

Tolérance, compliance et efficacité de l'immunothérapie spécifique par des extraits allergéniques aqueux ou adsorbés sur phosphate de calcium. Étude rétrospective.

R. FADEL¹, C. ANDRÉ¹, M. BELLANGER², N. BONARDEL³, M.J. BRUNET-MORET⁴,
C. CASTELAIN⁵, Y. CAUBET⁵, B. DOLLOIS⁶, M.T. GUINNEPAIN⁴, M. LARCHEVESQUE⁶,
F. LEYNADIER³, P. NICOLAS⁷, M. RAFFARD⁴, F. SAADA-BUISSON³, F. SUARD-BOIX⁹

RÉSUMÉ

Les extraits allergéniques adsorbés sur phosphate de calcium sont utilisés, en immunothérapie spécifique (ITS) depuis plus de 10 ans en France. Dans le but d'évaluer la tolérance et la compliance des patients ainsi que l'appréciation des investigateurs sur l'efficacité de l'ITS, nous avons mené une enquête rétrospective, multicentrique, concernant des patients désensibilisés depuis au moins 1 an pour une allergie respiratoire dûment prouvée. Une enquête similaire a été menée simultanément chez des patients désensibilisés par des allergènes aqueux. Sept cent quarante-sept questionnaires ont été analysés, dont 402 concernaient des patients traités par des allergènes adsorbés sur phosphate de calcium et 345 des patients traités par des allergènes aqueux. La fréquence des réactions locales (en % du nombre d'injections) était de 1,9 p. cent (induction) et de 2,4 p. cent (entretien) dans le groupe phosphate de calcium et de 2,1 p. cent (induction) et 1,8 p. cent (entretien) dans le groupe aqueux. La fréquence des réactions systémiques était de 0,2 p. cent (induction) et 0,3 p. cent (entretien) dans le groupe phosphate de calcium, alors qu'elle était de 1,5 p. cent (induction) et de 0,6 p. cent (entretien) dans le groupe aqueux. Les réactions systémiques modérées ou sévères ont été observées dans 70 p. cent des cas lors du rush par des extraits aqueux. Neuf cas de choc anaphylactique ont été signalés dans le groupe traité par les extraits aqueux et 1 cas dans le groupe traité par phosphate de calcium. L'éva-

SUMMARY

Safety, compliance and efficacy of specific immunotherapy by aqueous calcium phosphate adsorbed allergen extracts. Retrospective study. – Allergen extracts adsorbed onto calcium phosphate has been used for specific immunotherapy (SIT) for more than 10 years in France. In order to evaluate the safety and compliance of patients as well as the investigators' assessment of the efficacy of SIT, we conducted a multicentre retrospective survey concerning patients desensitized for at least 1 year for a documented respiratory allergy. A similar survey was conducted simultaneously in patients desensitized by aqueous allergens. Seven hundred and forty-seven questionnaires were analysed, 402 concerning patients treated with calcium phosphate adsorbed allergens and 345 concerning patients treated with aqueous allergens. The frequency of local reactions (as % of total number of injections) was 1.9 per cent (induction) 2.4 per cent (maintenance) in the calcium phosphate group and 2.1 per cent (induction) and 1.8 per cent (maintenance) in the aqueous group. The frequency of systemic reactions was 0.2 per cent (induction) and 0.3 per cent (maintenance) in the calcium phosphate group, versus 1.5 per cent (induction) and 0.6 per cent (maintenance) in the aqueous group. Severe or moderate systemic reactions were observed in 70 per cent of cases during rush desensitization by aqueous extracts. Nine case of anaphylactic shock were reported in the group treated with aqueous extracts and

1. Stallergènes-Antony. 2. Créteil. 3. Hôpital Rothschild, Paris. 4. Hôpital Pasteur, Paris. 5. Lille. 6. Rouen. 7. Poissy. 8. Arpajon. 9. Angers.

Correspondance et tirés à part : R. Fadel, Département Scientifique et Médical, Stallergènes S.A. 6, rue Alexis-de-Tocqueville, 92183 ANTONY Cedex (France).

Reçu le 22 octobre 1997. Accepté le 29 novembre 1997.

FADEL R., ANDRÉ C., BELLANGER M., BONARDEL N., BRUNET-MORET M.J., CASTELAIN C., CAUBET Y., DOLLOIS B., GUINNEPAIN M.T., LARCHEVESQUE M., LEYNADIER F., NICOLAS P., RAFFARD M., SAADA-BUISSON F., SUARD-BOIX F. – Tolérance, compliance et efficacité de l'immunothérapie spécifique par des extraits allergéniques aqueux ou adsorbés sur phosphate de calcium. Étude rétrospective. *Rev. fr. Allergol.*, 1998, 38 (1), 41-49.

luation de l'efficacité de l'ITS chez les patients traités pendant 3 ans, indiquait une amélioration significative du score global (symptômes + médicaments), dans la rhinite perannuelle ($p < 0.001$), dans l'asthme ($p < 0.01$) et dans la rhinite pollinique ($p < 0.01$), dans les 2 groupes. En conclusion, cette étude rétrospective montre que les extraits allergéniques adsorbés sur phosphate de calcium sont aussi bien tolérés localement que les extraits aqueux, ils induisent moins de réactions systémiques et ont une efficacité similaire à celle des extraits aqueux.

MOTS-CLÉS : Immunothérapie spécifique – Extraits allergéniques.

