111	24,28 [2,352 – 647,2]	0.018
Type de symptômes (M0)	2,800 [0,400 – 56,710]	0.370	Non inclus	
Sensibilisation associée	0,611 [0,029 – 4,887]	0.678	Non inclus	
Phl p 12 et/ou 7 (seuil 0,1)	0,817 [0,170 – 4,582]	0.804	Non inclus	
Phl p 1 + 5 (seuil 0,7)	1,389 [0,060 - 16,30]	0.798	Non inclus	
Produit	0,733 [0,165 - 3,24]	0.678	Non inclus	
Périodicité	1,400 [0,264 – 10,76]	0.710	Non inclus	
Immunothérapie associée	0,286 [0,058 – 1,329]	0.110	0,097 [0,009 – 0,675]	0.028

Tableau 4 : Tableau récapitulatif de l'analyse de régression logistique de l'observance à M6 en fonction des facteurs indiqués.

### 3. Étude de la population à la seconde saison pollinique (M18)

Le suivi à la 2<sup>ème</sup> mois pollinique (M18) était disponible pour 22 patients. Parmi ces 22 patients, 12 étaient répondeurs soit 27,3%.

#### 3.1 Influence des IgE Phl p 12 et/ou 7 sur la réponse à l'immunothérapie et les symptômes (M18)

Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les proportions de patients répondeurs ou non à l'immunothérapie allergénique spécifique à la 2<sup>ème</sup> saison pollinique (M18) selon la positivité des IgE Phl p 12 et/ou 7 au seuil de 0,1 kU/L et de 0,7 kU/L.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les proportions de patients présentant des symptômes ou non selon la positivité des IgE Phl p 12 et/ou 7 quel que soit le seuil (Figure 16).

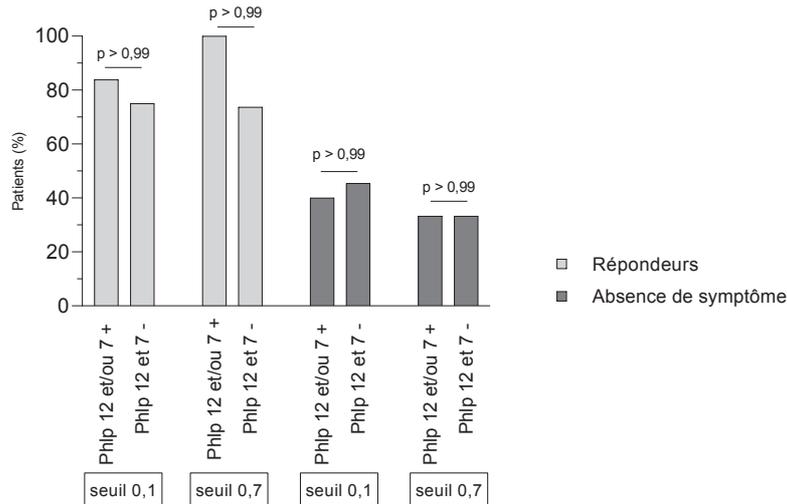


Figure 16 : Réponse à l'immunothérapie et symptômes à M18 selon la positivité de Phl p 12 et/ou 7.

### 3.2 Influence des autres indicateurs sur la réponse à l'immunothérapie (M18)

Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les patients répondeurs ou non à l'immunothérapie allergénique spécifique à la 2<sup>ème</sup> saison pollinique (M18) selon les indicateurs étudiés en Figure 17.

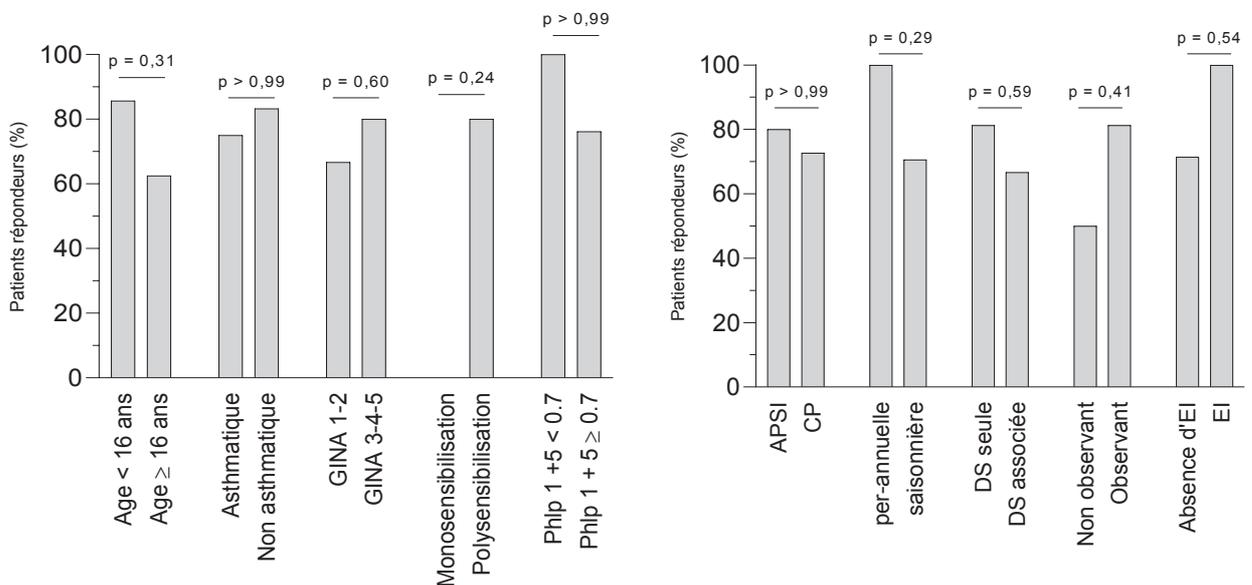


Figure 17: Étude de la réponse à l'immunothérapie à M18 selon le profil du patient (âge, présence d'un asthme et stade GINA, nombre de sensibilisation, taux de Phl p 1 + 5) et les informations relatives à l'immunothérapie (produit d'immunothérapie, périodicité, nombre de désensibilisation, observance et effets indésirables). DS : désensibilisation, EI : effets indésirables.

Il n'existait pas de corrélation statistiquement significative entre le taux de Phl p 1 + 5 et la réponse à la 2<sup>ème</sup> saison pollinique (M18, rho = 0,15, p = 0,52, Figure 18).

