

Protocole de désensibilisation accélérée aux pneumallergènes

Bilan d'un an de traitement

A. HEJJAOU, M. HAMMAMI, W. SKASSA BROCIK, H. DHIVERT, F.B. MICHEL, J. BOUSQUET *

RÉSUMÉ

La désensibilisation accélérée aux pneumallergènes est en faveur dans notre pays et son efficacité semble réelle. Cependant son utilisation semblait difficile à étendre en raison d'un nombre de réactions secondaires relativement important. Un protocole simplifié a été mis au point pour la désensibilisation aux extraits standardisés d'acariens et de pollens de dactyle. En deux jours de six ou sept injections la dose d'entretien est théoriquement atteinte. La désensibilisation accélérée est réalisée sous couvert d'une prémédication. Les auteurs rapportent le bilan de l'année 1984 où 176 patients ont eu une désensibilisation accélérée avec des acariens et 124 avec des pollens de graminées. L'incidence des réactions systémiques est relativement faible car elles ont été présentes chez 13,1 p. cent des patients désensibilisés aux acariens et 5 p. cent de ceux qui ont reçu des extraits de pollens. Les réactions sévères sont plus rares et ont nécessité le recours à de l'adrénaline chez 2,3 et 0,8 p. cent des patients respectivement. Avec ce protocole utilisé en routine la désensibilisation accélérée aux pneumallergènes est devenue une technique facile à réaliser et ses dangers ont été sensiblement réduits.

SUMMARY

Protocol for the accelerated desensitization to pneumallergens. Survey of one year of treatment. — There is a trend towards accelerated desensitization to pneumallergens in France and it appears to be truly effective. However, its use appears to be difficult to extend because of the number of relatively severe secondary reactions. A simplified protocol has been developed for desensitization with standardised acarian and dactylis pollen extracts. The maintenance dose is theoretically obtained after six or seven injections in two days. Accelerated desensitization is performed under the cover of a premedication. The authors report a survey of 176 patients treated in 1984 by accelerated desensitization with acarians and 124 patients treated with graminaceae pollens. The incidence of systemic reactions is relatively low as they occurred in 13 % of patients desensitized with acarians and 5 % of patients treated with pollen extracts. Severe reactions were less common and required the use of adrenalin in 2.3 and 0.8 % of patients respectively. With this routine protocol, accelerated desensitization to pneumallergens has become a technique which is easy to perform with appreciably reduced risks.

La désensibilisation accélérée a été introduite en 1930 par Freeman [7] et malgré des promesses sur le plan thérapeutique elle dût être abandonnée en raison de réactions secondaires importantes. Depuis 1980 en France nous disposons d'allergènes standardisés et les désensibilisations accélérées ont été reprises pour traiter les patients allergiques à divers pneumallergènes [2, 5, 6, 11, 12]. Les protocoles de désensibilisation sont divers et chaque Ecole a proposé les siens en fonction d'une dose totale à atteindre, qui semble proche pour plusieurs équipes [5, 11], de la rapidité avec

laquelle on atteint cette dose tout en tentant de réduire les réactions secondaires.

Depuis 1980, plus de 700 patients ont été désensibilisés à la clinique des maladies respiratoires de Montpellier selon la méthode accélérée avec des pneumallergènes standardisés. Après l'essai de quelques protocoles, nous avons proposé depuis un an un protocole standardisé qui semble donner satisfaction sur le plan clinique tout en permettant de n'observer que quelques réactions secondaires systémiques. Nous rapportons l'expé-

* Clinique des Maladies respiratoires, Hôpital l'Aiguelongue, Montpellier.

Tirés à part : Dr J. Bousquet, Clinique des Maladies respiratoires, Hôpital l'Aiguelongue, avenue du Major-Flandre, 34059 MONTPELLIER CEDEX.

Reçu le 11 janvier 1985. Accepté le 25 février 1985

HEJJAOU A., HAMMAMI M., SKASSA BROCIK W., DHIVERT H., MICHEL F.B., BOUSQUET J. — Protocole de désensibilisation accélérée aux pneumallergènes. Bilan d'un an de traitement. *Rev. fr. Allergol.*, 1985, 25 (n° 1), 29-33.

rience d'un an chez 176 patients allergiques aux acariens de la poussière de maison et 124 patients allergiques aux pollens de graminées.