1 case in the group treated with calcium phosphate. Evaluation of the efficacy of SIT in patients treated for 3 years, indicated a significant improvement of the overall score (symptoms + medication), in perennial rhinitis ($p < 0.001$), asthma ($p < 0.01$) and seasonal rhinitis ($p < 0.01$), in the 2 groups. In conclusion, this retrospective study shows that allergen extracts adsorbed onto phosphate are locally tolerated just as well as aqueous extracts, they induce fewer systemic reactions and have a similar efficacy to that of aqueous extracts.

KEY-WORDS : Specific immunotherapy – Allergenic extracts.

INTRODUCTION

L'efficacité de l'ITS (immunothérapie spécifique) dans les allergies respiratoires aux pneumallergènes a été démontrée par de nombreuses études contrôlées aussi bien aux USA qu'en Europe. La plupart de ces études contrôlées, en double-insu contre placebo, généralement réalisées avec des extraits allergéniques aqueux avaient pour but de définir des doses optimales efficaces et bien tolérées [7, 10, 13, 23, 24]. L'utilisation des extraits allergéniques aqueux n'étant pas dépourvue de risques anaphylactiques [20], l'ITS par des extraits allergéniques modifiés, réputés moins « dangereux », a pris une place de plus en plus grande dans la pratique allergologique française ou européenne. Des essais contrôlés ont pu démontrer l'efficacité de l'ITS par des extraits allergéniques adsorbés sur hydroxyde d'aluminium [2, 5, 17]. Les extraits allergéniques adsorbés sur phosphate de calcium utilisés, en France, depuis de nombreuses années ont fait la preuve de leur innocuité [18]. Par ailleurs, dans deux études ouvertes, non contrôlées, réalisées il y a 10 ans, l'efficacité de l'ITS par des extraits adsorbés sur phosphate de calcium a été affirmée dans la rhinite pollinique [6] et dans la rhinite perannuelle [9]. Compte tenu du nombre très important de patients ayant été traités ou actuellement traités par des allergènes adsorbés sur phosphate de calcium, il nous est apparu intéressant de réévaluer la tolérance, la compliance et l'efficacité de l'ITS avec ces extraits. Dans ce but, une enquête rétrospective a été réalisée afin de recueillir ces données à travers un large échantillon de patients consultant dans plusieurs centres allergologiques (hôpitaux et cabinets de ville). Simultanément, et selon la même méthodologie, nous avons réalisé une enquête rétrospective chez des patients en ITS par des allergènes aqueux.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

L'enquête rétrospective a duré 6 mois et a impliqué 13 investigateurs ; 4 d'entre eux ont effectué l'enquête en consultation hospitalière, et 9 en consultation de ville. L'étude portait sur des dossiers de patients allergiques aux pneumallergènes, traités par ITS depuis au moins 1 an et revus au moins 1 fois dans les 6 derniers mois précédant le début de l'enquête. Pour un certain nombre de patients, traités depuis plus de 3 ans et n'ayant pu être revus, un contact téléphonique a été nécessaire afin de recueillir les informations sur leur état clinique. Pour chaque patient, les investigateurs ont transcrit, sur un questionnaire, à partir des données figurant dans les dossiers médicaux, les informations suivantes :

- le diagnostic allergologique (histoire clinique, antécédents allergiques, tests cutanés, éventuellement IgE spécifiques et tests de provocation allergénique) ;
- la durée du traitement ;
- le type d'allergène(s) utilisé(s) : extraits allergéniques standardisés Alyostal ST (Stallergènes S.A.) ou extraits allergéniques adsorbés sur phosphate de calcium (Stallergènes S.A.) ;
- les doses d'allergènes exprimées en IR (Indice de Réactivité) et obtenues en multipliant la quantité injectée en ml par la concentration du flacon en IR/ml ;
- le nombre d'injections et la fréquence des injections ;
- le type de réactions : locales ou systémiques. Une réaction est dite locale si elle survient exclusivement au point d'injection ; une réaction est dite systémique quand elle se produit à distance du point d'injection (symptômes respiratoires, cutanés ou autres) ;

– les causes d'arrêt de l'ITS : amélioration, inefficacité, événements indésirables, intolérance au traitement et non compliance du patient ;

– l'efficacité du traitement : les informations n'étant, à priori, pas faciles à retracer rétrospectivement, car non transcrites systématiquement, l'évaluation rétrospective a été réalisée à l'aide d'échelles de scores symptômes et médicaments validées lors d'études contrôlées prospectives [14]. Le score symptômes pour la rhinite et/ou l'asthme s'établissait comme suit : 0 = absence de symptôme ; 1 = symptôme présent mais peu gênant ; 2 = symptôme présent et gênant ; 3 = symptôme sévère. Le score médicamenteux s'établissait comme suit : 0 = absence de traitement ; 1 = prise d'un antihistaminique H1 ; 2 = prise de cromoglycate disodique nasal et/ou bronchique et/ou d'un bronchodilatateur ; 3 = prise d'un corticoïde inhalé nasal et/ou bronchique ; 4 = prise d'un corticoïde per os. Les résultats ont été exprimés en score clinique global (symptômes + médicaments) avant ITS puis après 1 an, 2 ans et 3 ans de traitement. Le score pré-ITS correspondait à l'état clinique du patient au moment de la prescription de la désensibilisation et dans le cas de la rhinite pollinique, il correspondait à l'état du patient lors de la saison pollinique précédant l'ITS. Nous avons également demandé aux investigateurs de donner leur appréciation quant à l'efficacité de l'ITS (amélioration, pas de changement, aggravation de la maladie).

