

A PROPOS DE LA RÉTICENCE À L'IMMUNOTHÉRAPIE SPÉCIFIQUE CHEZ LES PERSONNES ALLERGIQUES :

les nouvelles données de la littérature

B. DEZFOULIAN (1), M. CAUCANAS (2), O. WAUTERS (2), L. RATY (2), V. FAILLA (2), A.F. NIKKELS (3)

RÉSUMÉ : L'augmentation du nombre de sujets allergiques et l'altération de la qualité de vie de ces patients préoccupent la santé publique. Les traitements symptomatiques ne parviennent pas toujours à améliorer les plaintes des patients. Une mise au point allergologique tentera, d'une part, d'établir l'intervention des mécanismes IgE dépendants dans la maladie allergique et d'autre part, de prouver la responsabilité de l'allergène détecté dans la genèse de celle-ci. L'efficacité de l'immunothérapie spécifique utilisant des allergènes est démontrée aussi bien par voie sous-cutanée que sublinguale dans la rhinite, la conjonctivite, l'asthme et les réactions IgE dépendantes aux venins d'hyménoptères. Le manque de formation en allergologie est une raison importante de la réticence des médecins (généralistes et spécialistes) à la prescription d'une immunothérapie spécifique (ITS). En plus, la durée du traitement et son prix élevé en Belgique (les produits ne sont remboursés par la Sécurité Sociale que dans le cas de l'ITS aux venins d'hyménoptères) constituent un sérieux frein à l'adhésion des patients au traitement.

MOTS-CLÉS : Immunothérapie spécifique - Voie sous-cutanée - Voie sublinguale

ABOUT THE RETICENCE TO SPECIFIC IMMUNOTHERAPY
IN ALLERGIC SUBJECTS

SUMMARY : The increasing number of allergic subjects and the alteration of their quality of life are major concerns of public health. Symptomatic treatments of allergic diseases are not always able to improve the patient's complaints. Allergic exploration aims to identify IgE-dependant mechanisms and subsequently to prove the responsibility of the detected allergen in the allergic disease. The efficacy of the specific immunotherapy (SIT) using allergens in either subcutaneous or sublingual forms has been proven in rhinitis, conjunctivitis, asthma and IgE-induced reactions to hymenoptera venom. The lack of training in allergology is an important reticence of general practitioners and specialists to prescribe SIT. Furthermore, the duration of the treatment and its important cost in Belgium (where, only venom SIT is reimbursed by the Social Security) interfere significantly with the compliance of the patients.

KEYWORDS : Specific immunotherapy - Subcutaneous form - Sublingual form

INTRODUCTION

Les maladies allergiques sont en nette augmentation. A elle seule, la rhinite allergique touche 15 à 20% des sujets dans la population générale. Elles apparaissent de plus en plus jeune et ont un impact négatif sur la qualité de vie. Les symptômes nasaux (obstruction nasale, éternuements fréquents, rhinorrhée), oculaires (larmolements et prurit oculaire) et pulmonaires (difficultés respiratoires) qui échappent aux traitements retentissent sur la vie sociale et professionnelle. En outre, la mauvaise qualité de leur sommeil, les problèmes de concentration et les effets sédatifs de certains antihistaminiques diminuent davantage leur aptitude au travail. Ainsi, la diminution de productivité et des journées d'absence au travail pèsent sensiblement sur l'économie. Les étudiants souffrant d'une rhinite allergique présentent des altérations de performance (1). L'incompréhension de leur entourage et même parfois celle des médecins s'ajoutent aux contraintes engendrées par la maladie allergique.

La pathologie chronique sévère des voies aériennes supérieures ou SCUAD (Severe Chronic Upper Airway Disease) a fait l'objet d'une récente mise au point du réseau GA²LEN (2). Elle concerne l'ensemble des pathologies inflammatoires intermittentes et persistantes des voies aériennes supérieures. Elle exclut les phénomènes secondaires aux infections et aux anomalies anatomiques comme la rhinite non allergique, la rhino-sinusite chronique, avec ou sans polyposose nasale, et la rhinite professionnelle. La rhinite allergique modérée à sévère tout comme l'asthme, non suffisamment contrôlés malgré un traitement pharmacologique adéquat (efficace, sûr et acceptable) (3) et conforme aux recommandations de l'ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) (4) font partie de SCUAD. Ces patients nécessitent une prise en charge allergologique efficace. Ils doivent bénéficier d'un traitement plus personnalisé comme, par exemple, une immunothérapie spécifique (ITS).

L'efficacité de l'ITS et les réticences à l'ITS seront discutées.