MATERIELS ET METHODES

Patients

176 patients allergiques aux acariens de la poussière de maison, d'âge compris entre 3 et 72 ans, ont été sélectionnés selon des critères stricts :

— asthme et/ou rhinite perannuelles avec éventuellement recrudescence automnale ;

— tests cutanés positifs aux extraits de *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dpt), (extraits Alyostal ST, Laboratoires des Stallergènes, Fresnes) ;

— présence d'IgE spécifiques au Dpt (Laboratoires Pharmacia, Uppsala, Suède) ;

— éventuellement les patients ont eu un test de provocation allergénique selon une méthode décrite par ailleurs [3].

124 patients allergiques aux pollens de graminées d'âge compris entre 4 et 56 ans ont été sélectionnés selon des critères précis :

— présence d'une symptomatologie évoquant une pollinose printanière pendant au moins trois saisons, absence habituelle de symptômes d'allergie allergique perannuels sauf s'il existait une allergie associée aux acariens ou à d'autres allergènes perannuels ;

— tests cutanés positifs avec des extraits de pollens de graminées (Alyostal ST Laboratoires des Stallergènes, Fresnes) ;

— présence d'IgE spécifiques à un titre élevé (classe de RAST : 3 ou 4) (Laboratoires Pharmacia, Uppsala, Suède).

Allergènes utilisés pour désensibiliser les patients

Les allergènes standardisés Alyostal ST (Laboratoires des Stallergènes, Fresnes) ont été utilisés pour désensibiliser tous les patients.

Pour les patients allergiques aux acariens de la poussière de maison, seuls des extraits de Dpt ont été employés. La qualité de l'extrait d'acariens semble s'estomper rapidement en solution aqueuse [4] et nous avons eu recours à des allergènes unidoses à usage unique.

Pour traiter les polliniques, nous avons employé des extraits de dactyle. La stabilité des extraits de dactyle est remarquable [1] et nous n'avons pas eu besoin d'employer d'allergènes unidoses.

Protocoles de désensibilisation

Les protocoles de désensibilisation aux extraits de Dpt sont différents chez les enfants de moins

de 10 ans et chez les sujets plus âgés car la dose d'entretien est différente (tableaux I et II). Les protocoles de désensibilisation aux extraits de pollens de dactyles ne sont pas différents en fonction de l'âge des patients car en général ils ont plus de 8 ans (tableau III).

Les patients qui ont reçu une désensibilisation accélérée ne sont pas hospitalisés et pour éviter l'apparition de réactions retardées, un trai-

TABEAU I. — Protocole de désensibilisation accélérée aux acariens chez les sujets de plus de 10 ans.

Jour 1	8 h 30	0,1 IR
	9 h	0,5 IR
	9 h 30	1 IR
	10 h 30	2 IR
	14 h	4 IR (sauf si réaction locale > 5 cm : 3 IR)
Jour 2	8 h 30	6 IR
	10 h 30	8 IR
Jour 8		10 IR

La dose de 10 IR est la dose maximale à atteindre. Elle sera ultérieurement administrée toutes les semaines pendant 6 semaines, tous les 15 jours pendant 6 mois et tous les mois pendant 3 ans.

La désensibilisation est réalisée avec des extraits de *Dermatophagoides pteronyssinus* Alyostal ST.

TABEAU II. — Protocole de désensibilisation accéléré aux acariens chez les sujets de moins de 10 ans.

Jour 1	8 h 30	0,1 IR
	9 h	0,5 IR
	9 h 30	1 IR
	10 h 30	2 IR
	14 h	3 IR
Jour 2	8 h 30	5 IR

La dose de 5 IR est la dose maximale à atteindre. Elle sera ultérieurement administrée toutes les semaines pendant 6 semaines, tous les 15 jours pendant 6 mois et tous les mois pendant 3 ans.

La désensibilisation est réalisée avec des extraits de *Dermatophagoides pteronyssinus* Alyostal ST.

TABEAU III. — Protocole de désensibilisation accéléré aux pollens de dactyle (Alyostal ST).

