



L'immunothérapie épicutanée

Epicutaneous immunotherapy

C. Dupont

Allergie alimentaire et explorations fonctionnelles digestives, hôpital universitaire Necker-enfants-malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Reçu le 15 février 2018 ; accepté le 21 février 2018

Mots clés : Allergie ; Arachide ; Épicutanée ; Immunothérapie ; Désensibilisation

Keywords: Allergy; Groundnut; Epicutaneous; Immunotherapy; Desensitisation

1. Introduction

Les fonctions de l'épiderme sont doubles : une barrière physique contre les traumatismes, les toxines et les agents infectieux, mais aussi un organe doté de propriétés immunitaires qui favorisent la tolérance du soi et la prévention des allergies. Les fonctions immunitaires de l'épiderme sont portées à la fois par les kératinocytes et les Cellules de Langerhans, cellules présentatrices d'antigène.

La technologie de l'électrospray a permis la mise au point d'un patch comportant une couche homogène de protéines sèches à très faible dose. Grâce à une chambre de condensation, lorsque le patch est appliqué sur la peau, les protéines sont solubilisées, mises en contact avec l'épiderme, capturées par les cellules de Langerhans qui les traitent puis migrent vers les ganglions lymphatiques. Le patch induit une réponse médiée par les TReg, des cellules qui jouent un rôle central dans la tolérance immunitaire et migrent vers les sites de réactivité allergique grâce aux récepteurs de domiciliation.

Les applications potentielles du patch sont multiples. Des travaux de recherche visent à évaluer son efficacité et sa tolérance pour la désensibilisation des allergies alimentaires (arachide, lait de vache, œuf de poule) ou la vaccination (rappel de coqueluche, Virus Respiratoire Syncytial [VRS]). Une réflexion est en cours pour d'autres applications dans le traitement des maladies auto-immunes telle que la maladie cœliaque.

L'allergie à l'arachide est une maladie en pleine expansion dans les pays développés. Le pic de prévalence apparaît dès

l'âge de 4 ans, et l'allergie persiste dans 70 à 80 % des cas. La prévalence à 4 ans serait de l'ordre de 2,2 à 2,4 % au Royaume-Uni, multipliée par 4 depuis le début des années 1990. Peu de données récentes existent en France ; un modèle implique que la prévalence à 4 ans pourrait être de 1,8 %, contre moins de 0,5 % chez les adultes ; la persistance de l'allergie avec l'âge laisse envisager à court terme une augmentation significative du nombre de patients souffrant d'allergie à l'arachide. L'allergie à l'arachide est la première cause de réaction anaphylactique fatale et non fatale d'origine alimentaire chez l'enfant [1]. En dehors de l'âge (enfant) et de la présence d'un asthme sévère associé, il n'existe aujourd'hui pas de marqueur fiable permettant de prédire une crise sévère [2]. Or, à ce jour, il n'existe pas de traitement de l'allergie à l'arachide, et sa prise en charge fait appel à l'éviction de l'allergène et le port d'une seringue préremplie d'adrénaline, à utiliser en cas de réaction anaphylactique. Cette stratégie est d'une efficacité limitée, car les ingestions accidentelles sont fréquentes, et la très grande majorité des réactions fatales survient chez des patients dont l'allergie est connue. L'allergie à l'arachide est donc source d'une anxiété importante chez les patients et leur famille.

Les patients et leur famille attendent avant tout un traitement qui les protège contre une réaction liée à une éventuelle ingestion accidentelle d'arachide. J. Baumert a modélisé le risque de réaction lié à l'ingestion en quantité habituelle d'aliments courants (crème glacée, beignets, cookies, mélange de biscuits apéritifs) chez des enfants américains allergiques à l'arachide. Son modèle permet de montrer qu'une augmentation de la dose réactogène de 30 mg à 300 mg de protéines d'arachide (300 mg = 1 cacahuète) permet de réduire de 98,5 % à 99,8 % (selon l'aliment) le risque de réaction liée à une ingestion accidentelle [3].

Adresse e-mail : christophe.dupont@aphp.fr

Pour diminuer le risque de réaction, un patch de désensibilisation à l'arachide est en cours de développement. Deux études de phase I avec 100 (de 6 à 50 ans, DBV Technologies) et 54 (de 5 à 17 ans, APHP) patients ont été réalisées. Les résultats obtenus ont conduit à la réalisation d'une étude de phase IIb, Olfus Vipes [4], réalisée en parallèle avec une autre étude de phase II, COFAR6 [5], initiée par COFAR et le National Institute for Health.

Vipes est une étude de phase IIb de définition de dose pour un patch à l'arachide (Viaskin Peanut), multicentrique, randomisée en double insu chez des patients allergiques à l'arachide (6–55 ans). Vipes se prolonge par une étude en ouvert de deux ans pendant laquelle l'ensemble des patients reçoit le traitement par le patch à la dose tolérée la plus élevée (Olfus). À l'inclusion, les patients doivent avoir des IgE spécifiques à plus de 0,7kU/l, un test de réaction cutané avec une papule de taille supérieure ou égale à 8 mm et une dose réactive inférieure ou égale à 300 mg de protéines d'arachide lors d'un test de provocation orale en double insu. Les patients sont alors randomisés en quatre groupes : placebo ($n = 56$), Viaskin Peanut 50 μg ($n = 53$), Viaskin Peanut 100 μg ($n = 56$) ou Viaskin Peanut 250 μg ($n = 56$). Après 12 mois d'application quotidienne du patch, les patients réalisent un second test de provocation orale en double insu pour évaluer le changement de la dose réactive. Le critère principal d'évaluation est le pourcentage de patients répondeurs à 12 mois dans chaque groupe versus placebo (dose réactive supérieure ou égale à 1000 mg ou 10 fois la dose initiale).

