

Peut-on modifier l'histoire naturelle de l'allergie respiratoire chez l'enfant ?

Quelle est la place en 2013 de l'immunothérapie spécifique ?

RÉSUMÉ : Communément appelée "désensibilisation" et définie par l'administration comme un extrait allergénique à des concentrations et des doses progressivement croissantes, l'immunothérapie spécifique (ITS) a été décrite il y a un peu plus d'un siècle, en 1911, par Noon et Freeman qui réalisèrent la première inoculation prophylactique contre le rhume des foins. Cette "vieille dame" a progressivement évolué pour devenir une thérapeutique moderne répondant aux règles d'évaluation de la médecine fondée sur les preuves. Son efficacité est désormais bien documentée à la fois dans la rhino-conjonctivite allergique et dans l'asthme. De plus, c'est le seul traitement à visée étiologique des manifestations respiratoires allergiques. Le développement de la voie sublinguale en immunothérapie s'est accompagné d'une multiplication d'essais cliniques, notamment chez l'enfant, enrichissant rapidement nos connaissances. Les années à venir promettent d'être passionnantes avec l'arrivée de résultats d'études qui confirmeront, nous l'espérons, l'impact potentiel de l'immunothérapie spécifique sur la marche allergique de l'enfant, de la rhinite à l'asthme. Ce dernier point est particulièrement important si on se réfère à l'asthme de l'enfant pour lequel aucune des molécules disponibles à ce jour n'a pu faire la preuve d'une quelconque action sur l'histoire naturelle de la maladie.



→ **B. DELAISI**
Unité de Pneumologie Pédiatrique,
Hôpital Robert Debré,
PARIS.

■ Mécanismes d'action

Les données les plus récentes indiquent que l'ITS agit à différents niveaux de la réaction allergique, incluant l'inhibition de l'activation des mastocytes et la libération d'histamine, la production d'IgE et l'activation des éosinophiles. Elle permet de réorienter la réponse immunitaire Th2 vers le type Th1, avec une prolifération des lymphocytes T régulateurs responsables d'une production accrue d'IL10 et de TGF- β , inhibant la prolifération des lymphocytes Th2. Bien qu'on ne puisse pas évaluer directement l'efficacité de l'ITS sur le niveau des IgE spécifiques ou des tests

cutanés, on observe progressivement une diminution des IgE spécifiques et surtout une augmentation des IgG4 spécifiques de l'allergène.

Après administration sublinguale, il existe une captation rapide, en moins de 10 à 20 minutes, de 75 à 85 % de l'allergène par les cellules dendritiques de la muqueuse buccale, puis une migration de l'allergène des cellules dendritiques vers les ganglions lymphatiques locorégionaux. L'antigène persiste dans ces ganglions pendant 48 heures environ, permettant la présentation de l'allergène aux lymphocytes T [1].

REVUES GÉNÉRALES

Allergologie

De quelles données d'efficacité dispose-t-on ?

1. Sur les symptômes de rhino-conjonctivite et d'asthme

L'efficacité de l'ITS est bien documentée à la fois dans la rhinite allergique et dans l'asthme, pathologies fréquemment associées. Plusieurs méta-analyses, régulièrement réactualisées, ont permis d'évaluer le niveau d'efficacité de l'immunothérapie spécifique dans ces deux affections. Pour l'asthme par exemple, la plus importante est la méta-analyse d'Abramson [2] qui, dans sa dernière mise à jour, a recensé 88 études d'immunothérapie par voie sous-cutanée menées sur des populations adultes et pédiatriques. Un effet statistiquement significatif a été retrouvé sur les symptômes de l'asthme, la consommation médicamenteuse et le niveau d'hyper-réactivité bronchique. Les principales recommandations internationales de prise en charge de l'asthme (GINA) [3] et de la rhinite allergique (ARIA) [4] intègrent d'ailleurs l'ITS, que ce soit par voie sous-cutanée (SCIT) ou par voie sublinguale (SLIT). Les niveaux de preuve sont élevés, de grade A dans les recommandations ARIA pour certains allergènes. En ce qui concerne l'asthme, les recommandations de la Société de pneumologie de langue française sont également de niveau très élevé (niveau I), mais uniquement pour l'ITS injectable. Dans ces recommandations publiées en 2007 [5], les experts indiquaient en effet qu'il n'était pas encore possible d'attribuer un niveau de preuve élevé à la voie sublinguale. La situation a depuis beaucoup évolué.