Jour 1	8 h 30	0,01 IR
	9 h	0,05 IR
	9 h 30	0,1 IR
	10 h 30	0,2 IR
	14 h	0,4 IR (en cas de réaction locale > 5 cm la dose sera de 0,3 IR)
Jour 2	8 h 30	0,6 IR ou 0,7 IR en l'absence de réaction locale importante
Jour 8		0,7 IR
Jour 15		0,8 IR
Jour 22		1 IR
Jour 29		2 IR

La dose de 2 IR correspond à la dose maximale à atteindre. Elle sera administrée tous les 15 jours jusqu'à la date présumée de la saison pollinique. La dose co-saisonnière sera de 0,5 IR et le rythme d'injections bimensuel.

tement préventif est administré les deux jours de la désensibilisation (tableau IV).

Lors de la désensibilisation accélérée le protocole est ralenti ou stoppé en cas de réaction systémique ou en cas de réaction locale très étendue (taille supérieure à 5 cm).

Par ailleurs sont systématiquement exclus de toute désensibilisation les patients traités par bêtabloquants et une attention toute particulière doit être prise chez les patients anxieux et/ou neurotoniques. Cependant ces patients ne sont pas exclus de la désensibilisation accélérée.

Surveillance de la désensibilisation

Les patients en cours de désensibilisation accélérée sont surveillés régulièrement par examen respiratoire stéthacoustique, prise de la tension artérielle et du pouls, et, examen des réactions locales au point d'injection.

RESULTATS

Désensibilisation accélérée aux acariens

L'incidence des réactions secondaires systémiques lors de la désensibilisation accélérée avec des extraits de Dpt est indiquée dans le tableau V.

Seuls 2,3 p. cent des patients ont présenté une réaction importante nécessitant le recours à l'adrénaline. Plus de 75 p. cent des patients ont des réactions locales d'intensité variable mais parfois très étendues, comme dans le cas de la désensibilisation aux venins d'hyménoptères.

Trois patients ont présenté une réaction systémique lors des injections d'entretien, mais elles ont toujours été contrôlées sans problème.

La dose maximale atteinte par les patients est indiquée sur les figures 1 et 2. La dose d'entretien est atteinte en deux jours chez 70 p. cent des sujets de plus de 10 ans et chez 85 p. cent des enfants de moins de 10 ans. Dans tous les cas sauf un, en deux ou trois jours on atteint la dose de 1 IR (soit 0,1 ml au 1/1000).

Désensibilisation accélérée aux pollens de graminées

L'incidence des réactions secondaires systémiques lors de la désensibilisation aux pollens de dactyle est indiquée dans le tableau V. Seuls 0,8 p. cent des patients ont présenté une réaction systémique importante nécessitant le recours à l'adrénaline. Plus de 70 p. cent des patients désensibilisés ont eu une réaction locale d'étendue variable.

Six patients ont présenté une réaction systémi-

TABLEAU IV. — Prémédication effectuée les deux jours de la désensibilisation accélérée.

Prednisolone : 0,25 mg/kg/j le matin à 8 h 30
Kétotifène : 1 mg à 8 h 30 et à 20 h
Théophylline retard : 10 mg/kg/j en deux prises

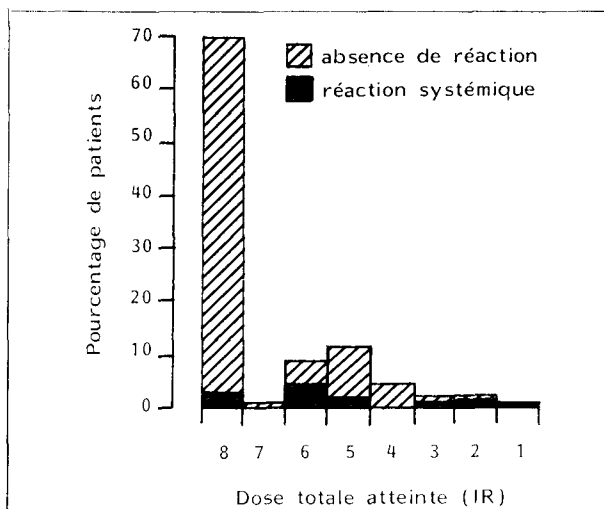


Fig. 1. — Dose maximale atteinte lors de la désensibilisation accélérée aux acariens chez les sujets de plus de 10 ans.