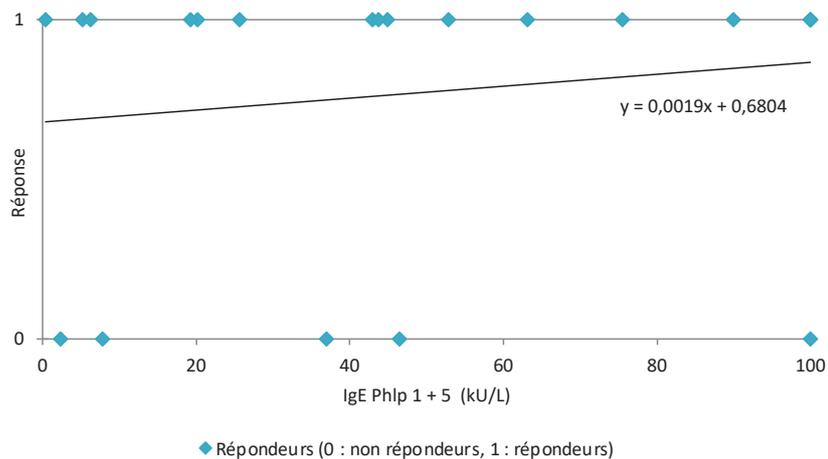


Figure 18 : Étude de la corrélation entre la réponse à la deuxième saison pollinique S2 et le taux d'IgE Phl p 1 + 5.

Il n'existait pas de corrélation statistiquement significative entre le taux de Phl p 1 + 5 et la présence d'effets indésirables à la 2<sup>ème</sup> saison pollinique (M18, rho = 0,15, p = 0,56, Figure 19).

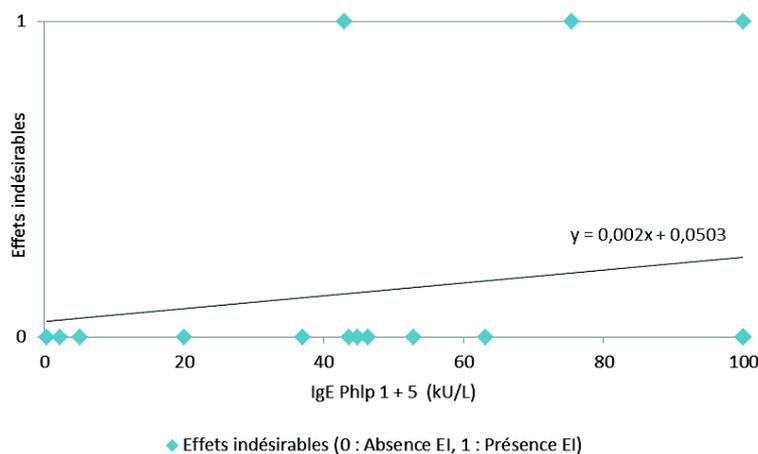


Figure 19 : Étude de la corrélation entre la présence d'effets indésirables à la deuxième saison pollinique S2 et le taux d'IgE Phl p 1 + 5.

### 3.3 Recours à une consultation non programmée chez le médecin traitant (M18)

Les informations relatives à la deuxième saison pollinique ont pu être recueillies auprès de 12 médecins traitants. Parmi ces 12 patients, 4 ont consulté pour symptômes allergiques (33,3%) : 2 pour exacerbations d'asthme et 2 pour majoration de symptômes de rhino-conjonctivite.

Il n'existait pas de différence significative des proportions de patients ayant eu recours à une consultation non programmée chez leur médecin traitant pour symptômes allergiques à la 2<sup>ème</sup> saison pollinique selon les indicateurs représentés en Figure 20. Aucun patient non asthmatique eu recours à une consultation non programmée chez son médecin traitant.

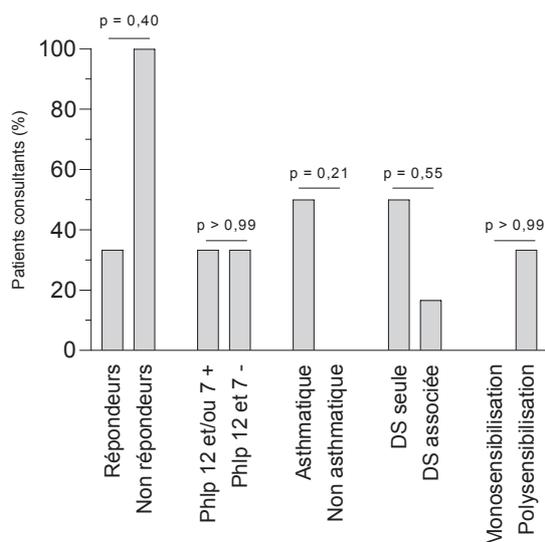


Figure 20 : Étude du recours à une consultation non programmée chez leur médecin traitant pour symptômes allergiques selon la réponse à l'immunothérapie, la positivité de Phl p 12 et/ou 7 au seuil de 0,1, la présence d'un asthme ou d'une immunothérapie associée et le nombre de sensibilisation. DS : désensibilisation.

### 3.4 Effets indésirables de l'immunothérapie (M18)

La présence ou l'absence d'effets indésirables de l'immunothérapie était précisée dans le suivi de 18 patients. Des effets indésirables légers locaux étaient présents chez 3 patients (16,7%) à type de prurit buccal ou de picotements à la prise. Aucun patient n'a rapporté d'effet indésirable invalidant.

Il n'existait pas de différence statistiquement significative dans la proportion de patients ayant eu ou non des effets secondaires selon les symptômes initiaux, l'existence d'une polysensibilisation, la positivité de Phl p 12 et/ou 7 au seuil de 0,1, l'existence d'une désensibilisation associée et le produit utilisé (Figure 21). Les effets secondaires semblaient plus nombreux chez les patients polysensibilisés et les patients de moins de 16 ans sans différence statistiquement significative.

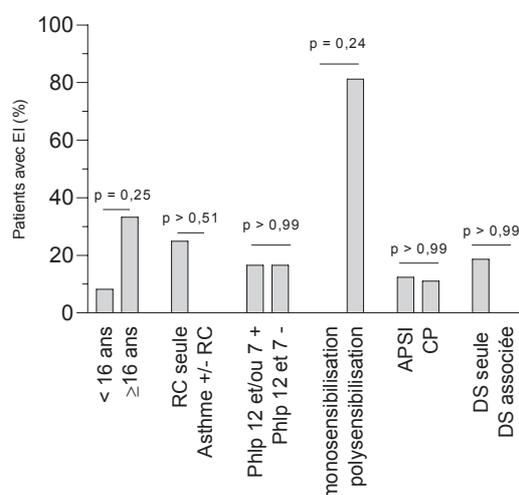


Figure 21: Présence d'effets indésirables selon le profil du patient (âge, symptômes initiaux, positivité de Phl p 12 et/ou 7, présence de polysensibilisation) et les modalités d'immunothérapie (produit et présence d'une désensibilisation associée). EI : effets indésirables, RC : rhino-conjonctivite, CP : comprimé, DS : désensibilisation.

