

Efficacité de l'allergoglobuline dans l'asthme infantile

J. R. PAUPE, G. PAUPE*

RÉSUMÉ

L'allergoglobuline a été utilisée chez 40 enfants asthmatiques âgés de 1 an et demi à 10 ans et demi atteints d'asthme atopique de gravité variable dont 25 avaient nécessité une corticothérapie intermittente. L'étude a été poursuivie pendant deux années : la première année servant de témoin, la seconde comportant au cours des premières semaines une série d'injections d'allergoglobuline. Ce traitement a coïncidé avec une diminution de la fréquence des crises dans une proportion de 34 à 100 p. cent chez 75 p. cent des enfants traités, avec une disparition totale de toute manifestation dyspnéique chez 17 enfants. Une appréciation globale tenant compte de l'ensemble des signes d'allergie respiratoire et de la consommation médicamenteuse permet de démontrer que le traitement utilisé coïncide avec d'excellents résultats dans 15 cas, de bons résultats dans 9 cas, des résultats partiellement favorables dans 6 cas, médiocres dans 5 cas et nuls dans 5 cas. La qualité de ces résultats ne semble influencée ni par l'âge des enfants traités, ni par la gravité de l'asthme, ni par le nombre des injections, ni surtout par les autres médicaments ou traitements associés.

SUMMARY

The effectiveness of allergobulin in childhood asthma. — Allergobulin was used in 40 asthmatic children aged between eighteen months and ten and a half years with atopic asthma of varying severity. 25 children required intermittent steroid therapy. The study was conducted over two years. The first year served as a control. In the first few weeks of the second year, the children were given a series of injections of allergobulin. This treatment was associated with a 34 % reduction in the incidence of asthma attacks in 75 % of the children treated, with total disappearance of any dyspnoeic manifestation in 17 children. A global evaluation, taking into account any signs of respiratory allergy and the drug requirements, demonstrated that the treatment resulted in excellent results in 15 cases, good results in 9 cases, partially favourable results in 6 cases, mediocre results in 5 cases and no response in 5 cases. The quality of these results does not appear to be influenced by the age of the child, nor by the severity of the asthma, nor by the number of injections, nor by the other associated drugs or treatments.

L'intérêt des gammaglobulines d'origine placentaire sélectionnées selon certains critères d'activité anti-allergique a été souligné dans un travail antérieur¹ qui avait confirmé l'intérêt d'injections rapprochées au cours de la période initiale du traitement. Il s'agissait d'une étude ouverte dont on connaît actuellement les critiques plus ou moins justifiées. En fait, l'estimation contrôlée de l'efficacité d'un tel traitement chez l'enfant asthmatique, se heurte à de sérieuses difficultés. Une étude contre placebo d'un traitement par injections intramusculaires, prolongé pendant plusieurs mois, est difficilement admissible sur le plan éthique. L'absence de tout produit de référence exclut également l'étude en double aveugle contre un produit actif équivalent. Le choix s'est donc orienté vers une expérimentation très prolongée où chaque malade était son propre témoin en comparant deux années successives, avant et pendant le traitement par l'allergoglobuline. L'incidence d'un effet placebo semble très réduite

chez l'enfant dans une telle étude, mais le risque d'erreur lié à l'évolution spontanée de la maladie est inévitable. Il est cependant vraisemblable que les éventualités d'amélioration ou d'aggravation spontanées sont analogues et se neutralisent en grande partie dans une série importante.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Malades traités

L'étude porte sur 40 enfants, 26 garçons et 14 filles âgés d'un an et demi à dix ans et demi.

Le *terrain atopique* peut être considéré comme certain du fait de la conjonction en proportions variables des éléments suivants :

- taux d'IgE sériques supérieur à la moyenne + 2DS dans 34 cas, et supérieur à la moyenne + 1DS dans cinq cas ;
- éosinophilie sanguine supérieure ou égale à 400/mm³ 26 fois sur 39 ;
- éosinophilie des sécrétions muqueuses dans cinq cas ;

¹ Paupe J., Vialatte J., Paupe G. — Les gammaglobulines à haut pouvoir histamino-protecteur en allergologie infantile. *J. Agrégés*, 1977, 10, 183-189.

* Service d'Allergologie et de Pneumologie Infantiles du Département de Pédiatrie de l'Hôpital des Enfants-Malades, Paris.