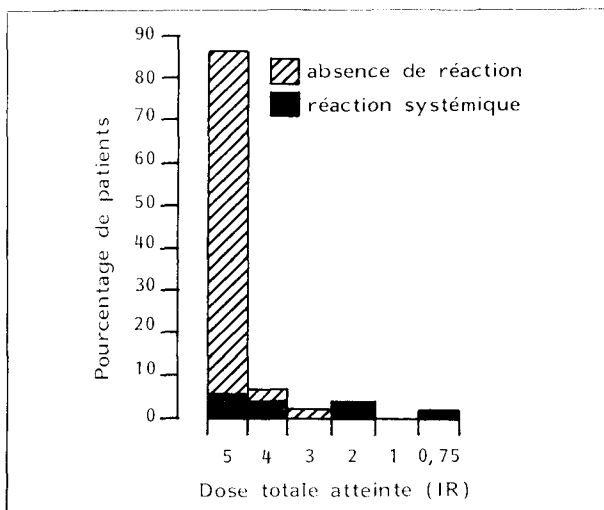


Fig. 2. — Dose maximale atteinte lors de la désensibilisation accélérée aux acariens chez les sujets de moins de 10 ans.

TABLEAU V. — Réactions secondaires observées lors de la désensibilisation accélérée : bilan d'une année (1984).

	Acariens	Graminées
n	176	124
Asthme/Rhinite	10,9 %	2,5 %
Urticaire	1,1 %	2,5 %
Asthme + Urticaire	1,1 %	0,8 %
Adrénaline	2,3 %	0,8 %
Bêta-mimétique	6,9 %	0,8 %

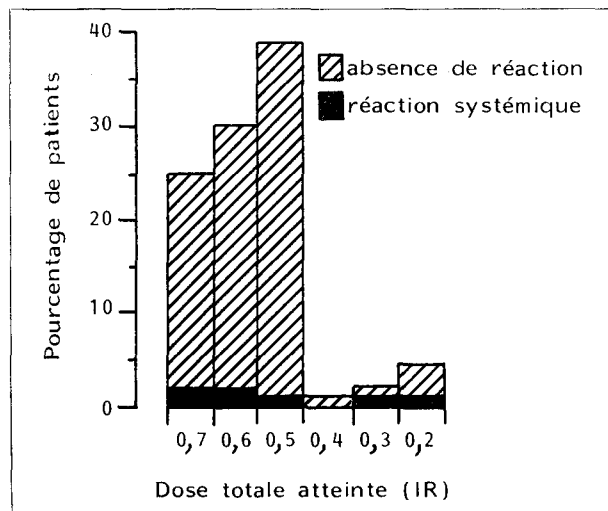


Fig. 3. — Dose maximale atteinte lors de la désensibilisation accélérée aux pollens de dactyle.

que minime lors des injections réalisées chez leur médecin praticien sans qu'aucune ne soit sévère.

La dose maximale atteinte par les patients est indiquée sur la figure 3. Dans un tiers des cas elle a pu être atteinte selon le protocole prévu en raison de l'importance des réactions locales. Dans tous les cas une dose de 0,2 IR (0,2 ml au 1/10.000) a été atteinte en deux ou trois jours.

DISCUSSION

La désensibilisation accélérée aux pneumallergènes est en général bien tolérée lorsque les patients reçoivent une dose maximale, dont nous avons prouvé par ailleurs lors d'études contrôlées et en double insu qu'elle était efficace [2, 5, 9, 10].

Les réactions observées chez nos patients lors de la désensibilisation accélérée sont habituelles lorsqu'on utilise des extraits aqueux puissants à dose élevée [2]. Il semble que le recours à une prémédication et une surveillance étroite des patients permette de prévenir un certain nombre de réactions systémiques. L'expérience de désensibilisations faites précédemment nous a permis de noter que des réactions systémiques surviennent souvent chez des patients qui ont des réac-

tions locales très étendues ou des réactions systémiques minimales. Il est donc préférable de ralentir un protocole de désensibilisation accélérée si de tels signes surviennent. Cependant, dans le cas de désensibilisation aux acariens, la dose maximale théorique a été atteinte dans plus de 70 p. cent des cas. Les patients désensibilisés aux pollens de graminées atteignent moins souvent la dose maximale théorique en deux jours et nous avons préféré n'arriver qu'à 70 ou 85 p. cent de la dose maximale plutôt que d'observer une incidence accrue de réactions systémiques [5].

L'étude que nous avons réalisée confirme les travaux précédents, effectués sans prémédication, qui montraient que l'on peut considérablement raccourcir les désensibilisations classiques car les réactions systémiques ne surviennent que pour des doses totales d'allergènes supérieures à 1 IR (0,1 ml au 1/1000) pour les extraits d'acariens et de 0,2 IR (0,2 ml au 1/10000) pour les extraits de pollen de dactyle.