### 3.5 Observance de l'immunothérapie (M18)

L'observance de l'immunothérapie était précisée dans le suivi de 18 patients. Parmi ces 18 patients, 16 patients étaient observants (88,9%).

Il n'existait pas de différence statistiquement significative dans la proportion de patients observants selon l'âge, les symptômes initiaux, la positivité de Phl p 12 et/ou 7 au seuil de 0,1, les effets secondaires et les modalités de l'immunothérapie (Figure 22).

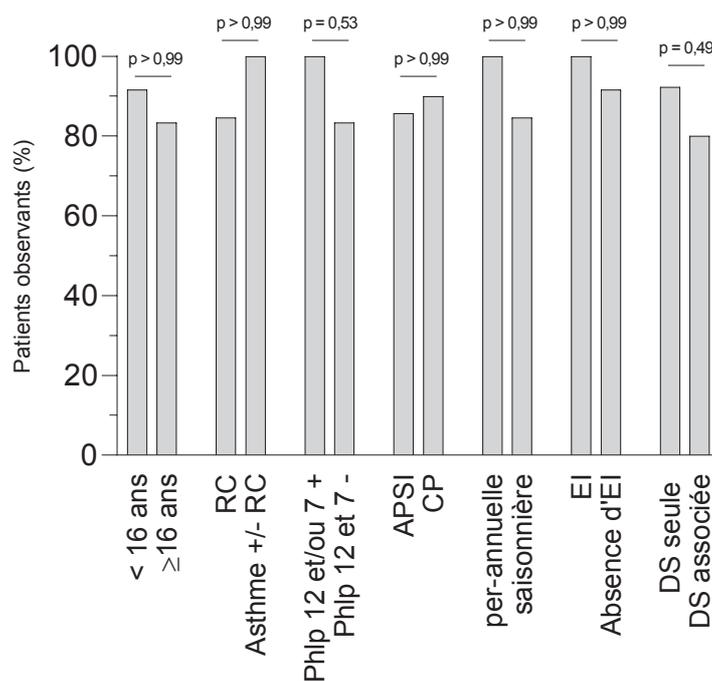


Figure 22 : Pourcentage de patients observants selon l'âge, les symptômes initiaux, la positivité de Phl p 12 et/ou 7 au seuil de 0,1, les effets indésirables et les modalités de l'immunothérapie (périodicité, produit et désensibilisation associée). RC : rhino-conjonctivite, CP : comprimé, EI : effets indésirables, DS : désensibilisation.

## 4. Évolutivité des indicateurs au cours de l'immunothérapie

Une différence statistiquement significative a été mise en évidence entre la présence de symptômes avant immunothérapie (M0) et la première saison (M6,  $p = 0,002$ ) et la seconde saison (M18,  $p = 0,016$ ). Une différence statistiquement significative a été mise en évidence dans la consommation de traitement anti-histaminique avant immunothérapie et à la première saison ( $p = 0,031$ , Figure 23).

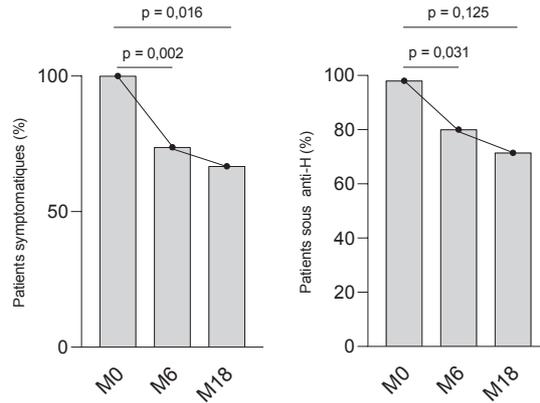


Figure 23 : Étude de l'évolutivité des symptômes et du traitement anti-histaminique au cours de l'immunothérapie.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative ni dans le contrôle de l'asthme ni dans le stade GINA entre M0, M6 et M18 (Figure 24).

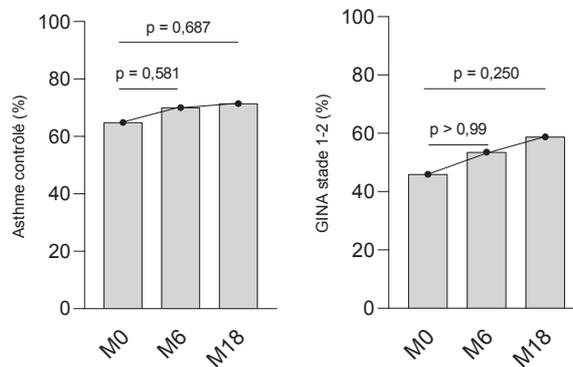


Figure 24 : Étude de l'évolutivité du contrôle de l'asthme et du stade GINA au cours de l'immunothérapie.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans l'observance, la réponse et les effets indésirables entre M6 et M18 (Figure 25).

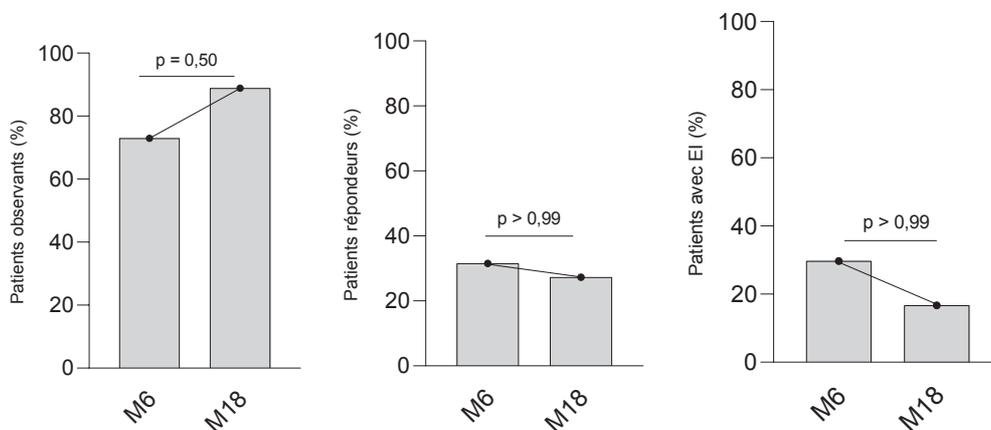


Figure 25 : Étude de l'évolutivité de l'observance, de la réponse et de la présence d'effets indésirables au cours de l'immunothérapie.