IMMUNOTHÉRAPIE SPÉCIFIQUE (ITS)

L'ITS consiste en l'administration d'une quantité progressivement croissante d'un extrait allergénique à un sujet allergique afin d'obtenir une réduction des symptômes lors d'une expo-

(1) Chef de Clinique, Maître de Conférence, (2) Assistent clinique, (3) Chargé de cours, Chef de service, Service de Dermatologie, CHU de Liège.

sition naturelle au même allergène. Les premières ITS datent déjà d'une centaine d'années (5). Non contrôlés et observationnels au départ, plusieurs essais randomisés contrôlés contre placebo sont disponibles actuellement dans la littérature, en particulier pour la forme sublinguale (4, 6-8). L'ITS est très efficace dans les maladies allergiques médiées par les IgE telles que la rhinite, la conjonctivite, l'asthme et les réactions IgE dépendantes induites par les venins d'hyménoptères. L'efficacité clinique, la rémission de la pathologie après l'arrêt du traitement, la prévention de nouvelles sensibilisations et/ou la progression de la rhinite vers l'asthme sont démontrées (9-11). Par contre, son efficacité dans l'eczéma atopique, l'allergie alimentaire ou l'allergie au latex reste à prouver.

Le mécanisme d'action de l'ITS est complexe. Les études récentes sont concentrées sur les réponses des lymphocytes T selon deux schémas distincts qui pourraient survenir de manière séquentielle. Un événement qui apparaît dans les 7 jours après de hautes doses d'allergènes (12) ou 2 à 4 semaines après de basses doses d'allergènes (13,14), consiste en la génération des lymphocytes T régulateurs sécrétant de l'IL-10 et du TGF- β (14) associée à la suppression de la réponse cutanée tardive induite par l'allergène (12, 13). Ce phénomène est suivi par l'élévation des taux d'IgG4 et d'IgA spécifiques de l'allergène 6 à 12 semaines après le début du traitement. En parallèle, les réponses cutanées précoces induites par l'allergène sont supprimées de manière plus lente (13, 14). La modification de la réponse à prédominance TH2 en faveur d'une réponse à prédominance TH1, par l'ITS, est plus tardive (15).

Les indications de l'ITS sont rappelées dans le tableau I (16) et ses contre-indications dans le tableau II (17).

Une ITS ne peut pas débuter pendant la grossesse. Néanmoins, une ITS en cours pourrait être poursuivie après l'analyse du rapport risque/bénéfice pour la mère.

Le tableau III reprend les effets secondaires de l'ITS (17-21). Les facteurs de risque de réactions graves sont (17, 22, 23) :

1. L'asthme grave et/ou instable;
2. L'augmentation cliniquement inadaptée des doses surtout pour la forme injectable;
3. L'hypersensibilité du patient à l'allergène utilisé pour l'ITS;
4. Les sujets ayant présenté des réactions systémiques antérieures.

TABLEAU I. LES INDICATIONS DE L'ITS (16)

1. La présence d'une maladie allergique médiée par les IgE et documentée par les tests cutanés (prick tests) et le dosage des IgE spécifiques sériques.
2. La concordance de la sensibilisation et des symptômes cliniques induits par l'allergène.
3. La mono-sensibilisation constitue une meilleure indication pour l'ITS, bien que la poly-sensibilisation ne soit pas une contre-indication.
4. La sévérité et la durée de la symptomatologie. L'asthme sévère et/ou instable constitue une contre-indication à une ITS.
5. La disponibilité et la bonne qualité des allergènes standardisés.
6. L'ITS doit être prescrite par des médecins ayant l'expertise dans le domaine de l'allergologie.
7. La forme injectable doit être administrée par un médecin capable de traiter des réactions systémiques éventuelles, comme un choc anaphylactique, dans les cas extrêmes.
8. Le patient doit être averti des effets secondaires et de la conduite à tenir, à domicile, devant ces derniers dans le cas d'une ITS par voie sublinguale.

TABLEAU II. LES CONTRE-INDICATIONS DE L'ITS (17)

1. Le manque de motivation du patient.
2. Les maladies inflammatoires évolutives soit infectieuses comme la tuberculose, le VIH, soit auto-immunes ou assimilées comme la polyarthrite rhumatoïde et le lupus systémique.
3. Les néoplasies.
4. L'asthme instable ou grave malgré un traitement bien mené.
5. L'insuffisance rénale chronique et sévère.
6. La corticothérapie à hautes doses et au long cours.
7. Les patients traités, en continu, par des β -bloquants et/ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou des sartans.
8. L'éthylisme.
9. Les troubles psychiatriques.
10. Cas particulier : la grossesse.