Lors des injections d'entretien les patients n'ont présenté que d'exceptionnelles réactions systémiques, ce qui montre que les injections effectuées après une désensibilisation accélérée sont bien tolérées et que le recours aux allergènes standardisés de qualité constante et de durée de vie connue est un événement capital pour l'allergologue. Il n'est pas nécessaire de diminuer la dose injectée lors des changements de flacon malgré l'importance de la dose alors que c'est conseillé lorsque l'on n'utilise pas d'allergène standardisé [8].

L'incidence des réactions secondaires peut paraître élevée par rapport à certains travaux rétrospectifs [15] mais correspond en fait à une incidence relativement faible si on compare notre étude à celle de Van Metre et coll. [4] qui utilisent des extraits aqueux standardisés ou à des travaux en cours de publication provenant d'études scandinaves. Ainsi le recours à des allergènes de qualité qui permettent d'obtenir des résultats favorables dans 80 p. cent des cas (allergie aux acariens [2]) ou 85 p. cent des cas (allergie aux pollens de graminées [5]) n'est pas sans risque et les travaux rapportés dans cette étude montrent cependant une réduction du pourcentage des réactions secondaires par rapport aux études précédentes [2, 5] et aux travaux d'autres équipes qui ont recours à cette technique.

REFERENCES

1. Abou P., Bousquet J., Charpin J. et coll. — Durée de vie d'un extrait de dactyle (*Dactylis glomerata*) lyophilisé et reconstitué. *Rev. fr. Allergol.*, 1984, 24, 81-83.
2. Bousquet J., Calvayrac P., Dhivert H. et coll. — Rush immunotherapy with a standardized mite allergen. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1983, 69, 133.
3. Bousquet J., Dhivert H., Clauzel A.M., Hewitt B., Michel F.B. — Occupational allergy to sunflower pollen. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1985, 75, 70-74.
4. Bousquet J., Djoukhar F., Hewitt B. et coll. — Shelflife of a pollen and a mite standardized extract. *Clin. Allergy*, 1985, 15, 29-36.
5. Bousquet J., Guérin B., Dotte A. et coll. — Comparison of rush immunotherapy with a standardized allergen and an alum adjuved pyridine extracted material in grass pollen allergy. *Clin Allergy*, 1985, 15, 179-194.
6. Bousquet J., Guérin B., Michel F.B. — Désensibilisation accélérée aux pneumallergènes. *Presse méd.*, 1984, 13, 2679-2683.
7. Freeman J. — Rush inoculation with special reference to hay fever. *Lancet*, 1930, i, 744-748.
8. Grammer L., Patterson R. — Specific Immunotherapy. WHO Position paper, sous presse.
9. Hejjjaoui A., Braquemonnd P., Bousquet J., Demaille J., Michel F.B. — Efficacy of grass pollen immunotherapy according to the allergenic profile of the patients (abstract). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1985, 75, 164.
10. Jean F., Bousquet J., Hejjjaoui A., et coll. — Double-blind placebo controlled rush immunotherapy with grass pollen allergen and allergoid (abstract). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1985, 75, 164.
11. Leynadier F., Dry J. — Modalités de la désensibilisation spécifique. In : Bousquet J., Godard P., Michel F.B. ; *Désensibilisation spécifique*. Paris, Masson, 1985 (sous presse).
12. Nataf P. — Méthodes de désensibilisation rapide. *Allergie Immunologie*, 1983, 3, 147-148.
13. Nordvall S.L., Berg T., Johansson S.G.O., Lanner A. — Clinical studies of a purified timothy pollen extract : desensitization therapy with a purified timothy pollen preparation compared to crude timothy pollen extract. *Int. Archs Allergy appl. Immun.*, 1978, 67, 132-141.
14. Van Metre T.E. Jr., Adkinson N.F. Jr., Amodio E.J. et coll. — A comparison of immunotherapy schedules for injection treatment of ragweed pollen hay fever. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1982, 69, 181-192.
15. Vervloet D., Khairallah E., Arnaud A., Charpin J. — Enquête prospective nationale sur les accidents de la désensibilisation. *Rev. fr. Allergol.*, 1979, 19, 65-68.

■ ■ ■