## IV. Discussion

### 1. Interprétation des principaux résultats

#### 1.1 *Population d'étude*

La prévalence de sensibilisation aux composés moléculaires Phl p 12 et Phl p 7 de notre population d'étude était respectivement de 21,2% et 6,8%. Cela était en accord avec les données de prévalence de la littérature. Par exemple, dans la cohorte adulte de Beitia et al<sup>30</sup>, la prévalence de sensibilisation était de 18,2% pour Phl p 12 et 8,0% pour Phl p 7 chez les patients allergiques aux graminées. Dans la cohorte de Sekerkova<sup>31</sup>, la prévalence de sensibilisation à Phl p 12 était de 12,5% chez l'adulte et 21,9% chez l'enfant et pour Phl p 7 respectivement 12,5% chez l'adulte et 17,1% chez l'enfant.

Notre population d'étude était représentative de la population de patients sous immunothérapie aux graminées en France.

L'âge moyen de notre population d'étude était de 20 ans. Cela était en accord avec les cohortes de patients sous immunothérapie allergénique spécifique aux graminées en France décrites dans la littérature. Par exemple, l'âge moyen était de 27 ans dans la cohorte française DIAGRAM de patients de 5 ans ou plus atteints de rhinoconjonctivite allergique liée aux graminées et débutant une désensibilisation<sup>32</sup>. Dans la cohorte de P. Blin et al<sup>33</sup> évaluant les conditions réelles d'utilisation d'Oralair<sup>®</sup> en France, l'âge moyen du groupe adulte était de 34 ans et l'âge moyen du groupe enfant était de 12 ans.

Dans notre population d'étude, 72,5% étaient étiquetés asthmatiques à la 1<sup>ère</sup> consultation mais seulement 26,0% des patients avaient des symptômes d'asthme avant l'initiation de l'immunothérapie. Dans la cohorte française TIMOTHE<sup>34</sup> de 2009 de patients adultes présentant une rhino-conjonctivite allergique et désensibilisés aux graminées, l'asthme était la comorbidité allergique la plus fréquente (32,5%) contre 32,7% dans la cohorte française de A. Magnan<sup>35</sup> évaluant l'immunothérapie par GRAZAX<sup>®</sup> chez les patients présentant une rhinite allergique aux graminées.

Dans notre étude, les prick-tests étaient réalisés dans 73% des cas et étaient positifs aux graminées dans 97,4% des cas contre 99,5% des prick-tests positifs aux graminées dans la cohorte française de A. Magnan.

La majorité de nos patients étaient polysensibilisés (88%), en accord avec les cohortes précédemment décrites dans la littérature<sup>36</sup>.

La périodicité de l'immunothérapie allergénique et le recours aux anti-histaminiques oraux à la saison pollinique était similaire (82% de prescription saisonnière dans notre étude versus 78% dans la cohorte TIMOTHE, et 86% de recours aux anti-histaminiques oraux à la 1<sup>ère</sup> saison pollinique dans notre étude versus 91% dans la cohorte TIMOTHE).

## *1.2 Phl p 12 et/ou 7 comme facteur prédictif de réponse à l'immunothérapie spécifique*

D'une part, il n'a pas été mis en évidence de lien entre la réponse à l'immunothérapie et la positivité de Phl p 12 et/ou 7 à la première et à la deuxième saison pollinique.

M. Nolte et al<sup>37</sup> ont évalué l'efficacité et la sécurité de l'immunothérapie aux graminées selon le taux d'IgE Phl p 1, Phl p 2, Phl p 4, Phl p 5, Phl p 6, Phl p 7, Phl p 11, and Phl p 12 avant traitement. Il n'avait pas été mis en évidence de corrélation entre l'efficacité de l'immunothérapie et le taux des pan-allergènes tels que Phl p 12. A l'inverse, l'efficacité de l'immunothérapie avait tendance à être plus élevée quand le taux de Phl p 5 avant traitement était élevé. La même tendance avait été décrite pour le taux d'effets secondaires dus au traitement. Une des explications possibles apportées était qu'un taux d'IgE spécifique aux graminées élevé pouvait être associé à une participation plus importante de la sensibilisation aux symptômes cliniques et donc associé à une plus grande sévérité des symptômes. Ainsi, une plus grande perspective d'amélioration des symptômes sous immunothérapie serait constatée chez les patients ayant des symptômes allergiques initiaux plus graves.

S. Barberi et al<sup>38</sup> ont évalué la réponse à l'immunothérapie aux graminées chez des enfants rhinitiques selon le profil moléculaire initial de sensibilisation aux graminées. Après 1 an d'immunothérapie, tous les patients avaient répondu à l'immunothérapie (réponse traduite par une baisse d'au moins 30% du score combiné de symptômes et de traitement médicamenteux) quel que soit leur sensibilisation initiale aux pan-allergènes. Une explication apportée par les auteurs était que tous les patients étaient sensibilisés aux allergènes majeurs.

Néanmoins, San Nicolo et al<sup>18</sup> rapportent que la sensibilisation aux pan-allergènes pourrait expliquer au moins 15 à 20% des individus non-répondeurs. La participation de la réactivité croisée (induite par la sensibilisation aux pan-allergènes) à la non-réponse à l'immunothérapie spécifique allergénique reste discutée : Les symptômes étant liés principalement à la sensibilisation aux allergènes majeurs, le succès de l'immunothérapie semble être largement déterminé par les allergènes majeurs.

D'autre part, il n'a pas été mis en évidence de lien entre la présence de symptômes et la positivité de Phl p 12 et/ou 7 quel que soit la saison pollinique, et ce, en accord avec la littérature. Dans la même étude de San Nicolo et al, la pertinence clinique des profils de sensibilisation aux graminées a été évaluée. Il a été mis en évidence qu'en l'absence de sensibilisation aux allergènes majeurs, les patients ne présentaient pas de symptôme quel que soit leur profil de sensibilisation aux pan-allergènes. La seule sensibilisation à un

allergène mineur ne semblait pas être cliniquement pertinente dans la rhinoconjonctivite allergique tandis que la présence de symptômes cliniques était toujours accompagnée d'une sensibilisation aux allergènes majeurs.

