

Archives de pédiatrie xxx (2012) xxx–xxx

L'immunothérapie spécifique dans l'asthme

Specific immunotherapy in asthma

N. Pham-Thi

Faculté Paris V, université Paris Descartes, CNRS U8147, service de pneumologie et allergologie, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de sèvres, 75015 Paris, France

Résumé

L'immunothérapie spécifique (ITS) ou la désensibilisation allergénique serait actuellement le seul traitement étiologique capable de modifier l'histoire naturelle de l'allergie pour un enfant atopique. L'ITS a montré son efficacité dans la maladie asthmatique allergique avec l'amélioration des scores de symptômes et une diminution de l'utilisation médicamenteuse. Elle aurait aussi des capacités de prévention de l'asthme et d'apparition de nouvelles sensibilisations allergéniques.

© 2012 Publié par Elsevier Masson SAS.

Abstract

Specific immunotherapy (SIT) or allergenic desensitization would be the only treatment capable to change the natural history of the atopic march for children. SIT has shown numerous proofs of efficacy in allergic asthma particularly in improving clinical and medication scores. It could also have the capacity to prevent asthma and new allergenic sensitization.

© 2012 Published by Elsevier Masson SAS.

1. INTRODUCTION

Au cours de l'enquête internationale ISAAC, la prévalence de l'asthme en France était de 12,7 % chez les adolescents (13 à 14 ans) et de 8 % chez les enfants (six à sept ans) en 1995. En 2000, elle était de 9,8 % chez les enfants (neuf à 11 ans), ce qui démontrerait une légère augmentation [1]. La part allergénique dans les mécanismes inflammatoires dans l'asthme justifie l'utilisation de la désensibilisation dans la prise en charge globale de la maladie.

2. SÛRETÉ DE L'IMMUNOTHÉRAPIE POUR L'ENFANT

Les premières synthèses de la littérature concernaient la sécurité des injections d'allergènes : il a été montré qu'il s'agissait d'un traitement sûr quand il est bien appliqué. Les réactions sévères, de type anaphylactique sont extrêmement rares et l'on retrouve quasiment toujours dans ces cas, soit des éléments de contre ou de non indication, soit des erreurs de

posologies. Il peut y avoir des réactions secondaires avec parfois des signes respiratoires ou d'allergie sévère mais qui se résolvent après un traitement symptomatique immédiat. La voie sublinguale (ITSL) a donc été créée comme une alternative à la voie injectable avec pour but de réduire les effets indésirables et d'augmenter la sûreté du traitement avec une prise gérée par le patient. Il n'y a pas de différence d'incidence d'effet indésirable dans le traitement des adultes et des enfants [2]. Les effets secondaires les plus fréquemment décrits pour la voie sublinguale sont transitoires, légers et localisés au niveau de la muqueuse orale comme le prurit et l'œdème léger. Il n'y a pas eu de réaction anaphylactique fatale [3].

Même les comprimés de pollen de Graminées, donnés en dose unique maximale d'emblée n'a pas provoqué de réaction anaphylactique [4,5]. Notamment dans une étude contre placebo incluant 60 enfants âgés de cinq à 12 ans atteints de rhinite allergique et/ou d'asthme qui a rapporté des effets locaux comme le prurit oral (62 %) ou auriculaire (22 %), l'irritation de la gorge (36 %), œdème buccal (31 %) qui ont duré parfois quelques jours [6]. Jusqu'à présent, il y a eu huit cas exceptionnels de réaction sévère décrits dans la littérature, avec des facteurs de risques comme des allergies sévères

Adresse e-mail : Nhan.phamthi@nck.aphp.fr.

multiples, des antécédents d'anaphylaxie par la voie injectable et des fortes doses utilisées. Cependant, la voie sublinguale est quand même considérée comme étant la plus sûre [7].

3. PLACE DE L'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME

La voie injectable de l'immunothérapie est la plus ancienne pratiquée (1911) et son retour d'expérience est donc beaucoup plus riche que celle de la voie sublinguale et en particulier dans la maladie asthmatique. Il existe de nombreuses méta-analyses de la littérature, des revues de consensus d'experts en faveur de la mise en place de la désensibilisation dans la maladie asthmatique liée à une allergie.

