

JPIAI 2002

L'immunothérapie modifie l'histoire naturelle des maladies allergiques et prévient l'apparition de nouvelles sensibilisations

Immunotherapy modifies the natural history of allergic diseases and prevents the onset of new sensitization

J. Bousquet *, P. Demoly

Service de maladies respiratoires, hôpital Arnaud de Villeneuve, 34295 Montpellier cedex, France

Résumé

Des études anciennes mais aussi récentes, rétrospectives mais aussi prospectives montrent que l'immunothérapie spécifique, chez l'enfant jeune, mono- ou paucisensibilisé est capable de prévenir la survenue de nouvelles sensibilisations. L'immunothérapie spécifique aux pollens chez les enfants atteints de rhinite allergique semble également capable de prévenir la survenue d'asthme. Contrairement aux moyens pharmacothérapeutiques, l'immunothérapie spécifique semble être le seul traitement capable de modifier l'histoire naturelle de l'allergie. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Past as well as recent studies, both retrospective and prospective, have shown that specific immunotherapy may prevent the onset of newly acquired sensitization in young children who have a limited number of specific sensitizations. Moreover, pollen immunotherapy may prevent the development of asthma in children with allergic rhinitis. Thus, in contrast to pharmacotherapy, specific immunotherapy appears to be the only treatment capable of changing the natural course of allergic diseases. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. All rights reserved.

Mots clés: Allergie; Enfants; Immunothérapie spécifique; Prévention

Keywords: Allergy; Children; Specific immunotherapy; Prevention

La pharmacothérapie des maladies allergiques est extrêmement efficace et généralement bien tolérée. Elle ne représente cependant qu'un traitement symptomatique alors que l'immunothérapie spécifique est le seul traitement qui puisse modifier l'histoire naturelle de la maladie [1-3]. L'immunothérapie spécifique par voie sous-cutanée garde son efficacité longtemps après qu'elle ait été arrêtée [4-8]. Cependant Naclerio et al. ont montré qu'un an après l'arrêt de l'immunothérapie spécifique effectuée par voie sous-

cutanée chez des patients ayant une rhinite allergique à l'ambrosie (*ragweed*), les tests de provocation nasal spécifiques s'accompagnaient d'une libération de médiateurs de l'allergie en quantité supérieure à celle observée pendant l'immunothérapie. Cette immunothérapie avait été cliniquement efficace. L'immunothérapie spécifique locale n'a pas encore démontré son efficacité à long terme [9].

Les indications classiques de l'immunothérapie sont le traitement des maladies allergiques, mais certaines données sont également en faveur de son efficacité préventive. La sensibilisation allergique débute généralement tôt dans la vie et les symptômes apparaissent souvent avant l'âge de 10 ans. L'efficacité de l'immunothérapie spécifique est

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : bousquet@montp.inserm.fr (J. Bousquet).

moindre dans l'asthme quand les voies aériennes sont le siège de phénomènes inflammatoires et de remodelage. De plus, pour avoir une efficacité préventive, l'immunothérapie doit être débutée dès que le diagnostic d'allergie est porté [10].

Chez les patients qui n'ont qu'une rhinoconjonctivite allergique, l'immunothérapie spécifique peut empêcher le développement de l'asthme. L'ancienne étude de Johnstone et Dutton [11], conduite avec différents allergènes, avait montré que 28 % seulement des enfants recevant une immunothérapie spécifique développaient de l'asthme contre 78 % des enfants du groupe placebo. L'étude Preventive Allergy Treatment (PAT) a eu pour but de répondre à la question : est-ce que l'immunothérapie spécifique bloque le développement de l'asthme ? Cette étude a été débutée chez des enfants âgés de 7 à 13 ans [12]. Il s'agit d'une étude multicentrique conduite en Autriche, au Danemark, en Finlande, en Allemagne et en Suède chez 205 enfants âgés de 6 à 14 ans. Après trois ans d'immunothérapie spécifique, l'étude montre que le nombre d'enfants qui deviennent asthmatiques est statistiquement inférieur à celui du groupe placebo. Avant traitement, 20 % des enfants avaient un asthme symptomatique durant les saisons polliniques. Chez les enfants initialement non asthmatiques, ceux qui avaient reçu le traitement actif avaient significativement moins de symptômes cliniques d'asthme au bout de 3 ans (odds ratio : 2,52; $p < 0,05$). Dans le groupe actif, la réactivité bronchique à la métacholine a significativement diminué ($p < 0,05$).