Tirés à part : P^r J. Paupe, Service d'Allergologie et de Pneumologie Infantiles, Département de Pédiatrie, Hôpital des Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 PARIS CEDEX 15.

PAUPE J. R., PAUPE G. — Efficacité de l'allergoglobuline dans l'asthme infantile. *Rev. fr. Allergol.*, 1983, 23 (n° 4), 223-226.

- latex histamine de type atopique 12 fois sur 16 ;
- antécédents personnels de dermatite atopique dans 12 cas et d'allergie aux protéines du lait de vache dans un cas.

Tous ces enfants avaient souffert de manifestations asthmatiques indiscutables au cours des 12 mois précédant le traitement. L'*ancienneté de l'asthme* variait de un à neuf ans ; elle était supérieure à deux ans dans la moitié des cas.

La *gravité de l'asthme* fut estimée avec un maximum de précision au cours des 12 mois précédant le traitement, à la fois sur l'intensité des symptômes cotés de 0 à 3 et sur le nombre de jours où des signes d'allergie respiratoire (dyspnée, toux, rhinite) étaient présents. L'intensité appréciée par les parents étant exposée à des variations importantes d'un malade à l'autre, il a d'abord été tenu compte du nombre de jours avec dyspnée dans l'appréciation de l'importance de l'asthme.

Il apparaît ainsi, pour l'année précédant le traitement par l'allergoglobuline que la fréquence de la dyspnée a été en moyenne de 24,375 jours, soit environ deux jours par mois. On peut arbitrairement considérer selon ce critère :

- un groupe de 21 enfants ayant présenté de 6 à 23 jours de dyspnée dans l'année donc moins sévère que la moyenne ;
- un groupe de 19 enfants avec 24 à 52 jours de dyspnée, donc plus sévère que la moyenne.

Si l'asthme est présent dans les 40 observations, il n'est isolé que dans la moitié des cas. Une trachéite spasmodique s'y associe dans huit observations, une rhinite dans dix observations, une laryngite dans deux cas, une dermatite atopique dans deux cas et un œdème de Quincke chez un enfant.

En retenant les trois signes de dyspnée, rhinite et toux, il apparaît pour l'année précédant le traitement par l'allergoglobuline une moyenne de 52,7 jours avec symptômes, avec une variation de 7 à 210 jours.

Les *tests cutanés* aux pneumallergènes usuels ont été positifs à au moins un allergène, la poussière de maison, dans 32 cas et à un ou plusieurs autres allergènes chez 17 enfants. Ces tests cutanés ne sont négatifs que dans 8 cas, tous situés dans la moitié inférieure des tranches d'âge, entre 2 et 6 ans.

Parmi les *traitements antérieurs*, ont été notées la corticothérapie retrouvée chez 25 enfants, une vaccinothérapie non spécifique chez 3 enfants et une désensibilisation chez 8 malades. Lorsqu'une désensibilisation était en cours pendant l'année précédente, elle a été poursuivie mais en aucun cas elle n'a été commencée en même temps que le traitement par l'allergoglobuline. Seuls 12 enfants n'avaient reçu aucun de ces trois traitements. Une estimation précise de la consommation en bronchodilatateurs, antitussifs et antihistaminiques a également été établie.

Modalités du traitement

Le schéma thérapeutique choisi devait comporter au minimum, selon l'âge, une série de quatre à six injections d'une ampoule d'allergoglobuline espacées tous les quatre à six jours et suivie un mois plus tard d'une injection isolée éventuellement renouvelable à intervalle d'un mois.

Ce protocole a été respecté dans la grande majorité des cas avec d'assez nombreuses variations introduites par la famille ou le médecin traitant.

La série initiale de cinq injections à intervalle de quatre à six jours a été réalisée chez 25 enfants. Elle a été réduite à trois injections dans un cas et à quatre injections dans huit cas. L'intervalle a été augmenté à sept jours dans un cas et le nombre des injections initiales augmenté à six ou sept dans les cinq derniers cas.

L'injection de rappel un mois après la dernière injection de la série initiale a été unique dans 14 observations. Elle a été répétée à un mois d'intervalle dans cinq cas, triplée dans neuf cas, quadruplée dans deux cas et quintuplée dans deux cas.