En effet, le développement de la forme de dissolution sublinguale, et en particulier le lyophilisat oral, a donné lieu à la publication en 2009 de deux études pédiatriques incluant chacune plus de 250 patients porteurs d'une rhino-conjonctivite allergique aux pollens de graminées [6, 7]. Les deux études publiées ont montré des résultats concordants avec ceux rapportés chez l'adulte [8, 9], avec

une diminution des scores symptomatiques sur la rhinite et la conjonctivite, associée à une diminution des scores de consommation médicamenteuse. Outre le caractère statistiquement significatif de ces résultats, leur pertinence clinique est à souligner avec une diminution, par rapport au groupe placebo, de l'ordre de 30 % des scores symptomatiques, pouvant aller jusqu'à 50 % pour les scores de symptômes de conjonctivite. Cela paraît cliniquement pertinent quand on connaît l'impact de ces symptômes sur la qualité de vie des patients et la difficulté à les maîtriser avec les thérapeutiques habituelles.

2. Sur la "marche allergique" : de la rhinite à l'asthme

La muqueuse respiratoire est commune du nez aux bronches et l'asthme est associé à une rhinite allergique dans près de 80 % des cas. Cette comorbidité est responsable d'un moins bon contrôle de l'asthme. La Société de pneumologie de langue française recommande d'ailleurs (grade B) de rechercher et de traiter une éventuelle rhinite pour améliorer le contrôle de l'asthme [5]. Dans un certain nombre de cas, l'apparition de la rhinite allergique précède l'asthme et il est important, pour cibler les mesures de prévention secondaire des enfants atteints d'une rhinite allergique mais non asthmatiques, de mieux connaître cette filiation.

Chez l'adulte, dans le cadre d'un observatoire européen [10] regroupant 14 pays et 29 centres, le risque de survenue d'un asthme sur 8,8 ans a pu être évalué chez 6641 patients âgés de 20 à 44 ans non asthmatiques à l'inclusion. L'incidence cumulative de l'asthme dans cette population était de 2,2 %, le risque relatif d'asthme durant cette période de 1,3 chez les patients atopiques ne présentant pas de rhinite, de 2,71 chez ceux présentant une rhinite non allergique et de 3,53 chez ceux ayant une rhinite allergique. Ces données soulignent le risque propre de la rhinite, et particulièrement de la rhinite allergique, dans la survenue ultérieure d'un asthme.

Chez l'enfant, des données particulièrement intéressantes sont apportées par une étude de cohorte à très long terme conduite en Tasmanie [11] et regroupant la quasi-totalité (98,9 %) des nouveau-nés de cette région d'Australie pour l'année 1961 (n = 8583). A l'âge de 7 ans, en 1968, les enfants ont été recontactés pour répondre à un questionnaire évaluant la présence de symptômes allergiques, dont l'asthme et la rhinite, et subir une exploration fonctionnelle respiratoire. Deux nouvelles évaluations ont été effectuées, l'une en 1974 (n = 7383/86 %) et l'autre en 2004 (n = 5529). Dans cette cohorte, la prévalence de la rhinite allergique était de 12,8 % à l'âge de 7 ans et 41,7 % des enfants avaient un asthme associé. Pour cette population présentant une rhinite allergique à l'âge de 7 ans, le risque de survenue d'un asthme par rapport à la population sans rhinite allergique était multiplié par 7,12 à la pré-adolescence (7 à 12 ans), par 4,34 à l'adolescence (12 à 20 ans) et par 2,19 à l'âge adulte (20 à 44 ans), soulignant encore une fois la relation existant entre rhinite allergique et risque de survenue ultérieure d'un asthme.