Dans une cohorte pédiatrique italienne<sup>39</sup>, la sensibilisation à un des allergènes majeurs de la Phléole (Phl p 1) était associée à une rhinite allergique persistante. La sensibilisation à Phl p 5 était quant à elle, associée à un asthme persistant.

Enfin, il a été mis en évidence une proportion de patients ayant eu recours à une consultation non programmée chez leur médecin traitant pour symptômes allergiques à la 1<sup>ère</sup> saison pollinique statistiquement plus importante chez les patients sensibilisés à Phl p 12 et/ou 7 comparativement à ceux qui n'étaient pas sensibilisés à ces composés moléculaires. Une explication possible était que les patients qui présentaient une positivité à Phl p 12 et/ou 7 avaient une tendance à avoir plus d'effets indésirables lors de la 1<sup>ère</sup> saison pollinique sans que cela ne soit statistiquement significatif. Le motif de consultation auprès du médecin traitant était, dans au moins 50% des cas, en rapport avec des effets indésirables attribuables à l'immunothérapie. Étant donné que la concentration en allergènes mineurs (dont Phl p 7 et 12) n'est pas standardisée d'un lot d'immunothérapie à l'autre, l'exposition à ces allergènes peut varier au cours de l'immunothérapie et peut donc occasionner des effets indésirables accrus en fonction des lots.

J. Sastre et al<sup>40</sup> ont évalué dans un échantillon de population espagnole allergique aux graminées, la corrélation entre les profils de sensibilisation aux pollens de graminées et les effets indésirables induits par l'immunothérapie. Dans cette étude, les profils de sensibilisation Phl p 1 + 5 et Phl p 1 + 5 et 12 étaient corrélés à une augmentation significative de la fréquence des effets indésirables à l'immunothérapie. Cependant, la prévalence de sensibilisation à Phl p 12 dans l'échantillon de population de cette étude était particulièrement élevée (30%) comparativement aux études similaires (10% dans l'étude de Pfaar et al<sup>41</sup> en population allemande). En effet, la sensibilisation aux profilines (dont fait partie Phl p 12) en Espagne est principalement liée aux graminées et est considérée comme un marqueur d'une sensibilisation plus sévère aux pollens de graminées en étant associée à une rhinite et/ou à un asthme plus sévère. Ainsi, le nombre d'allergènes de graminées auxquels le patient est sensibilisé et le profil de sensibilisation à Phl p 1 + Phl p 5 ou Phl p 1 + Phl p 5 et Phl p 12 peuvent être considérés comme des facteurs de risque de développer des effets indésirables sous immunothérapie dans une population géographique donnée.

### 1.3 Recherche de facteurs prédictifs de réponse

Parmi les indicateurs de réponse évalués, l'observance était associée de façon très significative à la réponse à l'immunothérapie à la première saison pollinique.

Conformément à la littérature<sup>11</sup>, la coexistence d'un asthme n'avait pas d'impact sur la réponse à l'immunothérapie.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative dans la réponse en présence d'une polysensibilisation. En effet, il est nécessaire de bien différencier les patients polysensibilisés avec une seule sensibilisation à traduction clinique, de ceux polysensibilisés et symptomatiques à plusieurs allergènes. Dans le cas d'une polysensibilisation symptomatique, l'efficacité de l'immunothérapie peut être altérée et surtout son évaluation est plus complexe.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative dans la réponse selon le produit utilisé et la périodicité de l'immunothérapie. Dans les recommandations de l'EAACI de 2018 concernant la prise en charge de la rhinite allergique, il est indiqué que l'immunothérapie sublinguale en pré et co-saisonnière est recommandée dans le cas des rhinites allergiques saisonnières (recommandation forte, grade A). L'immunothérapie continue est aussi possible (recommandation modérée à forte, grade A). Une revue de la littérature datée de 2015<sup>42</sup> qui comparait l'efficacité de l'immunothérapie selon la périodicité de son administration, a mis en évidence un profil d'efficacité et de sécurité de l'immunothérapie sublinguale en pré et co-saisonnier similaire à celui de l'immunothérapie en per-annuel.

Les effets indésirables n'étaient pas associés à une modification de la réponse.

Concernant l'observance, les patients étaient significativement plus observants lorsque les effets secondaires étaient moindres. L'âge de plus de 16 ans, la présence d'un asthme et l'absence immunothérapie associée étaient corrélés à une meilleure observance à la première saison dans l'analyse multivariée.

L'observance est un élément clé d'efficacité de toute prescription médicamenteuse.

Une équipe danoise a évalué l'observance d'une cohorte de 21 918 patients avec une rhinite allergique sous immunothérapie aux graminées chaque année pendant 3 ans<sup>43</sup>. Le taux d'observance diminuait au cours des années mais plus un patient était observant durant la première année et moins il était sujet à interrompre le traitement.

La littérature rapporte des taux d'observance différents selon les groupes d'âge. Les raisons de mauvaise observance rapportées dans la littérature étaient l'absence d'efficacité ressentie du traitement, la disparition des symptômes, l'aspect contraignant, une maladie intercurrente faisant interrompre le traitement ou le coût.

Concernant les effets secondaires, il n'existait pas de différence statistiquement significative dans la proportion de patients ayant eu ou non des effets indésirables selon l'âge, le type de symptômes (rhinite seul ou asthme associé), l'existence d'une polysensibilisation, le produit utilisé et la présence d'une désensibilisation associée.

D'après les recommandations basées sur la littérature, un asthme léger à modéré bien contrôlé n'est pas un facteur de risque d'effets secondaires accrus (recommandation de grade A<sup>11</sup>).

A noter une tendance à des effets indésirables plus fréquents chez les patients traités par comprimé mais cela de façon non significative dans notre étude. Une explication possible est que les comprimés sont à doses fixes d'emblée contrairement aux APSI où une ascension progressive des doses est faite sur plusieurs semaines. Ainsi, les comprimés peuvent être moins bien tolérés à la première saison, d'autant plus que les patients ne prennent pas systématiquement d'anti-histaminiques à l'initiation du traitement (hors saison).