De nombreuses études longitudinales montrent que la sensibilisation allergique s'accroît avec l'âge depuis l'enfance jusqu'à l'âge adulte. Une étude a montré que les enfants monosensibilisés étaient enclins à devenir polysensibilisés ; la sensibilisation aux acariens et à un moindre degré aux pollens, semble jouer un rôle déclenchant dans le développement de la polysensibilisation : en effet, une grande proportion d'enfants initialement monosensibilisés aux acariens ou aux pollens sont devenus polysensibilisés [13].

Une première étude a été conduite pour déterminer si l'immunothérapie spécifique avec des extraits allergéniques standardisés pouvait prévenir le développement de nouvelles sensibilisations sur une durée de 3 ans [14]. Vingt-deux enfants âgés de 2 à 6 ans, monosensibilisés aux acariens et bénéficiant d'une immunothérapie avec des extraits allergéniques standardisés ont été comparés à 22 autres enfants d'âge comparables eux aussi monosensibilisés aux acariens. Le bilan initial comprenait une histoire clinique complète, des tests cutanés avec un panel d'allergènes standardisés et des dosages d'IgE spécifiques en fonction des résultats des tests cutanés. Les enfants étaient suivis annuellement pendant 3 ans. Le développement de nouvelles sensibilisations a été comparé dans les 2 groupes.

Dix des 22 enfants monosensibilisés et traités n'ont pas eu de nouvelles sensibilisations contre 0 des 22 enfants du groupe témoin ($p = 0,01$, par le test du χ^2). Cette étude suggère que l'immunothérapie spécifique chez les enfants monosensibilisés aux acariens, modifie l'histoire naturelle de l'allergie en prévenant le développement de nouvelles sensibilisations.

Une deuxième étude a été menée afin de mieux étudier l'influence de l'immunothérapie spécifique sur le développement de nouvelles sensibilisations chez les sujets monosensibilisés [15]. Cent-trente-quatre enfants âgés de 5 à 8 ans qui avaient un asthme intermittent avec ou sans rhinite, monosensibilisés aux acariens (tests et IgE spécifiques sériques) ont été inclus. L'immunothérapie spécifique a été proposée à tous les parents mais n'a été acceptée que par 75 d'entre eux (groupe SIT). Soixante-trois enfants restant ont été traités uniquement avec des médicaments et ont été considérés comme le groupe témoin. L'immunothérapie par mélange d'acariens a été injectée au groupe SIT pendant les 3 premières années et tous les patients ont été suivis pendant 6 ans. Durant ces 6 ans, chaque année, tous les patients bénéficiaient de prick tests et de dosage d'IgE sériques spécifiques. Les 2 groupes étaient comparables en ce qui concerne leur âge, leur sexe et les caractéristiques de leur maladie. Cent-vingt-trois enfants ont été suivis jusqu'à la fin de l'étude. À ce moment, 52 sur 69 enfants du groupe SIT (75,4 %) n'avaient pas d'autre sensibilisation contre 18 sur 54 (33,3 %) des enfants du groupe témoin ($p < 0,0002$).

Les pollens de pariétaires et d'oliviers étaient les allergènes les plus fréquemment responsables des nouvelles sensibilisations. Cette étude suggère donc que l'immunothérapie spécifique semble capable de prévenir la survenue de nouvelles sensibilisations chez des enfants qui ont des symptômes respiratoires et qui sont monosensibilisés aux acariens.