L'analyse statistique a été réalisée sur MacIntosh à l'aide du programme Statview II® (Abacus concept, Berkeley, CA, USA) et comprenait une analyse par test t de Student's et par la méthode du Chi-carré. Une valeur de *p* inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

RÉSULTATS

Sept cent quarante-sept dossiers de patients allergiques ont été étudiés. Parmi eux, 402 patients avaient été traités par des extraits allergéniques adsorbés sur phosphate de calcium et 345 patients avaient été traités par des extraits allergéniques aqueux. Dans ce dernier groupe, 110 (31,8 %) patients avaient été traités en rush-immunothérapie (induction pendant 3 jours) ou semi-rush (une injection par jour pendant plusieurs jours ou plusieurs injections pendant une demi-journée) à l'Hôpital Rothschild, Paris. Tous les autres patients ont eu un protocole d'ITS classique. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients, ainsi que la durée de l'ITS, sont indiquées dans le tableau I. Plus de la moi-

Tableau I. – Caractéristiques démographiques et cliniques des patients et durée de l'ITS

	ITS phosphate de calcium	ITS aqueux
<i>n</i>	402	345
Âge moyen	28,2 ± 18,2	31,4 ± 24,5
extrêmes	7-55	13-63
Sexe		
Masculin	229 (56,9 %)	184 (53,4 %)
Féminin	173 (43,1)	161 (46,6)
Asthme	104 (25,8 %)	137 (39,7 %)
Rhinite perannuelle	132 (32,8)	142 (41,1)
Rhinite saisonnière	166 (41,8)	66 (19,1)
Durée de l'ITS		
1 an	47 (11,7 %)	25 (7,2 %)
> 1 < 2 ans	90 (22,3)	54 (15,6)
> 2 < 3 ans	74 (18,4)	37 (10,7)
> 3 ans	191 (47,5)	229 (66,3)

Tableau II. – Caractéristiques des allergènes utilisés pour l'ITS

	ITS phosphate de calcium	ITS aqueux
	<i>n</i>	<i>n</i>
Allergènes seuls	92 (23 %)	80 (23,2 %)
D.pter	50	66
D.far	3	3
Pollen dactyle	31	2
Pollen bouleau	3	3
Chat	3	3
Chien	1	2
Armoise	1	1
Mélanges d'allergènes	310 (77 %)	265 (76,8 %)
D.pter/D.far	153	144
Pollens 5 graminées	88	35
Pollens d'arbres	18	12
Graminées/arbres	25	23
Autres mélanges *	26	46

* D.pter/graminées ; D.pter/arbres ; D.pter/chat.

tié des patients étaient en ITS depuis au moins 3 ans. Les allergènes utilisés pour l'ITS (tableau II), étaient dans 75 p. cent des cas des mélanges d'allergènes, le mélange D.pter/D.Far étant le plus utilisé. Certains mélanges d'allergènes non apparentés comme le mélange D.pter/graminées ou le mélange D.pter/graminées/arbres étaient prescrits en proportion plus importante sous forme aqueuse. En ce qui concerne les allergènes prescrits seuls, l'acarien D.pter était prédominant dans les 2 formes galéniques, alors que le pollen de dactyle était très peu utilisé en forme aqueuse. Nous avons également relevé le faible pourcentage d'ITS par des extraits allergéniques de phanères d'animaux (chat, chien) ou de moisissures.

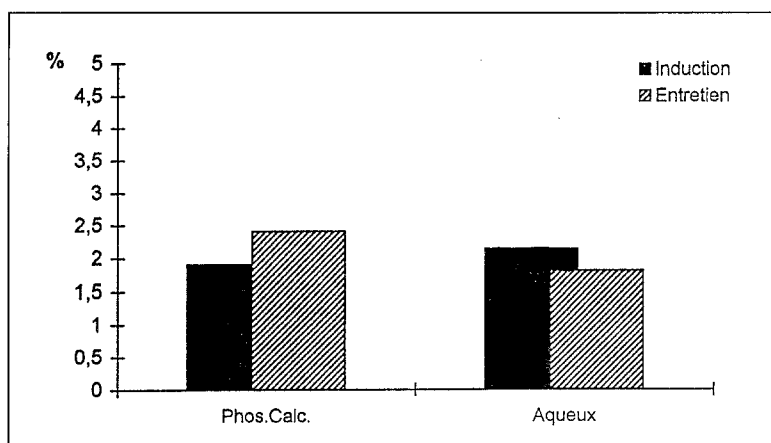


Fig. 1. – Fréquence des réactions locales en phase d'induction et d'entretien de l'ITS. Les résultats sont exprimés en % du nombre d'injections.

Comme le montre le tableau III, les doses cumulées en IR en phase d'induction et d'entretien étaient nettement plus importantes dans le groupe traité avec les extraits aqueux comparativement à celles du groupe phosphate de calcium, compte tenu du nombre plus important d'injections et des concentrations d'allergènes plus élevées. Dans le groupe allergènes aqueux, l'index dose cumulée/nombre d'injections était 2,5 à 3 fois supérieur (11,6 IR à 13,3 IR) à celui du groupe allergènes phosphate de calcium (3,7 IR à 4,8 IR). Les doses moyennes injectées correspondent à des volumes moyens compris entre 0,10 ml à 0,15 ml de la concentration à 100 IR pour les extraits aqueux et des volumes variant de 0,3 ml à 0,5 ml de la concentration à 10 IR pour les extraits adsorbés sur phosphate de calcium (concentration maximale actuellement disponible).