#### *1.4 Recherche de facteurs prédictifs de consultation non programmée chez le médecin traitant*

Une possible association entre le recours à une consultation chez le médecin traitant à la 1<sup>ère</sup> saison pollinique et la sensibilisation à Phl p 12 et/ou 7 a été mise en évidence dans notre étude.

Il n'y avait pas d'autres facteurs associés au recours à une consultation chez le médecin traitant à la saison pollinique ; notamment concernant le profil du patient, la réponse à l'immunothérapie ou la prescription d'une immunothérapie associée.

Une minorité de patients ont consulté leur médecin traitant durant la saison pollinique. Une des explications possibles est que la prescription des médicaments anti-allergiques est le plus souvent anticipée par l'allergologue afin que le patient dispose du traitement si besoin. De plus, certains traitements anti-allergiques sont disponibles en pharmacie sans ordonnance.

#### *1.5 Evolutivité des indicateurs au cours de l'immunothérapie*

Le bénéfice clinique à court et à long terme a été rapporté chez les patients ayant une rhinoconjonctivite aux graminées et traités par immunothérapie<sup>11</sup>.

Dans notre étude, une amélioration des symptômes et une diminution de la consommation de traitement anti-histaminique ont été notées avant et après immunothérapie.

Dans l'étude de cohorte de S. Zielen et al<sup>44</sup> publiée dans Allergy en 2018, la prise d'une immunothérapie spécifique aux pollens de graminées pendant 3 années consécutives était associée à une progression plus lente de l'asthme, à une diminution du recours aux

thérapeutiques médicamenteuses de l'asthme et à une réduction du risque d'apparition d'un asthme chez des patients allergiques aux graminées et suivis pendant 2 ans après la fin de l'immunothérapie.

Dans notre étude, nous n'avons pas noté de différence statistiquement significative à la fois dans l'amélioration ou l'aggravation du contrôle de l'asthme ou du stade GINA au cours de l'immunothérapie. Cependant, notre suivi était de 18 mois, période probablement trop courte pour constater une amélioration statistiquement significative de l'asthme. Néanmoins, il n'avait pas été noté non plus d'aggravation significative de l'asthme chez nos patients.

## 2. Limites de l'étude

Notre étude a été confrontée à un certain nombre de limites.

Notre recueil de données était rétrospectif et nous avons été confrontés à un nombre important de données manquantes pour plusieurs raisons.

Un certain nombre de patients pour lesquels un projet d'immunothérapie avait été envisagé n'ont pas pu être revus. Le suivi de nombreux patients a été interrompu ou reporté du fait de la pandémie à Sars-Cov2. Un certain nombre de sérums n'ont pas été conservés dans la sérothèque pour raisons techniques.

De ce fait, l'effectif de notre population d'étude a été fortement réduit ce qui a probablement occasionné un manque de puissance statistique.

Compte tenu de cet effectif réduit, l'interprétation de certains résultats discordants entre la première et la deuxième saison était difficile.

Par ailleurs, les données disponibles dans les dossiers des patients étaient hétérogènes d'un patient à l'autre. Par exemple, le score ACT de contrôle de l'asthme, le recours à un autre médecin pour renouveler l'immunothérapie, l'arrêt de travail ou absentéisme en lien avec l'allergie n'étaient que rarement renseignés.

Dans notre étude, l'efficacité de l'immunothérapie était évaluée par l'analyse d'un faisceau d'arguments tels que les symptômes, la consommation médicamenteuse et le recours à une consultation non programmée si l'information était disponible. La réponse à l'immunothérapie n'était donc pas quantifiable par des scores objectifs.

L'évaluation des symptômes était qualitative et pouvait différer d'un opérateur à l'autre. De ce fait, l'intensité des symptômes n'a pas été intégrée dans l'analyse. Seule la présence ou l'absence de symptôme a été analysée.

Il était difficile de recueillir la consommation de traitements du fait de nombreuses prescriptions conditionnelles, d'automédication ou d'oubli du patient de le signaler lors de la consultation de suivi. Une évaluation de la consommation des traitements à partir de données de santé publique ou de registres de pharmacies aurait été plus pertinente (exemple : nombre de boîtes d'anti-histaminiques consommés pendant la saison pollinique). Le recours à une consultation non programmée chez le médecin traitant pour symptomatologie allergique était un critère robuste mais l'information n'a pas pu être recueillie pour toute la cohorte (médecins traitants injoignables ou patients perdus de vue par leur médecin traitant).

Les effets indésirables ont été analysés selon leur présence ou leur absence sans pouvoir intégrer la sévérité compte tenu des effectifs réduits et de l'évaluation possiblement subjective de la sévérité. Il en était de même pour les données d'observance.

Enfin, un certain nombre de patients a été évalué durant la pandémie à Sars-cov2 lorsque le port du masque était obligatoire ou recommandé. Ainsi, ces patients ont été moins exposés aux pollens ce qui peut fausser l'interprétation de leur réponse à l'immunothérapie.

### 3. Forces et perspectives de l'étude

Malgré ces limites, notre étude présentait plusieurs atouts.

D'une part, notre échantillon de population était représentatif de la population française allergiques aux graminées et sous immunothérapie spécifique.

D'autre part, nous avons recueilli les données médicales en « vie réelle », c'est-à-dire telles qu'elles sont recueillies en pratique courante sur plusieurs années.

Cela nous a permis de faire un état des lieux de la cohorte de patients sous immunothérapie aux graminées et suivie au CHU de Rouen. De plus, nous avons pu faire une revue des pratiques cliniques courantes et de réfléchir sur des éventuels axes d'amélioration (critères objectifs de suivi par exemple).

Il est difficile de définir des indicateurs prédictifs de réponse ou d'inefficacité de l'immunothérapie de façon formelle. Néanmoins, notre étude a permis de souligner l'importance capitale de l'observance dans l'efficacité de l'immunothérapie.

Ainsi, une meilleure réponse à l'immunothérapie pourrait être obtenue en agissant sur les facteurs influençant l'observance.

Limiter précocement les effets indésirables peut contribuer à renforcer l'observance.

L'EAACI recommande une prémédication par anti-histaminiques pour réduire la fréquence et la sévérité des effets indésirables<sup>11</sup>. La prescription systématique d'un anti-histaminique pendant les deux premiers mois de l'immunothérapie est de plus en plus courante.

Renforcer l'éducation thérapeutique de certaines populations bien ciblées (notamment les adolescents) peut améliorer l'observance du traitement.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative dans l'efficacité de l'immunothérapie selon la périodicité et le produit utilisé. Le patient doit pouvoir participer activement au choix de la meilleure option de traitement pour lui en intégrant les aspects pratiques et économiques du traitement.