La méta-analyse d'Abramson et al. pour la voie injectable (ITSC) porte sur 88 études et 3792 asthmatiques entre 1954 et 2005. Les allergènes utilisés étaient les suivants : acariens, pollens de graminées, de bouleau ou d'*Ambrosia*, les animaux tels que chat et chien, *Cladosporium*, latex et des mélanges d'allergènes. Globalement, toutes études confondues, l'ITSC est efficace sur l'hyperréactivité bronchique (HRB) et la fonction respiratoire avec une taille d'effet mesurée par la déviation moyenne standardisée (DSM) à $-0,59$ ($-0,96$ à $-0,35$) ($p < 0,05$). Il en est de même pour les méta-analyses concernant les asthmatiques par allergie aux acariens ($-0,48$ [$-0,96$ à $-0,00$], $p < 0,05$) ou par allergie aux pollens ($-0,61$ [$-0,87$ à $-0,35$], $p < 0,05$). De plus, cette méta-analyse montre que l'HRB est améliorée aussi bien l'HRB non spécifique ($-0,39$ [$-0,59$ à $-0,00$], $p < 0,05$) que l'HRB spécifique ($-0,61$ [$-0,79$ à $-0,43$], $p < 0,001$) [8]. On a pu observer une nette diminution de l'HRB avec une augmentation quatre fois plus importante de la dose de métacholine nécessaire à la diminution de la PD20 après deux années d'immunothérapie et chez certains patients une disparition de l'HRB au bout de trois années [9].

Il a aussi été mis en évidence une épargne de l'utilisation des corticoides dans le traitement de fond inhalé pour l'asthme grâce à l'immunothérapie chez 65 enfants (six à 17 ans) allergiques aux acariens traités pendant deux ans (ITS) avec une diminution de la dose de fluticasone ($330 \mu\text{g}$ à $151 \mu\text{g}$) [10]. Ce gain sur l'HRB a un effet rémanent observé 15 ans après des traitements ayant duré trois ans [11].

Une méta-analyse de neuf études sélectionnées incluant 441 enfants asthmatiques âgés de trois à huit ans et utilisant une immunothérapie sublinguale (232 ITSL/209 placebo) a montré une réduction significative des scores de symptôme (une déviation moyenne standardisée DSM de $1,14$; 95% IC $2,10$ à $0,18$; $p = 0,02$) et d'utilisation médicamenteuse contre l'asthme (DSM de $1,63$; 95% IC, $2,83$ à $0,44$; $p = 0,007$) avec cependant une hétérogénéité des méthodes d'évaluation [12].

Pour prendre un exemple avec les acariens, dans une étude concernant 24 enfants âgés de huit à 15 ans avec un asthme léger à modéré, monosensibilisés, une immunothérapie sublinguale avec des extraits d'acariens durant deux années a montré une réduction significative des signes d'asthme ($p = 0,0001$) et d'utilisation médicamenteuse ($p = 0,0001$) dans le groupe traité par rapport au placebo et ce sans changement immunologique notable [13].

Pour l'ITSL, la méta-analyse de Calamita et al. (neuf études totalisant 1706 asthmatiques adultes et enfants) sur les symptômes d'asthme, la DMS est en faveur du traitement ($-0,38$ [$-0,79$ à $-0,00$], $p = 0,07$). Concernant l'aggravation de l'asthme, il en est de même ($-0,48$ [$-0,40$ à $-0,57$], $p < 0,00001$) [14].

De récentes études utilisant le comprimé unidosé de pollen de graminées chez des enfants ont montré un effet positif sur l'asthme. Une étude a réuni 253 enfants de cinq à six ans ayant une rhinite allergique aux pollens de graminées avec ou sans asthme, le traitement a montré une diminution significative des symptômes d'asthme (toux, sifflement, dyspnée à l'effort) [15] ; une autre étude avec 278 enfants allergiques confirme l'innocuité de ce traitement [16].

4. EFFETS PRÉVENTIFS DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

Dans de nombreuses études, il a été constaté que l'ITS aurait une action préventive pour l'apparition de nouvelles sensibilisations allergéniques [17]. Une étude internationale multicentrique est en cours afin de confirmer le potentiel préventif contre l'asthme de l'ITSL au pollen en cas de rhinite allergique chez les enfants [18].

5. MISE EN PLACE DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

Les recommandations actuelles mentionnent une indication à l'immunothérapie en cas d'asthme allergique stable, léger à modéré pour les patients qui ont symptômes persistants, et dont leur asthme n'est pas suffisamment contrôlé par le traitement traditionnel. L'autre indication est la rhinite allergique sévère, dont les symptômes résistent au traitement médicamenteux et à l'éviction. Elle s'inscrit dans une démarche de réduction du traitement de fond de longue durée et de ses potentiels effets secondaires. Elle doit être prescrite le plus tôt possible, dès l'âge de cinq ans si besoin pour une durée d'au moins trois années [19].