Les mesures de contrôle en allergènes de l'environnement ont montré un effet faible, nul, voire même paradoxalement délétère tant en prévention primaire que secondaire ou tertiaire des maladies allergiques respiratoires [12-14] et l'effet des corticoïdes inhalés, des antileucotriènes et des antihistaminiques s'interrompt rapidement à l'arrêt du traitement sans impact sur l'histoire naturelle de la maladie [15-17]. L'ITS est donc le seul traitement dont nous disposons ayant démontré une rémanence à l'arrêt du traitement. Cet effet a été confirmé dans une étude récente portant sur 634 patients adultes présentant une rhino-conjonctivite pollinique et évaluant contre placebo l'efficacité d'un lyophilisat sublingual aux graminées pris durant trois ans, avec une réduction significative des scores cliniques deux ans après l'interruption du traitement [18].

A-t-on le même niveau de preuve chez l'enfant ? Oui, mais ces travaux méritent cependant d'être confirmés car il s'agit

d'études assez anciennes portant sur de petits effectifs et la plupart du temps en ouvert [19-23]. Ils suggèrent que l'ITS :
 – lorsqu'elle est introduite au tout début de la "maladie allergique", pourrait modifier l'histoire naturelle [24] et ainsi réduire le risque de polysensibilisation chez les patients mono- ou pauci-sensibilisés [25];
 – lorsqu'elle était administrée chez des enfants ne souffrant que de rhinite, pourrait prévenir la survenue d'un asthme.

Dans ce cadre, une étude internationale, randomisée, contre placebo, actuellement en cours, la *GAP Study* [26], étudie l'effet d'une désensibilisation par un lyophilisat sublingual au pollen de fléole prescrit pendant trois ans chez des enfants présentant une rhinite allergique pollinique sans asthme. Son critère principal évalue la survenue d'un d'asthme jusqu'à deux ans après l'interruption de la désensibilisation. La période de recrutement s'est terminée fin 2010 (812 enfants inclus, âgés de 5 à 12 ans) et les résultats sont attendus pour l'année 2015.

Modalités d'utilisation

1. Quels enfants désensibiliser ?

L'indication de la désensibilisation repose sur la présence concomitante de plusieurs conditions :

>>> L'enfant doit présenter des manifestations de rhinite allergique ou d'asthme dont le caractère allergique a été démontré à la fois par l'enquête allergologique (tests cutanés et/ou dosage des IgE spécifiques) et surtout par l'existence d'une corrélation clinique entre les symptômes et l'exposition allergique.

>>> Les allergènes responsables des manifestations respiratoires doivent être en nombre limité. Il n'est en effet pas recommandé de proposer une immunothérapie spécifique quand plus de deux allergènes sont en cause. Il ne faut cependant pas confondre la présence d'un test positif,

qui traduit une sensibilisation parfois du fait de simples réactions croisées et sans pertinence clinique, avec l'allergie qui fait référence aux symptômes. Aussi, ce sera à l'allergologue de déterminer, au cas par cas, chez un enfant éventuellement polysensibilisé, l'intérêt d'une désensibilisation à un ou deux allergènes au maximum.

>>> Le ou les allergènes choisis doivent être standardisés et avoir été testés dans des essais contrôlés. En pratique, les allergènes concernés sont les pollens d'arbres (pour l'essentiel les bétulacées) et de graminées, ainsi que les acariens.

>>> Enfin, la symptomatologie de l'enfant doit être suffisamment gênante, insuffisamment contrôlée et/ou dépendante d'un traitement pharmacologique continu pour justifier la mise en place d'une ITS.