L'observance était influencée par l'existence d'une immunothérapie associée en analyse multivariée. Une explication possible de ce résultat est que l'aspect contraignant d'un double traitement limite son observance.

Enfin, des outils d'évaluation reproductibles pourraient optimiser le suivi de ces patients :

- L'utilisation de scores standardisés de qualité de vie, de score de contrôle de l'asthme ou de score de symptômes,
- L'utilisation d'application connectée pour le suivi journalier des symptômes et de la consommation médicamenteuse à la saison pollinique)
- Un suivi plus rapproché au cours de la 1<sup>ère</sup> année d'immunothérapie (action précoce sur les effets indésirables, relai avec le médecin traitant)

Un certain nombre de patients perdus de vue du fait de la pandémie à Sars-cov2 ont pu reconsulter après la date de fin du recueil (Mars 2021). Une année supplémentaire de recueil de données permettrait d'augmenter la puissance statistique.

#### 4. Conclusion

La positivité des IgE Phl p 7 et/ou 12 n'a pas eu d'impact sur la réponse à l'immunothérapie spécifique.

La sensibilisation à ces composés moléculaires était associée à une consultation précoce chez le médecin traitant. L'observance est fondamentale dans l'efficacité du traitement et peut être améliorée en limitant les effets indésirables du traitement.

La zone géographique des populations d'études doit être considérée dans l'interprétation des résultats : il est possible que la sensibilisation aux allergènes mineurs ait un impact sur la survenue d'effets indésirables dans les zones de fortes expositions polliniques (exemple de l'Espagne) du fait d'une sensibilisation plus fréquente. Cela n'a pas été le cas dans notre cohorte française.

Des études prospectives de plus grande envergure sont nécessaires pour confirmer ou infirmer ces hypothèses.

## V. Bibliographie

1. García-Mozo, H. Poaceae pollen as the leading aeroallergen worldwide: A review. *Allergy* **72**, 1849–1858 (2017).
2. Andersson, K. & Lidholm, J. Characteristics and Immunobiology of Grass Pollen Allergens. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **130**, 87–107 (2003).
3. Tripodi, S. *et al.* Molecular profiles of IgE to Phleum pratense in children with grass pollen allergy: Implications for specific immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **129**, 834-839.e8 (2012).
4. Almeida, E., Caeiro, E., Todo-Bom, A., Duarte, A. & Gazarini, L. Sensitization to grass allergens: Phl p1, Phl p5 and Phl p7 Phl p12 in adult and children patients in Beja (Southern Portugal). *Allergol. Immunopathol. (Madr.)* **47**, 579–584 (2019).
5. Hamilton, R. G., Hemmer, W., Nopp, A. & Kleine-Tebbe, J. Advances in IgE Testing for Diagnosis of Allergic Disease. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **8**, 2495–2504 (2020).
6. Dispenza, M. C. Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc.* **40**, 470–473 (2019).
7. Collège des enseignants de pneumologie. Hypersensibilités et allergies respiratoires : aspects physiopathologiques, épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement. 7ème édition du Référentiel du collège des enseignants de pneumologie (2020).
8. Verschoor, D. & von Gunten, S. Allergy and Atopic Diseases: An Update on Experimental Evidence. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **180**, 235–243 (2019).
9. Drazdauskaitė, G., Layhadi, J. A. & Shamji, M. H. Mechanisms of Allergen Immunotherapy in Allergic Rhinitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* **21**, 2 (2021).
10. Heinzerling, L. *et al.* The skin prick test – European standards. *Clin. Transl. Allergy* **3**, 3 (2013).
11. Roberts, G. *et al.* EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* **73**, 765–798 (2018).
12. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. (2021).
13. Raheison-Semjen, C. *et al.* Prévalence et prise en charge de l'asthme de l'adulte en France en 2018 : enquête ASTHMAPOP. *Rev. Mal. Respir.* **36**, A7 (2019).

14. Pauli, G. Les allergènes recombinants : leur apport à l'allergologie en 2006. *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* **47**, 72–79 (2007).
15. Barber, D. *et al.* Molecular allergology and its impact in specific allergy diagnosis and therapy. *Allergy* all.14969 (2021) doi :10.1111/all.14969.
16. Haute Autorité de Santé, service affections longue durée et accords conventionnels. Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques. 145 (2005).
17. Caimmi, D., Manca, E., Carboni, E. & Demoly, P. How molecular allergology can shape the management of allergic airways diseases: *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* **20**, 149–154 (2020).
18. San Nicolás, M., Braun, T., Eder, K., Berghaus, A. & Gröger, M. Clinical Relevance of IgE to Profilin and/or Polcalcin in Pollen-Sensitized Patients. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **169**, 101–107 (2016).
19. Barber, D. *et al.* GRAZAX<sup>®</sup>: a sublingual immunotherapy vaccine for Hay fever treatment: from concept to commercialization. *Hum. Vaccines Immunother.* **15**, 2887–2895 (2019).
20. Mosbech, H. *et al.* Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* **134**, 568-575.e7 (2014).
21. Sander, I., Fleischer, C., Meurer, U., Brüning, T. & Raulf-Heimsoth, M. Allergen content of grass pollen preparations for skin prick testing and sublingual immunotherapy. *Allergy* **64**, 1486–1492 (2009).
22. Bonertz, A. *et al.* Allergen manufacturing and quality aspects for allergen immunotherapy in Europe and the United States: An analysis from the EAACI AIT Guidelines Project. *Allergy* **73**, 816–826 (2018).
23. Leduc, V. Production et standardisation des extraits allergéniques en 2011. *Rev. Fr. Allergol.* **51**, 278–281 (2011).
24. Collège de la Haute autorité de Santé. Allergènes préparés spécialement pour un individu (APSI). Projet de recommandation (2017).
25. Darsow, U. *et al.* Allergens. Heterogeneity of molecular sensitization profiles in grass pollen allergy--implications for immunotherapy? *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* **44**, 778–786 (2014).