L'analyse des causes d'arrêt de l'ITS (tableau IV) montre que 38 p. cent des patients du groupe phosphate de calcium et 18 p. cent des patients du groupe aqueux, ont arrêtés l'ITS à différents moments du traitement. Dans les 2 groupes, l'amélioration clinique constituait la cause d'arrêt la plus fréquente (19,4 % et 12,1 %) et dans 70 p. cent à 80 p. cent des cas c'était le médecin qui prenait la décision d'arrêter le traitement. La seconde cause d'arrêt est la non-observance du traitement (10,4 % et 2,6 %) avec un taux plus important dans le groupe phosphate de calcium. Les arrêts pour inefficacité arrivaient en troisième position et étaient plus nombreux dans le groupe traité avec des extraits adsorbés sur phosphate de calcium (6,9 % vs 2,1 %).

La tolérance locale à l'ITS est indiquée dans la figure 1. La majorité des patients traités n'a pré-

Tableau III. – Nombre d'injections et doses cumulées d'allergènes

Extraits	Asthme *		Rhinite perannuelle **		Rhinite pollinique §	
	phos. calc.	aqueux	phos. calc.	aqueux	phos. calc.	aqueux
<i>n</i>	100	120	103	128	166	58
Nbre d'injections						
– induction	2 010	2 840	2 372	3 624	2 699	1 385
– entretien (A)	2 950	8 325	3 122	9 433	3 849	6 543
Doses cumulées IR						
– induction	1 315	8 965	1 620	9 654	2 540	4 407
– entretien (B)	11 106	96 575	15 240	114 139	16 705	87 588
Ratio B/A (IR)	3,76	11,6	4,88	12	4,34	13,3

* ITS avec D.pter ou D.pter/D.far.

** ITS avec D.pter ou D.pter/D.far.

§ ITS avec dactyle ou 5 graminées arbres ou arbres + graminées.

Tableau IV. – Causes d'arrêt de l'ITS

	ITS phosphate calcium (n = 402)	ITS aqueux (n = 345)
Amélioration	78 (19,4 %)	42 (12,1 %)
Inefficacité	28 (6,9 %)	7 (2,1 %)
Intolérance	2 (0,5 %)	5 (1,4 %)
Événement inattendu	3 (0,7 %)	0
Non-Compliance	42 (10,4 %)	9 (2,6 %)
Total	153 (38 %)	63 (18,2 %)

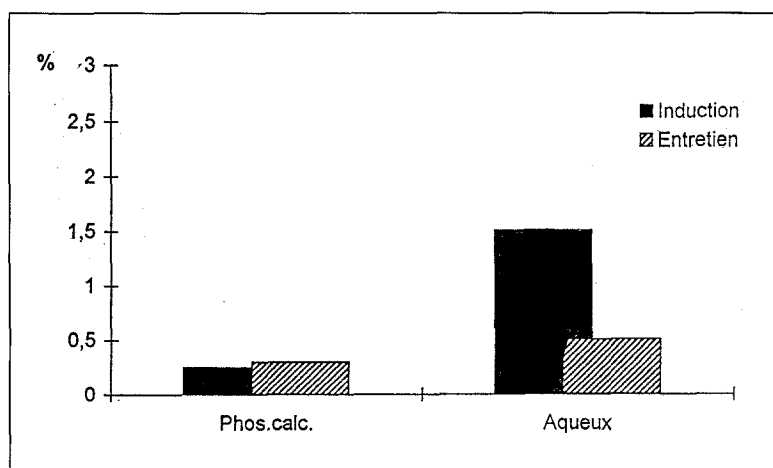


Fig. 2. – Fréquence des réactions systémiques en phase d'induction et d'entretien de l'ITS. Les résultats sont exprimés en % du nombre d'infections.

senté aucune réaction. L'analyse intra-groupes montre qu'il n'y avait pas de différences dans la fréquence des réactions locales (exprimée en % du nombre d'injections) à l'induction et en phase d'entretien. L'analyse inter-groupes montre que la fréquence des réactions locales (induction et entretien) n'était pas différente entre le groupe aqueux (2,1 % et 1,8 %) et le groupe phosphate de calcium (1,9 % et 2,4 %). L'étude de la fréquence des réactions locales en fonction de l'allergène utilisé (tableau V) montre que, dans les 2 groupes, les réactions locales étaient plus fréquentes avec les pollens (mélanges de graminées ou d'arbres ou mélanges graminées /arbres) qu'avec les acariens (seul ou mélange D.pter/D.far). Ces derniers donnant toutefois plus de réactions locales dans le groupe phosphate de calcium.