2. Par quelle voie ?

>>> **La voie sous-cutanée** est la voie historique, la plus ancienne. Son inconvénient réside dans la présence d'effets secondaires, locaux (au point d'injection), syndromiques (asthme, rhinite) mais aussi systémiques (urticaire, œdème, anaphylaxie) dont l'incidence est évaluée à 14 %, toutes sévérités confondues, avec de l'ordre de 0,05 à 0,6 % de réactions systémiques et un décès pour 1 à 2 millions d'injections. La présence de ces effets secondaires a conduit à recommander d'une part que l'injection soit réalisée par un médecin après vérification de l'état clinique et, d'autre part, une surveillance d'au moins 30 minutes après injection, avec accès à des moyens thérapeutiques appropriés en cas de réaction anaphylactique (adrénaline injectable). Chez les enfants les plus jeunes, l'acceptabilité est souvent mauvaise, rendant cette voie peu adaptée à cette tranche d'âge.

>>> **La voie sublinguale** a pour avantage d'être indolore et existe sous forme de gouttes sublinguales ou de comprimés. Les comprimés sont administrés en une prise quotidienne. Les effets secondaires sont

essentiellement locaux (démangeaison, brûlure), plus rarement systémiques à type de douleurs abdominales. Ils surviennent principalement en début de traitement, c'est pourquoi la première prise doit être faite au cabinet du médecin. Le profil de tolérance est aujourd'hui bien établi avec environ 1 milliard de doses administrées chez l'Homme, et des réactions anaphylactiques exceptionnelles [27].

Actuellement, l'efficacité clinique des voies sous-cutanée et sublinguale est jugée comme équivalente [28]. Cependant, le développement clinique actuel portant sur la voie sublinguale (lyophilisats et comprimés orodispersibles), la place de cette dernière s'en trouve progressivement renforcée.

Au total, en dehors de certains adolescents peu observants chez lesquels la voie sous-cutanée garde une place car administrée par un médecin qui peut à la fois contrôler et renforcer l'observance tout en évaluant l'évolution des symptômes, la voie sublinguale paraît, par sa tolérance et sa facilité d'administration, plus adaptée à l'enfant.

3. Contre-indications

Elles sont les mêmes que chez l'adulte : asthme sévère ou non contrôlé, déficit immunitaire, maladies auto-immunes ou oncologiques, prises de bêtabloquants, ainsi que l'aphtose pour la voie sublinguale. Cependant, ces contre-indications sont plus relatives qu'absolues et il est possible que la désensibilisation prenne progressivement une place y compris dans des asthmes difficiles à contrôler. La contre-indication en cas de pathologies dysimmunitaires se fonde sur des études anciennes qui mériteraient d'être réactualisées. A ces contre-indications classiques, il faut rajouter les difficultés prévisibles d'observance qui doivent être évaluées autant que possible avant de débiter ce traitement qui présente la particularité de devoir être suivi de manière prolongée (3 à 5 ans) et régulière pour un bénéfice durable.

REVUES GÉNÉRALES

Allergologie

4. Pour quels allergènes ?

Réalisable dès l'âge de 5 ans, la désensibilisation est conduite jusqu'à une dose "optimale", cliniquement efficace et bien tolérée, maintenue pendant au moins trois années consécutives.

>>> **Pour les allergènes perannuels** (acariens), l'ITS peut être débutée à n'importe quelle période de l'année. Son administration sera perannuelle, pour une durée de 3 à 5 ans. Cependant, il est recommandé d'en évaluer l'efficacité au bout de 6 à 12 mois. En cas d'efficacité insuffisante, un renforcement de la posologie pourra éventuellement être proposé. En l'absence d'efficacité claire à l'issue de cette évaluation initiale, le traitement sera interrompu.

>>> **Pour les allergies polliniques**, le traitement est idéalement débuté 4 mois avant la saison pollinique et possiblement 2 mois avant (nov/déc pour les bétulacées et janv/fév pour les graminées), puis poursuivi jusqu'à la fin de celle-ci. La poursuite du traitement les années suivantes s'effectuera après évaluation de l'efficacité à l'issue de la première saison. Elle s'effectuera sur trois années au total, pour la rémanence de l'effet, en suivant des modalités pré- et co-saisonnières ou perannuelles prenant en compte les caractéristiques du patient et les objectifs du traitement.