Dans l'ensemble, 32 observations respectent le schéma prévu, réserve faite de la répétition éventuelle des injections de rappel. Les huit autres s'en écartent sensiblement, soit par l'absence d'injection de rappel, soit par l'irrégularité des délais séparant les injections de rappel. Le total des injections est ainsi dans la majorité des cas (33 cas) compris entre cinq et huit, inférieur dans deux cas et supérieur dans cinq cas.

Enfin, une série supplémentaire d'allergoglobuline a été administrée dans l'année qui succédait à la première injection de la première série chez sept enfants. Cette deuxième série a toujours été justifiée par un effet favorable de la première série et par un décalage chronologique (première série en hiver et deuxième série à l'automne de la même année). Cette deuxième série répondant au schéma habituel de quatre à six injections suivies d'un ou deux rappels à un mois d'intervalle a été administrée entre 5 et 11 mois après la première.

Appréciation des résultats

Pour éviter toute influence saisonnière, la comparaison est faite entre l'année qui commence avec le mois du début du traitement et l'année qui précède en relevant chaque jour les symptômes dyspnée, toux, rhinite cotés de 0 à 3 et la prise de médicaments. Ainsi, l'efficacité peut être jugée sur la fréquence des symptômes, leur intensité ou les médicaments consommés.

L'analyse statistique des résultats a été réalisée à l'aide du test G de Fisher-Woolf*.

* Nous remercions Madame N. Gibelin du Service Biomathématique de l'Institut Mérieux qui a effectué cette analyse statistique.

RÉSULTATS

Fréquence de l'asthme

La comparaison des nombres de jours avec dyspnée ne tient compte que des variations supérieures à 30 p. cent pour réduire le risque des inévitables erreurs d'appréciation.

Dans quatre observations, la fréquence a augmenté et dans six autres elle n'a pas varié de plus de 25 p. cent. Par contre, dans 30 observations (75 p. cent) elle a diminué dans des proportions allant de 34 à 100 p. cent. La répartition entre ces trois classes n'est pas aléatoire ($p < 0,0005$) et la fréquence des résultats favorables est significative. De plus chez 17 enfants il n'a plus été noté aucun jour de dyspnée au cours de l'année du traitement.

Intensité des crises

Avec les réserves qu'impose une cotation par les parents, on constate que l'intensité des crises n'a jamais augmenté. Elle n'a pas varié dans 12 cas et a diminué dans 28 cas (comportant les 17 où les épisodes dyspnéiques ont disparu). La différence est significative.

Fréquence des manifestations respiratoires

Il est intéressant de rechercher si l'évolution de la dyspnée se dissocie ou non des symptômes d'allergie respiratoire (toux et rhinite). Les variations de fréquence des journées avec manifestation respiratoire quelle qu'elle soit, ont donc été analysées en tenant compte des variations d'au moins 20 p. cent.

Le nombre des sujets présentant une diminution de la fréquence globale des manifestations respiratoires (33 cas) est significativement supérieur au nombre de sujets pour lesquels cette fréquence est augmentée (5 cas) ou inchangée (2 cas). Dans les cas favorables, il est noté une diminution allant de 20 à 100 p. cent.

Fréquence et intensité de la toux

Analysée dans 35 observations, cette fréquence a augmenté une fois, n'a pas varié cinq fois et a diminué dans les 29 autres cas (83 p. cent). Si son intensité n'a pas varié dans 13 cas, elle a diminué dans 22 cas. Les différences de fréquence sont significatives, mais le nombre de sujets présentant une diminution de l'intensité de la toux n'est pas significativement différent du nombre de cas où l'intensité n'a pas varié.

Fréquence et intensité de la rhinite

Analysée dans 24 observations cette fréquence n'a jamais augmenté ; elle n'a pas varié dans cinq cas et a diminué dans les 19 autres cas (79 p. cent). Si son intensité est restée stable dans huit cas, elle a diminué dans 16 cas. Les différences de fréquence

sont significatives mais le nombre de sujets présentant une diminution de l'intensité de la rhinite n'est pas significativement différent du nombre de cas où son intensité reste inchangée.

Consommation médicamenteuse

Au cours de l'année qui suit le début du traitement par l'allergoglobuline, la consommation médicamenteuse n'a jamais augmenté.

Elle n'a pas varié sensiblement dans 13 observations et a diminué significativement dans les 27 autres cas (67,5 p. cent).