La fréquence des réactions systémiques (en % du nombre d'injections) (figure 2), en phase d'induction, était plus élevée dans le groupe aqueux, comparée au groupe phosphate de calcium (1,5 % vs 0,2 %). De même, en phase d'entretien, les réactions systémiques sont 2 fois plus nombreuses dans le groupe allergènes aqueux (0,6 % vs 0,3 %). La fréquence élevée de réactions systémiques dans le groupe allergènes aqueux était essentiellement due à la forte proportion de réactions rapportées chez les patients ayant subi une ITS accéléré (rush) puisque nous avons observés 1,1 p. cent (induction) et 0,4 p. cent (entretien) de réactions systémiques dans ce sous-groupe (70 % des réactions systémiques du groupe aqueux). Dans le sous-groupe de patients traités selon un protocole classique, par les extraits aqueux, la fréquence cumulée (induction + entretien) des réactions systémiques était de 0,6 % , non différente de celle observée chez les

Tableau V. – Fréquence des réactions locales et systémiques en fonction des allergènes utilisés en ITS

	Réactions locales (%)		Réactions systémiques (%)	
	phosphate calcium	aqueux	phosphate calcium	aqueux
Acariens *	0,6	0,4	0,07	0,44
Pollens graminées **	1,2	0,25	0,03	0,8
Pollens d'arbres	1,03	1,2	0,07	0,25
Pollens gram./arbres	1,2	1,1	0,3	0,5

* D.pter ou D.pter/D.far.

** Dactyle ou 5 graminées.

patients traités par phosphate de calcium (0,5 %). Dans les 2 groupes, les réactions systémiques survenaient surtout lors de la montée des doses.

Soixante-treize pour cent des réactions ont eu lieu pour des doses supérieures à 1 IR. Par ailleurs, dans les 2 groupes, la plupart des réactions systémiques surviennent chez les sujets désensibilisés par les extraits de pollens de graminées et d'arbres (tableau V). L'enquête a recensé 10 cas de choc anaphylactique (0,027 % du nombre total d'injections), dont aucun mortel. Dans 9 cas sur 10 c'était au cours d'une ITS par des extraits aqueux (0,02 %) dont 7 fois sur 10 à l'induction d'un rush pour des doses variant entre 10 IR et 30 IR. Dans 5/10 cas, il s'agissait de patients traités par un mélange aqueux acariens/graminées et dans 1 cas sur 10 par un extrait de pollen de 5 graminées adsorbé sur phosphate de calcium (0,005 %). L'analyse de la tolérance en fonction de l'âge n'a pas montré de différence significative entre les 2 groupes.

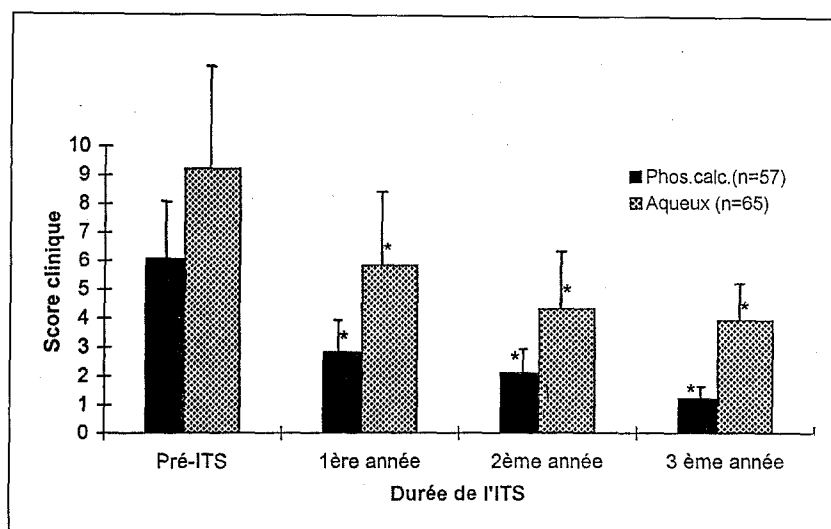


Fig. 3. - Évaluation du score clinique (score symptômes + score médicamenteux) dans la rhinite perannuelle, chez des patients traités par ITS pendant 3 ans.

* $p < 0,001$ (score pré-ITS vs score 1^{re} année, 2^e année, 3^e année).

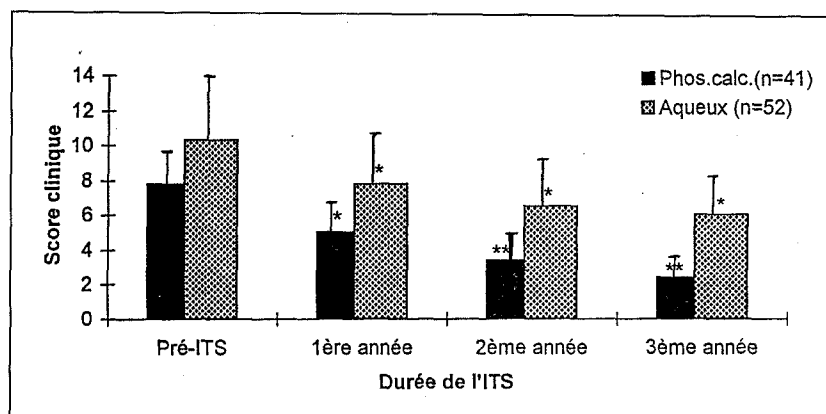


Fig. 4. - Évaluation du score clinique (score symptômes + score médicamenteux) dans l'asthme, chez des patients traités par ITS pendant 3 ans.

* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$.