Sur 221 patients randomisés (âge médian 11 ans, 37,6 % de sexe féminin), 93,7 % ont fini l'étude. Une différence significative, en terme de répondeurs, a été observée à 12 mois entre le groupe 250 μg ($n = 28$; 50,0 %) et le groupe placebo ($n = 14$; 25,0 %) (différence, 25,0 % ; IC 95 %, 7,7 %–42,3 % ; $p = 0,01$). Dans le sous-groupe de patients âgés de 6 à 11 ans, la différence, en terme de répondeurs, entre le groupe 250 μg ($n = 15$; 53,6 %) et le groupe placebo ($n = 6$; 19,4 %) est de 34,2 % (IC 95 %, 11,1 %–57,3 % ; $p = 0,008$) ; le sous-groupe adolescents/adultes n'a pas montré de différence entre le groupe 250 μg ($n = 13$; 46,4 %) et le groupe placebo ($n = 8$; 32,0 %) (14,4 % ; IC 95 %, –11,6 % to 40,4 % ; $p = .40$). Dans le sous-groupe de patients âgés de 6 à 11 ans, la dose réactive cumulée moyenne à 12 mois est plus importante dans le groupe traité par le patch à 250 μg (1212 mg) que dans le groupe placebo (239 mg). Aucune différence n'a été observée en termes d'effets secondaires sérieux liés à la dose. Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un effet secondaire lié au traitement (essentiellement des réactions cutanées locales) à 12 mois est deux fois plus important dans le groupe 250 μg vs le groupe placebo (96,4 % vs 48,2 %). L'adhérence médiane au traitement est de 97,6 % à un an ; 0,9 % des patients ont arrêté leur traitement du fait d'effets secondaires liés au traitement.

83 % des patients (171) inclus dans Vipes ont accepté de participer à la prolongation en ouvert de l'étude Vipes et ont reçu un traitement par le patch dosé à 250 μg . Le taux de répondeurs chez les patients âgés de 6 à 11 ans et initialement traités par le patch dosé à 250 μg est de 57 % à un an, 80 % à 2 ans et 83 % à 3 ans. Parmi eux, 61 % ont une dose réactive supérieure ou égale

à 1000 mg (dose cumulée de 1444 mg) de protéines d'arachide à 3 ans.

COFAR6 est également une étude phase IIb de définition de dose pour un patch à l'arachide (Viaskin Peanut), multicentrique, randomisée en double insu chez des patients allergiques à l'arachide (4–25 ans). 74 patients ont été inclus, traités par placebo ($n = 25$), Viaskin Peanut 100 μg ($n = 24$) ou Viaskin Peanut 250 μg ($n = 25$). À 12 mois, 61,1 % des patients âgés de 4 à 11 ans traités par Viaskin Peanut 250 μg ont répondu au traitement (tolérance d'une dose de 5044 mg de protéines d'arachide ou 10 fois la dose initiale lors du test de provocation orale en double insu) contre 5,6 % des patients traités par placebo ($p < 0,001$).

Suite aux résultats des études de phase II, deux études de phase III ont été initiées :

- PEPITES, une étude d'efficacité et de tolérance sur 356 patients, multicentrique, randomisée en double insu, placebo versus patch à 250 μg chez des enfants âgés de 4 à 11 ans allergiques à l'arachide. Le critère principal est le taux de répondeurs à un an (atteindre une dose réactive ≥ 300 mg à un an pour les enfants dont la dose réactive à l'inclusion est ≤ 10 mg, ≥ 1000 mg à un an pour les enfants dont la dose réactive à l'inclusion est > 10 mg). Après un an de suivi en double insu, les patients se verront proposer une prolongation de 2 ans supplémentaires avec un traitement par Viaskin 250 μg .
- REALISE, une étude de tolérance sur 393 patients.

La publication prochaine des résultats détaillés de PEPITES et de REALISE devrait apporter des informations plus précises quant à la place potentielle de Viaskin Peanut dans la prise en charge des patients âgés de 4 à 11 ans et souffrant d'allergie à l'arachide.

Déclaration de liens d'intérêts

Co-fondateur de DBV Technologies. Les informations et les points de vue détaillés au sein de cet article n'engagent que l'opinion de l'auteur lui-même et en aucun cas celle de DBV Technologies.

Références

- [1] Turner PJ, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(4): 956–63.
- [2] Turner PJ, et al. Can we identify patients at risk of life-threatening allergic reactions to food? *Allergy* 2016;71:1241–55.
- [3] Baumert JL, et al. Quantitative assessment of the safety benefits associated with increasing clinical peanut thresholds through immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017 [Pii: S2213-2198(17)30367-7].
- [4] Sampson H, et al. Effect of varying doses of epicutaneous immunotherapy vs placebo on reaction to peanut protein exposure among patients with peanut sensitivity. A randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:18.
- [5] Jones SM, et al. Epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 2017;39:1242–52.