Appréciation globale

N'ont été retenus pour cette appréciation que les critères retrouvés dans toutes les observations, c'est-à-dire la fréquence et l'intensité de la dyspnée, la fréquence des signes respiratoires et la consommation médicamenteuse. La disparition totale de toute manifestation dyspnéique a été considérée comme valeur prédominante pour l'appréciation de l'effet du traitement dans l'asthme de l'enfant et l'aggravation d'un symptôme a été comptée comme point négatif.

Il ressort de cette estimation les constatations suivantes :

- dans 15 observations, tous les critères sont positifs et toute manifestation asthmatique a disparu pendant l'année succédant au début du traitement. Ces *résultats excellents* concernent donc 37,5 p. cent des observations.

- Dans 9 observations, tous les critères sont positifs à l'exception d'un seul. Il s'y trouve en particulier deux observations où l'asthme a disparu mais avec une augmentation d'autres signes respiratoires plus bénins ou une absence de diminution de la consommation médicamenteuse. Ces résultats peuvent être considérés comme de *bons résultats* et concernent 22,5 p. cent des observations.

- Dans 6 observations, les résultats doivent être considérés comme *partiellement favorables* du fait de la négativité de certains critères. On ne peut y nier l'influence heureuse du traitement puisque dans cinq de ces cas, la fréquence des jours de dyspnée a diminué dans des proportions allant de 34 à 77 p. cent. Ces résultats concernent donc 15 p. cent des observations.

- Dans 5 observations (12,5 p. cent) où le résultat peut être considéré comme *médiocre* un seul critère positif est relevé. L'un de ces cas concerne cependant une observation où la fréquence des jours de dyspnée a nettement diminué mais où tous les autres critères sont négatifs.

- Dans cinq observations, enfin, (12,5 p. cent) tous les critères sont négatifs et le résultat peut donc être considéré comme *nul*.

L'analyse statistique confirme que la proportion de résultats excellents ou bons est significativement

différente de celle des résultats médiocres ou nuls ($p < 0,003$).

Tolérance

La tolérance locale ou générale du traitement a toujours été excellente. Aucun incident n'a été mentionné à la suite des 169 injections d'allergoglobuline que comporte cette étude.

DISCUSSION

Les résultats font donc apparaître cinq groupes :

- groupe I, résultats excellents : 15 observations, soit 37,5 p. cent ;

- groupe II, bons résultats : 9 observations, soit 22,5 p. cent ;

- groupe III, résultats partiellement favorables : 6 observations, soit 15 p. cent ;

- groupe IV, résultats médiocres : 5 observations, soit 12,5 p. cent ;

- groupe V, résultats nuls : 5 observations, soit 12,5 p. cent.

Il paraissait intéressant de comparer les meilleurs résultats (groupes I et II) aux plus mauvais (groupes IV et V).

En fonction de l'âge

Les 24 meilleurs résultats se répartissent presque équitablement entre 14 enfants de 1 an et demi à 5 ans et 10 enfants de 5 à 10 ans et demi. Les 10 mauvais résultats sont partagés exactement en 5 enfants dans chaque groupe.

L'âge n'influence pas le résultat en dépit des doses proportionnellement plus élevées administrées aux plus petits.

En fonction de la gravité de l'asthme

Comme il a été vu plus haut, cette gravité a été établie arbitrairement sur le nombre de journées avec dyspnée par année.

Les 24 meilleurs résultats se répartissent presque équitablement entre 14 des asthmes les moins graves et 10 des plus sévères. Mais, surtout *les plus mauvais résultats prédominent sur les asthmes les plus légers* qui sont au nombre de sept, contre trois asthmes relativement plus graves.

La gravité relative de la maladie n'a pas influencé non plus les résultats dans un sens défavorable.

En fonction du nombre d'injections reçues

Les 24 meilleurs résultats se répartissent très exactement entre 12 enfants ayant reçu de 3 à 6 injections d'allergoglobuline et 12 qui en ont reçu de 7 à 15. La grande majorité des mauvais résultats, à savoir 8 sur 10, se retrouve dans le groupe ayant reçu un nombre plus élevé d'injections.

L'influence favorable des injections plus nombreuses semble donc très peu probable.

En fonction des traitements associés

En aucun cas une augmentation des traitements associés ne peut intervenir dans la qualité des résultats obtenus.

Parmi les 24 meilleurs résultats, 23 sont observés avec une diminution des traitements associés et un seul avec une stabilité de ces derniers.

A l'opposé, tous les plus mauvais résultats coïncident avec une stabilité des traitements associés, un seul avec une diminution.