Pour ce qui est de l'efficacité nous présentons uniquement les scores cliniques des patients ayant été désensibilisés pendant 3 ans considérant que c'était la durée optimale d'évaluation de l'efficacité d'une ITS. Chez les patients traités pour une rhinite perannuelle (fig. 3), il a été noté une diminution significative du score clinique (moyenne $\pm$ SEM), dans le groupe phosphate de calcium, après 1 an de traitement (pré-ITS $6 \pm 2,3$ vs $2,7 \pm 1,2$; $p < 0,001$), après 2 ans de traitement (pré-ITS $6 \pm 2,3$ vs $2 \pm 0,85$; $p < 0,001$) et après 3 ans de traitement (pré-ITS $6 \pm 2,3$ vs $1,2 \pm 0,6$; $p < 0,001$). Dans le groupe traité par extraits aqueux, nous avons retrouvé la même diminution significative

du score clinique après 1 an de traitement (pré-ITS $9,2 \pm 3,5$ vs $5,8 \pm 2,4$; $p < 0,001$), après 2 ans ($9,2 \pm 3,5$ vs $4,3 \pm 2,1$; $p < 0,001$) et après 3 ans ($9,2 \pm 3,5$ vs $3,9 \pm 1,6$; $p < 0,001$). Le score clinique en pré-ITS, était plus important dans le groupe aqueux que dans le groupe phosphate de calcium ($9,2 \pm 3,5$ vs $6 \pm 2,3$; $p < 0,05$). Chez les patients asthmatiques (fig. 4), une réduction significative du score clinique a été observée au cours des 3 années de traitement dans le groupe phosphate de calcium : 1^{re} année (pré-ITS $7,7 \pm 2,3$ vs $5 \pm 2,2$; $p < 0,01$) ; 2^e année ($7,7 \pm 2,3$ vs $3,4 \pm 1,5$; $p < 0,001$), et 3^e année ($7,7 \pm 2,3$ vs $2,4 \pm 1,05$; $p < 0,001$) ainsi que dans le groupe aqueux :

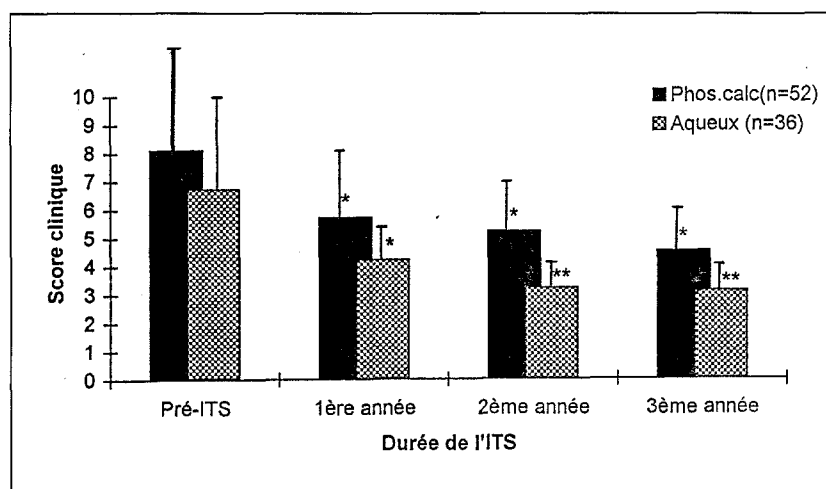


Fig. 4. – Score clinique (score symptômes + score médicamenteux) dans la rhinite pollinique, chez des patients traités par ITS pendant 3 ans.

* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ (score pré-ITS vs 1 an, vs 2 ans, vs 3 ans).

1^{re} année (pré-ITS $10,3 \pm 3,8$ vs $7,8 \pm 2,7$) ; 2^e année (pré-ITS $10,3$ vs $6,5 \pm 2,8$) ; 3^e année (pré-ITS $10,3$ vs $6 \pm 2,2$; $p < 0,01$). La comparaison inter-groupe, en pré-ITS, ne montrait pas de différence significative de score entre les 2 groupes. Chez les patients traités pour rhinite pollinique (fig. 5), le score clinique pré-ITS était plus élevé dans le groupe phosphate de calcium par rapport au groupe aqueux ($8,1 \pm 3,7$ vs $6,7 \pm 3,2$; non significatif). Le score clinique diminuait significativement dans le groupe phosphate de calcium après 1 an de traitement (pré-ITS $8,1 \pm 3,7$ vs $5,7 \pm 2,6$; $p < 0,01$) puis de façon moins marquée après 2 ans ($8,1 \pm 3,7$ vs $5,2 \pm 2,1$; $p < 0,01$) et 3 ans de traitement ($8,1 \pm 3,7$ vs $4,5 \pm 1,8$; $p < 0,01$). Dans le groupe aqueux la diminution du score clinique était plus significative après 2 ans ($6,7 \pm 3,3$ vs $3,2 \pm 1,6$; $p < 0,001$) et 3 ans de traitement ($6,7 \pm 3,3$ vs $3,1 \pm 1,2$; $p < 0,001$). Globalement, et selon la symptomatologie, la diminution des scores cliniques varie entre 40 et 70 p. cent de la valeur pré-ITS.