La première étape consiste à poser le diagnostic de l'asthme et de la rhinite avec le degré de sévérité, la qualité de vie, le retentissement sur les activités scolaires, la mesure de la fonction respiratoire (EFR). La deuxième étape consiste à réaliser un bilan allergologique précis en démontrant le lien allergénique et IgE médiée des signes respiratoires par l'anamnèse, l'enquête (périodes et lieux d'exposition, autres facteurs physico-chimiques), les tests cutanés (Prick tests aux extraits allergéniques et si besoin le dosage des IgE spécifiques (recombinants ou non).

Après la recherche des principales contre-indications (maladies immunopathologiques en poussée ou immunodéficientes, l'asthme sévère non contrôlé), le choix de la voie (injectable ou sublinguale) amène la prescription initiale par l'allergologue guidée par le désir du patient et de sa famille.

La voie injectable nécessite une maîtrise de la technique d'administration, du respect des consignes (matériel et techniques de réanimation maîtrisée) et une surveillance médicale de 30 minutes.

Dans le cas de l'immunothérapie sublinguale, auto-administrée, le patient doit avoir acquis les principes d'auto-surveillance des signes de réactions sévères. Ils doivent être asymptomatiques (absence de virose sévère, de lésion buccale, perte dentaire) et veiller à avoir un VEMS supérieur à 70 % de la valeur théorique chez les asthmatiques.

Toutes ces recommandations ont été validées par le récent consensus international sur l'asthme pédiatrique (ICON) [20].

6. CONCLUSION

L'immunothérapie ou la désensibilisation tient une place dans le traitement des maladies allergiques respiratoire de l'enfant : dans la rhinite allergique à la prévention de l'asthme et dans l'asthme à l'amélioration de cette dernière et à la prévention de nouvelles allergies. Il s'agit pour l'enfant du seul moyen actuel pour modifier éventuellement l'évolution naturelle de l'atopie. Les voies injectable et sublinguale possèdent chacune leurs caractéristiques et avantages que l'allergologue doit départager après un bilan précis de l'asthme, de l'allergie et de l'environnement respiratoire de l'enfant.

DÉCLARATION D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

RÉFÉRENCES

- [1] Lai CKW, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009;64(6):476–83.
- [2] Passalacqua G, Guerra L, Compalati E, Canonica GW. The safety of allergen specific sublingual immunotherapy. *Curr Drug Saf* 2007;2(2):117–23.
- [3] Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD002893.
- [4] Blaiss M, Maloney J, Nolte H, Gawchik S, Yao R, Skoner DP. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(1):64–71 [1.e1–4].
- [5] Halken S, Agertoft L, Seidenberg J, Bauer CP, Payot F, Martin-Muñoz MF, et al. Five-grass pollen 300IR SLIT tablets: efficacy and safety in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(6):970–6.
- [6] Ibañez MD, Kaiser F, Knecht R, Armentia A, Schöpfer H, Tholstrup B, et al. Safety of specific sublingual immunotherapy with SQ standardized grass

- allergen tablets in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18(6):516–22.
- [7] Calderón MA, Casale TB, Togias A, Bousquet J, Durham SR, Demoly P. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(1):30–8.
- [8] Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(8):CD001186.
- [9] Grembiale RD, Camporota L, Naty S, Tranfa CM, Djukanovic R, Marsico SA. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2048–52.
- [10] Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(5):942–9.
- [11] Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(5):969–75.
- [12] Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008;133(3):599–609.
- [13] Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000;55(9):842–9.
- [14] Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane method. *Allergy* 2006;61(10):1162–72.
- [15] Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(1):167–73. e7.
- [16] Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halken S, Montagut A, de Beaumont O, et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(1):160–6. e3.
- [17] Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, Sertdemir Y. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17(2):85–91.
- [18] Valovirta E, Berstad AKH, de Blic J, Bufe A, Eng P, Halken S, et al. Design and recruitment for the GAP trial, investigating the preventive effect on asthma development of an SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in children with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Ther* 2011;33(10):1537–46.
- [19] Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Walter Canonica G, Merk H, et al. GA2 LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010;65(12):1525–30.
- [20] Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012;67(8):976–97. doi:10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x. Epub 2012 Jun 15.