Une étude rétrospective a été conduite pour comparer la survenue de nouvelles sensibilisations chez les sujets monosensibilisés bénéficiant de l'immunothérapie spécifique et chez les patients monosensibilisés ne recevant que des médicaments anti-allergiques [16]. Huit mille trois cent quatre-vingt-seize patients monosensibilisés avec symptômes respiratoires ont été retenus dans cette étude ouverte et rétrospective. Le groupe A incluait 7182 patients bénéficiant de l'immunothérapie spécifique (avec si besoin des médicaments anti-allergiques) pendant 4 ans et qui recevaient ensuite un traitement médicamenteux pendant 3 ans. Dans le groupe B, les 1214 patients n'ont reçu que des médicaments pendant au moins 7 ans. Tous les patients ont eu des prick tests avec un panel standard d'allergènes et des dosages d'IgE totales et spécifiques avant, après 4 ans de traitement et encore 3 ans après. Les groupes étaient comparables. Il y avait 23,75 % de sujets polysensibilisés dans le groupe A et 68,03 % dans le groupe B au bout de 4 ans ($p < 0,0001$) et

26,95 % et 76,77 % respectivement dans les groupes A et B au bout de 7 ans ($p < 0,0001$). Les asthmatiques avaient plus tendance à se polysensibiliser que les sujets atteints seulement de rhinite (32,14 % au lieu de 27,29 % après 4 ans, 36,5 % au lieu de 31,33 % après 7 ans ; $p < 0,0001$). Les taux d'IgE spécifiques ont diminué de 24,11 % dans le groupe A et ont augmenté de 23,87 % dans le groupe B ($p < 0,0001$). Le taux d'IgE totales a diminué de 17,53 % dans le groupe A et a augmenté de 13,71 % dans le groupe B ($p > 0,0001$).

Dans une quatrième étude, l'immunothérapie spécifique aux pollens de graminées pré-saisonnière a été prescrite pendant 3 ans chez des enfants. Les patients ont été examinés 6 ans après l'arrêt du traitement [17]. Treize patients qui avaient eu une immunothérapie et 10 patients du groupe témoin ont été suivis prospectivement. Pendant la période d'observation, les scores globaux de pollinose ($p < 0,004$) et les scores séparés oculaires ($p < 0,02$), nasaux ($p < 0,04$) et thoraciques ($p < 0,01$) ainsi que les scores symptômes et médication combinés ($p < 0,002$) sont restés inférieurs dans le groupe ayant bénéficié de l'immunothérapie spécifique. Vingt-trois pour cent seulement des patients qui avaient un asthme induit par les pollens et qui avaient reçu l'immunothérapie spécifique ont une symptomatologie respiratoire basse contre 70 % dans le groupe témoin ($p < 0,05$). Huit ans après le début de l'immunothérapie spécifique, 61 % des enfants initialement monosensibilisés aux pollens avaient développé une nouvelle sensibilisation à des allergènes perannuels comparés à 100 % du groupe témoin ($p < 0,05$). Cette étude a confirmé que l'immunothérapie spécifique des enfants allergiques aux pollens diminue la survenue de nouvelles sensibilisations et a donc la possibilité de modifier l'histoire naturelle de la maladie allergique.

La démonstration est désormais faite que l'immunothérapie spécifique est capable de prévenir de nouvelles sensibilisations chez des enfants mono-ou pauci-sensibilisés. Les mécanismes de ces effets bénéfiques restent mal connus ; ils pourraient être liés aux effets de l'immunothérapie sur l'équilibre TH1/TH2 [18,19]. La diminution des réponses TH2 spécifiques de l'allergène (qui doit être approchée de l'activation des cellules TH2 des sujets atopiques [20]), induit une réponse préférentielle TH1 après stimulation allergénique [21].

Dans l'avenir, l'immunothérapie spécifique pourrait être utilisée dans le cadre de la prévention secondaire de l'asthme [22]. L'immunothérapie spécifique est le seul traitement qui peut modifier l'histoire naturelle des maladies allergiques [8]. L'immunothérapie spécifique avec des extraits de pollens chez des enfants atteints de rhinite prévient la survenue d'asthme persistant [12]. De plus, l'immunothérapie spécifique des jeunes enfants monosensibilisés réduit le risque de survenue de nouvelles sensibilisations.