TABLEAU III. LES EFFETS INDÉSIRABLES DE L'ITS (17-21)

1. réactions locales :
 - a. réactions banales qui diminuent avec le temps :
 - i. Pour la forme injectable :
 1. Œdème, érythème et prurit, de moins de 5 cm de diamètre, au point d'injection.
 2. Lésions nodulaires sous cutanées au point d'injection qui constituent une réaction granulomateuse contre corps étranger dans le cas des extraits injectables contenant de l'hydroxyde d'aluminium.
 3. Réaction d'Arthus.
 - ii. Pour la forme sublinguale : Réaction de la muqueuse buccale surtout au début du traitement.
2. réactions généralisées :
 - a. Les réactions syndromiques qui sont responsables du réveil ou d'exacerbation de l'affection allergique traitée par l'ITS.
 - b. Les réactions systémiques avec ou sans réactions locales qui sont potentiellement graves comme un asthme aigu grave, une urticaire, un œdème, une maladie sérique authentique, des vomissements et des douleurs abdominales, un œdème de Quincke, un choc anaphylactique ou un décès.

5. Les traitements concomitants par des β -bloquants et/ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou des sartans.

6. Les facteurs techniques surtout pour la forme injectable, comme, l'erreur de flacon et/ou de dose, les injections irrégulières, l'absence d'adaptation de la dose d'ITS aux pollens pendant la saison pollinique.

Les réactions systémiques se situent entre 0,05 à 3,2% des injections (19). Les cas de décès induits par l'ITS sous-cutanée ont été estimés à 1 cas pour 2 à 2,5 millions d'injections (24, 25).

Le traitement symptomatique ainsi que l'éviction des allergènes doivent être poursuivis tant que l'efficacité clinique de l'ITS n'est pas perceptible par le patient et le médecin allergologue lors des visites de contrôle régulières de minimum une fois par an (17).

L'ADHÉSION À L'ITS

Une adhésion thérapeutique adéquate est indispensable au succès de l'ITS. Le traitement dure 3 à 5 ans quelle que soit la voie d'administration. L'efficacité clinique perçue par le patient est le principal facteur d'adhésion au traitement, suivi par les possibilités de remboursement, l'absence d'effets secondaires et, dans une moindre mesure, l'éducation des patients et la facilité d'administration (26).

La nécessité des injections régulières, dans la forme sous-cutanée, est mal perçue par les patients. L'arrivée de la forme sublinguale a résolu ces inconvénients. Car, les doses sont administrées par le patient lui-même et à domicile. Cependant, la régularité de la poursuite du traitement doit être vérifiée. Les effets secondaires de cette forme d'ITS sont généralement limités et locaux. Il s'agit d'un prurit ou d'un œdème de la muqueuse buccale et parfois des troubles digestifs. Les effets secondaires systémiques (asthme, angioœdème et urticaire) sont sporadiques (21). Seul six cas d'anaphylaxie ont été rapportés (27).

L'administration sublinguale d'ITS a montré son efficacité et une sécurité tant chez l'adulte (28) que chez les enfants (29). Cependant, plusieurs éléments restent à préciser par des études cliniques :

1. La dose optimale et la fréquence de l'administration de l'allergène;
2. L'efficacité du traitement chez le patient qui ne répond pas aux traitements pharmacologiques classiques;
3. La supériorité des gouttes par rapport aux comprimés;
4. La durée du traitement;

5. L'efficacité à long terme;

6. La capacité préventive de l'ITS par voie sublinguale;

7. D'autres indications d'ITS en dehors des allergies respiratoires;

8. L'ITS par voie sublinguale chez les enfants préscolaires.

LA RÉTICENCE DES MÉDECINS À LA PRESCRIPTION DE L'ITS

L'inertie clinique est influencée par plusieurs facteurs :

1. L'absence de formation spécifique en allergologie durant le cursus médical actuel;
2. La difficulté de réaliser une prise en charge allergologique adéquate pour poser les bonnes indications pour l'ITS;
3. Les réserves émises par les autorités britanniques suite aux accidents graves y compris des décès induits par l'ITS par voie sous-cutanée (30);
4. Le nombre limité d'études sur l'efficacité et la sécurité d'emploi des produits utilisés pour l'ITS, jusqu'à il y a peu;
5. Le traitement ITS n'est pas remboursé en Belgique par la Sécurité Sociale. Ceci constitue un frein important à la prescription.