En cas de symptômes allergiques persistants, la prise d'antihistaminiques reste possible durant la désensibilisation, sans impact sur son efficacité.

Conclusion

Si les conditions de sélection précises des patients sont respectées, l'ITS est un traitement efficace de l'allergie respiratoire. Elle présente surtout la caractéristique d'être la seule approche thérapeutique actuelle à avoir un effet rémanent à l'interruption du traitement et à être capable de moduler l'histoire naturelle de l'allergie respiratoire. Elle souligne à ce titre la supériorité

d'une démarche d'acquisition d'une tolérance sur la démarche d'éviction de l'allergène, telle qu'elle a été déjà démontrée dans les allergies alimentaires et de plus en plus étayée dans les allergies respiratoires.

Le développement de la voie sublinguale, et en particulier depuis la commercialisation début 2011 d'un lyophilisat à dissolution sublinguale pour l'ITS aux pollens de graminées, s'accompagne à la fois d'études de qualité éclairant d'un jour nouveau ce domaine thérapeutique, mais aussi d'une plus grande facilité d'utilisation laissant envisager une prescription plus large et éventuellement plus précoce, dans le but de moduler la marche allergique de l'enfant, notamment de la rhinite allergique à l'asthme.

Bibliographie

- NOVAK N *et al.* Immunological mechanisms of sublingual allergen-specific immunotherapy. *Allergy*, 2011; 66: 733-739.
- ABRAMSON. Cochrane data base. 2010
- Global Initiative for Asthma (GINA): <http://www.ginasthma.org/>
- BROZEK JL *et al.* Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010; 126: 466-476.
- Recommandations de la SPLF sur l'Asthme et l'Allergie. *Rev Mal Respir*; 2007; 24: 221-232.
- BUFE A. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2009; 123: 167-173.
- WAHNI U. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2009; 123: 160-166.
- DAHL R *et al.* Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2006; 118: 434-440.
- DIETZ A *et al.* Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2007; 120: 1338-1345.
- SHABAN R *et al.* Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet*, 2008; 372: 1049-1057.
- BURGESS JA *et al.* Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol*, 2007; 120: 863-869.
- LAU S *et al.* Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet*, 2000; 356: 1392-1397.
- WOODCOCK A *et al.* Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004; 170: 433-439.
- MORGAN WJ *et al.* Results of a Home-Based Environmental Intervention among Urban Children with Asthma. *N Engl J Med*, 2004; 351: 1068-1080.
- BISGAARD H *et al.* Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med*, 2006; 354: 1998-2005.
- MURRAY CS *et al.* Seasonal prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomized, controlled study. *Lancet*, 2006; 368: 754-762.
- GUILBERT TW *et al.* Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med*, 2006; 354: 1985-1997.
- DURHAM SR *et al.* SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2012; 129: 717-725.
- COOLS M *et al.* Long-term effects of Specific immunotherapy administered during childhood, in asthmatic patients allergic to either house-dust mite or to both house-dust mite and grass pollen. *Allergy*, 2000; 55: 69-73.
- DI RIENZO V *et al.* Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy*, 2003; 33: 206-210.
- NOVEMBRE E *et al.* Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 114: 851-857.
- MOLLER C *et al.* Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol*, 2002; 109: 251-256.
- JACOBSEN L *et al.* Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*, 2007; 62: 943-948.
- DES ROCHES A *et al.* Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol*, 1997; 99: 450-453.
- PAPNO GB *et al.* 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: 1392-1397.
- VALOVIRTA E. Effect of AIT in children including potential to prevent the development of asthma. *Allergy*, 2011; 66 (Suppl. 95): 53-54.
- CALDERON MA *et al.* Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy*, 2012; 67: 302-311.
- KHINCHI MS *et al.* Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy*, 2004; 59: 45-53.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.