Cependant, d'autres études sont nécessaires pour déterminer comment l'immunothérapie spécifique peut modifier la maladie allergique ou empêcher la progression vers l'asthme.

L'immunothérapie spécifique peut donc être proposée précocement afin de modifier l'évolution naturelle de la maladie allergique inflammatoire [1,23,24].

Références

- [1] Bousquet J, Lockey R, Malling H. WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: Therapeutic Vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;53(suppl 54).
- [2] Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5 Suppl): 147–334.
- [3] Passalacqua G, Canonica GW. Long-lasting clinical efficacy of allergen specific immunotherapy. *Allergy* 2002;57(4):275–6.
- [4] Grammer LC, Shaughnessy MA, Suszko IM, Shaughnessy JJ, Patterson R. Persistence of efficacy after a brief course of polymerized ragweed allergen: a controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73(4):189–484.
- [5] Mosbech H, Osterballe O. Does the effect of immunotherapy last after termination of treatment? Follow-up study in patients with grass pollen rhinitis. *Allergy* 1988;43(7):523–39.
- [6] Des-Roches A, Paradis L, Knani A, Hejjoui H, Dhivert P, Chanez, et al. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. V- Duration of efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996;51:430–3.
- [7] Naclerio RM, Proud D, Moylan B, Balcer S, Freidhoff L, Kagey-Sobotka A, et al. A double-blind study of the discontinuation of ragweed immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(3): 293–300.
- [8] Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy (see comments). *N Engl J Med* 1999;341(7):468–75.
- [9] Filiaci F, Zambetti G, Romeo R, Ciofalo A, Luce M, Germano F. Non-specific hyperreactivity before and after nasal specific immunotherapy. *Allergol Immunopathol* 1999;27(1):24–8.
- [10] Demoly P, Bousquet J, Michel FB. Immunotherapy in allergic rhinitis: a prevention for asthma? (In Process Citation). *Curr Probl Dermatol* 1999;28:119–23.
- [11] Johnstone DE. Immunotherapy in children: past, present, and future. (Part I). *Ann Allergy* 1981;46(1):1–7.
- [12] Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(2):251–6.
- [13] Silvestri M, Rossi GA, Cozzani S, Pulvirenti G, Fasce L. Age-dependent tendency to become sensitized to other classes of aeroallergens in atopic asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83(4):335–40.
- [14] Des-Roches A, Paradis L, Ménardo JL, Bouges S, Daurès JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:450–3.
- [15] Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31(9):1392–7.

- [16] Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001;31(8): 1295–302.
- [17] Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002;57(4): 306–12.
- [18] Durham SR, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(2): 157–64.
- [19] Wachholz PA, Nouri-Aria KT, Wilson DR, Walker SM, Verhoef A, Till SJ, et al. Grass pollen immunotherapy for hayfever is associated with increases in local nasal but not peripheral Th1: Th2 cytokine ratios. *Immunology* 2002;105(1):56–62.
- [20] Pene J, Rivier A, Lagier B, Becker WM, Michel FB, Bousquet J. Differences in IL-4 release by PBMC are related with heterogeneity of atopy. *Immunology* 1994;81(1):58–64.
- [21] Ebner C, Szepfalusi Z, Ferreira F, Jilek A, Valenta R, Parronchi P, et al. Identification of multiple T cell epitopes on Bet v I, the major birch pollen allergen, using specific T cell clones and overlapping peptides. *J Immunol* 1993;150(3):1047–54.
- [22] Bousquet J. Pro : Immunotherapy is clinically indicated in the management of allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(12):2139–40 discussion 2141–2142.
- [23] Malling H, Weeke B. Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 1993; 48(, suppl 14):9–35.
- [24] Ownby DR, Adinoff AD. The appropriate use of skin testing and allergen immunotherapy in young children. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94(4):625–62.