CONCLUSION

Sur le plan thérapeutique, l'immunothérapie spécifique pourrait être associée au traitement symptomatique chez certains patients. Une sélection rigoureuse des patients basée sur un bilan allergologique bien mené est indispensable à la réussite de ce type de traitement. La démonstration de la relation entre la sensibilisation retrouvée et la clinique fait partie intégrante de la sélection après le bilan allergologique.

La démonstration de l'efficacité et de la sécurité est indispensable pour encourager la prescription d'une ITS et pour assurer une bonne observance thérapeutique des patients. Les modalités d'administration doivent être simples et pratiques. L'observance thérapeutique est inversement proportionnelle à la durée et au coût du traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, Cullinan P, Harris J, Sheikh A.— Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, **120**, 381-387.

2. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, et al.— on behalf of the extended Global Allergy and Asthma European Network, World Allergy Organization and Allergic Rhinitis and its impact on Asthma Study Group. - Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J Allergy Clin Immunol*, 2009, **124**, 428-433.
3. White P, Smith H, Baker N, Davis W, Frew A.— Symptom control in patients with hay fever in UK general practice: how well are we doing and is there a need for allergen immunotherapy? *Clin Exp Allergy*, 1998, **28**, 266-270.
4. Bousquet J, Khaltayev N, CRUZ A A, et al.— Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update. *Allergy*, 2008, **63**, 8-160.
5. Noon L.— Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*, 1911, **177**, 1572-1573.
6. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, eds.— World Health Organization Position Paper. Allergen immunotherapy therapeutical vaccines for allergic diseases. *Allergy*, 1998, **53**, 1-42.
7. Cox L, Linneman D, Nolte H, Weldon D, et al.— Sublingual immunotherapy : a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, **117**, 1021-1035.
8. Cox L, Li J, Nelson H, et al.— Allergen immunotherapy : a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, **120**, S25-S85.
9. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM.— Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, **4**, CD001186.
10. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, et al.— Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, **1**, CD001936.
11. Passalacqua G, Durham SR.— Global Allergy and Asthma European Network, Allergic rhinitis and its impact on asthma update : allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, **119**, 881-891.
12. Meiler F, Zumkehr J, Klunker S, et al.— In vivo switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure. *J Exp Med*, 2008, **205**, 2887-2898.
13. Francis JN, James LK, Paraskevopoulos G, et al.— Grass pollen immunotherapy : IL-10 induction and suppression of late responses precedes IgG4 inhibitory antibody activity. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, **121**, 1120-1125.
14. Jutel M, Akdis M, Budak F, et al.— IL-10 and TGF-cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol*, 2003, **33**, 1205-1214.
15. Hamid QA, Schotman E, Jacobson MR, et al.— Increases in IL-12 messenger RNA + cells accompany inhibition of allergen-induced late skin response after successful grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 1997, **99**, 254-260.
16. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, et al.— Allergen immunotherapy : therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1998, **81**, 401-405.
17. Forzy ML.— Désensibilisation, hyposensibilisation, immunothérapie spécifique. *Allergie et Immunologie*, 1996, **28**, 7-18.
18. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, et al.— Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy*, 2006, **61**, S1-S20.
19. Stewart GE 2nd, Lockey RF.— Systemic reactions from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 1992, **90**, 567-578.
20. Blazowski L.— Anaphylactic shock because of sublingual immunotherapy overdose during third year maintenance dose. *Allergy*, 2008, **63**, 374.
21. Passalacqua G, Guerra L, Fumagalli F, Canonica GW.— Safety profile of sublingual immunotherapy. *Trat Respir Med*, 2006, **5**, 225-234.
22. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI.— Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, **117**, 169-175.
23. Simons FER, Anthony JF, Ignacio JA, et al.— Risk assessment in anaphylaxis : current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, **120**, S2-S24.
24. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA.— Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol*, 1993, **92**, 6-15.
25. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM.— Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing : 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, **113**, 1129-1136.
26. Passalacqua G, Frati F, Puccinelli P, et al.— Adherence to sublingual immunotherapy : the allergists' viewpoint. *Allergy*, 2009, **64**, 1796-1797.
27. Bousquet P, Cox L, Durham, et al.— Sub-Lingual immunotherapy : world allergy organization position paper. *Allergy*, 2009, **64**, 4-6.
28. Passalacqua G, Guerra L, Compalati E, Canonica GW.— The safety of allergen specific sublingual immunotherapy. *Curr Drug Saf*, 2007, **2**, 117-123.
29. Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, et al.— Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, **123**, 167-173.
30. Committee on the safety of medicines. CSM update. Desensitizing vaccines. *Br Med J*, 1986, **293**, 948.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. B. Dezfoulian, Service de Dermatologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.