DISCUSSION

Cette enquête rétrospective nous a permis de comparer la tolérance, la compliance et l'efficacité de l'ITS par des extraits aqueux avec l'ITS par des extraits adsorbés sur phosphate de calcium sur une large population de patients. Il faut noter au préalable que le nombre d'études publiées comparant l'ITS par 2 formes galéniques d'extraits allergéniques [2, 13, 15, 16] est très en deçà du

nombre d'études comparant un allergène à un placebo. Pour ce qui est de la tolérance, les résultats de notre enquête indiquent que la fréquence des réactions locales dans l'ITS avec des extraits allergéniques adsorbés sur phosphate de calcium n'est pas différente de celle observée avec les extraits aqueux. La fréquence des réactions locales peut varier, toutes formes d'allergènes confondues, selon les études, de 4 p. cent à 20 p. cent en fonction de la manière dont sont exprimées les données (pourcentage du nombre de patients ou du nombre d'injections) [12, 14, 21, 24]. Dans une étude prospective sur 220 patients traités par des extraits allergéniques adsorbés sur phosphate de calcium, Botey *et al.* [1] ont relevé 16 p. cent de réactions locales avec les extraits d'acariens et 11 p. cent de réactions locales avec les extraits polliniques. La fréquence moindre de réactions locales rapportée dans notre étude est probablement due au fait que les réactions n'ont pas été signalées par le patient au médecin du fait de leur caractère bénin. A l'inverse, la fréquence des réactions systémiques observées dans le groupe de patients traités par des extraits adsorbés sur phosphate de calcium (0,5 %) est supérieure à celle de l'étude de Botey (0,3%) [1], mais est nettement inférieure à celle observée dans le groupe traité par extraits aqueux. Toutefois si l'on considère que la majorité des réactions systémiques dans ce dernier groupe est survenue en cours de rush, la fréquence des réactions systémiques chez les patients en ITS classique n'est pas significativement différente du groupe phosphate de calcium. Nos chiffres sont comparables à ceux publiés dans la littérature qui s'échelonnent entre 0,1 p. cent et

5 p. cent [8, 12, 20, 21, 24]. Par ailleurs la comparaison entre extraits adsorbés et extraits aqueux est en faveur des extraits adsorbés, en particulier sur hydroxyde d'alumine [2, 15, 16]. Ces variations de fréquence tiennent essentiellement aux types de protocole d'ITS, aux allergènes utilisés, ainsi qu'au profil clinique des sujets traités. La forte proportion de réactions systémiques observée dans notre étude au cours des rush confirme les données publiées par d'autres auteurs établissant des fréquences variant entre 1,8 p. cent et 4,16 p. cent [3, 5, 8, 12].

S'agissant des causes d'arrêts de l'ITS, notre enquête montre que l'amélioration clinique, l'efficacité du traitement et les contraintes du traitement sont les 3 causes les plus fréquemment citées. Alors que nous n'avons pas trouvé d'incidence de l'âge, du sexe ou du profil clinique du patient dans les causes d'arrêt, nous avons observé une meilleure observance dans le groupe traité par les extraits aqueux par rapport aux patients traités par allergènes adsorbés sur phosphate de calcium. Cela pourrait être dû en partie au fait que dans le premier groupe un nombre important de patients étaient suivis en consultation hospitalière après rush-immunothérapie, en raison des doses élevées d'allergènes utilisées et des risques potentiels qu'elles représentaient. L'importance des modalités d'administration du traitement a été mise en évidence dans une étude de Tinkelman *et al.* [22] montrant que la non-compliance à l'ITS était significativement moins élevée chez les patients traités dans une structure spécialement dédiée à l'ITS (hôpital, clinique) (10,7 %) comparée au 35 p. cent de non-compliance chez les patients traités par des correspondants. Dans une étude sur 217 patients réalisée par Cohn *et al.* [4], 23 p. cent des patients avaient arrêté leur ITS en raison des contraintes du traitement (injections chez le médecin, surveillance post-injection, etc.) alors que seulement 8 p. cent des patients avaient arrêté en raison d'une amélioration de leur état. Lower *et al.* [11] dans une étude rétrospective sur 315 patients ont relevés les motifs suivants dans l'ordre décroissant: contraintes du traitement,

inefficacité, amélioration clinique, changement de médecin.

Alors que les études rétrospectives peuvent avoir un intérêt dans l'évaluation de la tolérance et la compliance à l'ITS, en particulier du fait des larges échantillons de patients qu'elles permettent d'analyser, elles sont d'un apport limité dans l'évaluation de l'efficacité de l'ITS en raison de l'appréciation subjective des investigateurs [15, 19]. Dans une étude comparant les scores cliniques et médicamenteux portés sur un cahier journalier avec des données rétrospectives recueillies à la fin de l'essai, Mosbech [15] a montré que les scores cliniques et médicamenteux étaient évalués de manière plus favorable dans l'analyse rétrospective que dans les cahiers journaliers. Cependant les variations intraindividuelles étaient considérables, puisque plusieurs patients notaient des scores journaliers favorables avec des scores rétrospectifs défavorables et vice et versa. Dans notre étude, et tout en tenant compte du biais rétrospectif, les résultats montrent que les patients traités par les extraits adsorbés sur phosphate de calcium ou par des extraits aqueux présentent une amélioration significative de leurs scores cliniques au cours des 3 années de traitement. Dans les deux groupes les améliorations sont significatives dès la 1^{re} année. Nous observons ici une donnée maintes fois démontrée dans les études contrôlées, surtout en ce qui concerne l'ITS aux acariens dans l'allergie perannuelle, qui implique une prise en charge plus étroite que dans le cas de la rhinite saisonnière. Toutefois la confirmation des données de l'enquête sur l'efficacité de l'ITS par des extraits adsorbés sur phosphate de calcium ne pourra venir que d'études prospectives contrôlées actuellement en cours.

En conclusion, on peut donc estimer que l'ITS par des extraits allergéniques adsorbés sur phosphate de calcium est bien tolérée localement et entraîne moins de réactions systémiques que l'ITS par des extraits aqueux. De plus l'efficacité de l'ITS par des extraits adsorbés sur phosphate de calcium est similaire à celle de l'ITS par les extraits aqueux.