26. Martínez-Cañavate Burgos, A. *et al.* Molecular sensitization patterns and influence of molecular diagnosis in immunotherapy prescription in children sensitized to both grass and olive pollen. *Pediatr. Allergy Immunol.* **29**, 369–374 (2018).
27. Moreno, C. *et al.* Olive, grass or both? Molecular diagnosis for the allergen immunotherapy selection in polysensitized pollinic patients. *Allergy* **69**, 1357–1363 (2014).
28. Sastre, J., Landivar, M. E., Ruiz-García, M., Andregnette-Rosigno, M. V. & Mahillo, I. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy* **67**, 709–711 (2012).
29. Barber, D. *et al.* Component-resolved diagnosis of pollen allergy based on skin testing with profilin, polcalcin and lipid transfer protein pan-allergens. *Clin. Exp. Allergy* **39**, 1764–1773 (2009).
30. Beitia, J. M. *et al.* Allergenic profile to *Phleum pratense* and immunological changes induced after grass allergen-specific immunotherapy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **165**, 9–17 (2014).
31. Sekerkova, A., Polackova, M. & Striz, I. Detection of Phl p 1, Phl p 5, Phl p 7 and Phl p 12 Specific IgE Antibodies in the Sera of Children and Adult Patients Allergic to *Phleum* Pollen. *Allergol. Int.* **61**, 339–346 (2012).
32. Cros, P. *et al.* DIAGRAM: étude observationnelle transversale descriptive des critères de choix des modalités de traitement par immunothérapie allergénique sublinguale (ITA-SL) des rhinoconjonctivites allergiques liées aux graminées (RAPG) en France. *Rev. Fr. Allergol.* **61**, 249 (2021).
33. Blin, P. *et al.* Évaluation d'Oralair® dans la rhinite allergique en conditions réelles d'utilisation: résultats d'une cohorte française. *Rev. D'Épidémiologie Santé Publique* **65**, S125 (2017).
34. Colas, M. & Sellin, J. L. Modalités de prescription d'une immunothérapie spécifique dans l'allergie au pollen de graminées en France: l'enquête TIMOTHÉ – Grass pollen immunotherapy: results from the TIMOTHE survey. *Lett. Pneumol.* **XII**, (2009).
35. Magnan, A., Wessel, F., Meunier, J.-P. & Chartier, A. Grazax® – Immunothérapie spécifique sous forme de lyophilisat oral d'un extrait de fléole dans la prise en charge de l'allergie aux pollens de graminées: étude observationnelle en médecine ambulatoire. *Rev. Fr. Allergol.* **50**, 7–14 (2010).
36. Nelson, H. *et al.* Efficacy and safety of the SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in mono- and polysensitized subjects. *Allergy* **68**, 252–255 (2013).

37. Nolte, M. *et al.* Timothy specific IgE levels are associated with efficacy and safety of timothy grass sublingual immunotherapy tablet. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* **115**, 509-515.e2 (2015).
38. Barberi, S. *et al.* The clinical relevance of molecular diagnosis in children allergic to grass pollen and treated with allergen immunotherapy. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)* **47**, 309–310 (2019).
39. Cipriani, F. *et al.* Early molecular biomarkers predicting the evolution of allergic rhinitis and its comorbidities: A longitudinal multicenter study of a patient cohort. *Pediatr. Allergy Immunol.* **30**, 325–334 (2019).
40. Sastre, J. *et al.* Adverse reactions to immunotherapy are associated with different patterns of sensitization to grass allergens. *Allergy* **70**, 598–600 (2015).
41. Pfaar, O. *et al.* Immunological effects and tolerability of a new fast uposed immunologically enhanced subcutaneous immunotherapy formulation with optimized allergen/adjuvant ratio. *Allergy* **67**, 630–637 (2012).
42. Demoly, P., Calderon, M. A., Casale, T. B., Malling, H. & Wahn, U. “The value of pre- and co-seasonal sublingual immunotherapy in pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis”. *Clin. Transl. Allergy* **5**, 18 (2015).
43. Borg, M., Løkke, A. & Hilberg, O. Compliance in subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy: A nationwide study. *Respir. Med.* **170**, 106039 (2020).
44. Zielen, S., Devillier, P., Heinrich, J., Richter, H. & Wahn, U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy* **73**, 165–177 (2018).

## **RAZAKAMANANTSOA Léa**

### **Effacité de l'immunothérapie allergénique spécifique aux pollens de graminées selon le profil allergénique moléculaire**

---

#### **RESUME**

Introduction : Les pollens de graminées constituent une des sources les plus importantes d'allergènes aéroportés. Le diagnostic allergologique moléculaire permet de distinguer les sensibilisations aux allergènes majeurs de la réactivité croisée, qui peut être associée à une mauvaise réponse à la désensibilisation. Le but de notre étude était d'évaluer la réponse à l'immunothérapie allergénique spécifique aux pollens de graminées selon le profil allergénique moléculaire initial.

Matériel et méthodes : Notre étude était observationnelle, rétrospective et monocentrique au CHU de Rouen. Les patients adultes et enfants présentant une rhinite ou un asthme allergique aux graminées à qui une désensibilisation aux pollens de graminées était proposée ont été inclus. Le critère de jugement principal était le succès ou l'échec de l'immunothérapie à la première saison et à la seconde saison pollinique selon la positivité et le taux initial des IgE Phl p 12 et/ou Phl p 7.

Résultats : Cinquante-deux patients ont été inclus, majoritairement asthmatiques (72,5%). Le taux de sensibilisation à Phl p 12 était de 21,2% et 6,8% à Phl p 7. Il n'existait pas de différence significative dans la réponse à l'immunothérapie selon la positivité et le taux d'IgE Phl p 12 et/ou 7. Il existait une différence significative dans la réponse à l'immunothérapie à la 1ère saison pollinique selon l'observance ( $p = 0,0001$ ) et dans le recours à une consultation non programmée pour symptômes d'allergie pendant la saison pollinique selon la positivité de Phl p 12 et/ou 7 ( $p = 0,022$ ).

Conclusion : La sensibilisation à Phl p 7 et/ou 12 n'a pas eu d'impact sur la réponse mais était associée à une consultation non programmée pendant la première saison pollinique. Des études prospectives de plus grande envergure sont nécessaires.

---

**MOTS CLES** : Graminées, rhinite allergique, asthme, sensibilisation, recombinant, immunothérapie allergénique spécifique, pan-allergène, Phl p 12, Phl p 7

---

#### **JURY**

**Président :** Professeur Luc THIBERVILLE, PU-PH

**Membres :** Docteur Guillaume MAHAY, PH  
Professeur Mathieu SALAUN, PU-PH  
Docteur Serge JACQUOT, MCU-PH  
Docteur Jérémie MARTINET, MCU-PH

---

**DATE DE SOUTENANCE :** 8 octobre 2021