RÉFÉRENCES

1. Botey J., Cadahia A., Cobo R. *et al.* – Tolerancia de la inmunoterapia específica con extractos alergenicos adsorbidos sobre fosfato de calcio. *Rev. Esp. Alergología. Immunol. Clin.*, 1997, 12, 45-50.
2. Bousquet J., Guérin B., Dotte A. *et al.* – Comparison between rush immunotherapy with a standardized allergen and an alun adjuvanted pyridin extract material in grass pollen allergy. *Clin. Allergy*, 1985, 15, 179-193.
3. Bousquet J., Hejjaoui A., Dhivert H. *et al.* – Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. Systemic reactions during the rush protocol in patients suffering from asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 83, 797-802.
4. Cohn J.R., Pizzi A. – Determinants of patient compliance with allergen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 3, 734-737.
5. Dolz I., Martinez-Cocera C., Bartolome J. *et al.* – Placebo-controlled study of immunotherapy with grass pollen extract Alutard SQ during a 3 year period with initial rush immunotherapy. *Allergy*, 1996, 489-500.
6. Donat T., Thibaudon M., Peltre G. *et al.* – Désensibilisation par des extraits de pollens adsorbés sur phosphate de calcium pendant quatre années consécutives: étude des sérums par immunoeempreintes, RAST et PRIST. *Allergie et Immunologie*, 1986, 18, 24-31.

7. Haugaard L., Dahl R., Jacobsen L. – A controlled dose-response study of immunotherapy with standardized, partially purified extract of house dust mite: clinical efficacy and side effects. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 91, 709-722.
8. Hejjaoui A., Ferrando R., Dhivert H. *et al.* – Systemic reactions occurring during immunotherapy with standardized pollen extracts. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 89, 925-933.
9. Lecadet A., Ickovic M.R., Thibaudon M. – Désensibilisation spécifique à l'aide d'extraits allergéniques adsorbés sur phosphate de calcium. Étude clinique et biologique à propos de 107 cas. *Allergie et Immunologie*, 1988, 20, 153-160.
10. Lofkvist T., Agrell B., Dreborg S., *et al.* – Effects of immunotherapy with a purified standardized allergen preparation of *Dermatophagoides farinae* in adults with perennial allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*, 1994, 49, 100-107.
11. Lower T., Henry J., Mandyk L. *et al.* – Compliance with allergen immunotherapy. *Ann. Allergy*, 1993, 70, 480-482.
12. Luigi A., Senna G., Mezzelani P. *et al.* – Safety of specific immunotherapy: A retrospective study. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*, 1994, 4, 250-254.
13. McHugh S.M., Lavelle B., Kemeny D.M. *et al.* – A placebo-controlled trial of immunotherapy with two extracts of *Dermatophagoides pteronyssinus* in allergic rhinitis, comparing clinical outcome with changes in antigen-specific IgE, IgG, and IgG subclasses. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 86, 521-532.
14. Malling H.J., Weeke B. – EAACI Immunotherapy Position Paper. *Allergy*, 1993, 48, 9-35.
15. Mosbech H., Dreborg S., Frolund L. *et al.* – Hyposensitization in asthmatics with mPEG modified and unmodified house dust mite extract. I. Clinical effect evaluated by diary cards and a retrospective assessment. *Allergy*, 1989, 44, 487-498.
16. Norman P.S., Lichtenstein L.M. – Comparison of alun-precipitated and unprecipitated aqueous ragweed pollen extracts in the treatment of hay-fever. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1978, 61, 384-389.
17. Ortolani C., Pastorello E., Moss R.B., *et al.* – Grass pollen immunotherapy: a single year double-blind, placebo-controlled study in patients with grass pollen-induced asthma and rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 73, 283-90.
18. Pastorello E.A., Pravettoni V., Incorvaia C. *et al.* – Clinical and immunological effects of immunotherapy with alun-adsorbed grass allergoid in grass-pollen-induced hay fever. *Allergy*, 1992, 47, 281-290.
19. Relyveld E.H., Ickovic M.R., Henocq E., Garcelon M. – Calcium phosphate adjuvanted allergens. *Ann. Allergy*, 1985, 54, 521-529.
20. Rieckenberg M.R., Khan R.H., Day J.H. – Physician reported patient response to immunotherapy: a retrospective study of factors affecting the response. *Ann. Allergy*, 1990, 64, 364-367.
21. Stewart G.E., Lockett R.F. – Systemic reactions from allergen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 90, 567-578.
22. Tabar A.I., Garcia B.E., Rodriguez A. *et al.* – A prospective safety-monitoring study of immunotherapy with biologically standardized extracts. *Allergy*, 1993, 48, 450-453.
23. Tinkelman D., Smith F., Cole W.Q. *et al.* – Compliance with an allergen immunotherapy regime. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 1995, 74, 241-246.
24. Varney V.A., Gaga M., Frew A.J. *et al.* – Usefulness of immunotherapy in patients with hay fever uncontrolled by anti-allergic drugs. *BMJ*, 1991, 302, 265-269.
25. Vervloet D., Khairallah Z., Arnaud A. *et al.* – A prospective national study of the safety of immunotherapy. *Clin. Allergy*, 1980, 10, 59-64.
26. Walker S.M., Varney V.A., Gaga M. *et al.* – Grass pollen immunotherapy: efficacy and safety during a 4-year follow-up study. *Allergy*, 1995, 50, 405-413.

