

Désensibilisation en médecine générale

Allergenic desensitization in general medicine

Michel O.

Clinique d'Immuno-Allergologie, Service de Médecine interne, CHU Brugmann, Université libre de Bruxelles (ULB)

RESUME

Cette synthèse discute les indications cliniques de la désensibilisation allergénique et leurs modalités d'administration en médecine générale. La rhinite et l'asthme léger allergique, non contrôlé après l'éviction allergénique associée aux traitements pharmacologiques, constituent les principales indications de la désensibilisation. L'article aborde ensuite l'intérêt de l'approche moléculaire pour décider cette thérapeutique et envisage de nouvelles indications comme certains asthmes sévères (FEV1 > 70 %).

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 226-9

ABSTRACT

This paper reviewed the clinical indications of allergenic desensitization with their practical use in general medicine. Besides allergic rhinitis and slight asthma, not controlled with allergen avoidance and pharmacotherapy, the paper discussed the interest of the molecular diagnosis and some possible future indications, such as more severe asthma (with FEV1 > 70 %).

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 226-9

Key words : allergy and immunology, general practitioners, desensitization

INTRODUCTION

L'allergie est une maladie qui résulte d'une part, d'une prédisposition génétique appelée atopie et d'autre part, d'une exposition environnementale à des allergènes et à différents cofacteurs comme le mode de vie rurale ou urbaine et les infections parasitaires et virales. Les manifestations cliniques de l'allergie sont principalement la rhino-conjonctivite, l'asthme, l'anaphylaxie, la dermatite atopique, l'œsophagite et certaines entéropathies et urticaires aiguës. Toutes ces maladies impliquent des mécanismes inflammatoires dépendant de la présence d'IgE spécifiques, de diverses cytokines (IL-5, IL-4, IL-13) et d'éosinophiles.

Les deux objectifs du traitement des allergies sont le contrôle de la maladie d'une part et sa guérison d'autre part. Le développement des traitements pharmacologiques a permis de contrôler la symptomatologie, la morbidité et la mortalité. Par exemple la mortalité de l'asthme a été largement réduite par l'utilisation des corticostéroïdes inhalés à haute dose à la fin des années '80. En Belgique, les décès par asthme chez les jeunes (< 34 ans) sont exceptionnels alors que des décès se produisent encore chez les asthmatiques plus âgés (> 65 ans). Depuis 2006, des biothérapies ont complété l'arsenal

thérapeutique, comme l'omalizumab (Xolair®), le mépolizumab (Nucala®), le reslizumab (Cinqaero®) ou le benralizumab (Fasenra®). Ces traitements doivent être poursuivis de manière continue le plus souvent et ne sont pas dénués d'effets secondaires parfois sérieux, comme avec les corticostéroïdes systémiques et topiques. Si les nouvelles biothérapies ont permis de réduire encore mieux la morbidité des asthmes les plus sévères, leur coût élevé à la charge de la société, continue à susciter la discussion.

La " guérison " des allergies est définie par la disparition des symptômes, qui se maintient à l'arrêt du traitement. Il existe deux approches pour " guérir " les allergies : supprimer l'exposition aux allergènes responsables (" éviction ") ou lorsque cela s'avère impossible, modifier la réponse immunitaire induite par cette exposition (" désensibilisation "). L'éviction est le moyen le plus simple mais elle est souvent difficile à atteindre. S'il est aisé de supprimer une plante, comme un ficus, parfois responsable d'allergie respiratoire et cutanée, il est beaucoup plus complexe d'éviter totalement l'exposition aux allergènes d'animaux, d'acariens ou de moisissures. L'éviction n'est pas envisageable pour les pollens. Dès lors, la seule stratégie " curative " actuellement envisageable est la " désensibilisation " ou " immunothérapie (IT) ". Son

but est d'obtenir une diminution progressive de la sensibilité allergénique par des mécanismes d'immuno-déviations, qui se maintiennent à l'arrêt du traitement.

MECANISMES

Le principe du traitement par IT est d'administrer l'allergène responsable après l'avoir modifié pour diminuer son " allergénicité " (afin de diminuer la réactivité clinique et donc les effets secondaires) tout en conservant ou en augmentant son immunogénicité (afin d'induire une réponse immunitaire différente de celle de l'allergie). Cette réponse immunitaire modifiée, appelée " immunodéviations " est caractérisée, entre autres, par l'activation de cellules T régulatrices et par la production d'anticorps de type IgG4 spécifiques de l'allergène et bloquant l'action des IgE. L'allergène modifié est administré en doses croissantes, selon diverses modalités, par voie orale (OIT - *Oral ImmunoTherapy*), sublinguale (SLIT - *SubLingual ImmunoTherapy*) ou sous-cutanée (SCIT - *SubCutaneous ImmunoTherapy*). L'OIT, principalement utilisée dans l'allergie alimentaire ne sera pas abordée ici parce que les mécanismes sont très différents et que l'on parle plutôt d'induction de tolérance que d'immunothérapie.

INDICATIONS

La désensibilisation est-elle indiquée dans la rhinite ? Dans l'asthme ? Saisonnier et/ou non saisonnier ? Chez l'enfant comme chez l'adulte ? Peut-elle prévenir l'asthme chez des patients avec une simple rhinite ? Les deux voies d'administration (sublinguale et sous-cutanée) sont-elles équivalentes ?

Une revue exhaustive récente, prenant en considération 5.932 études (dont 17 revues systématiques remplissaient les critères d'inclusion) concluait avec un niveau d'évidence modéré à fort que tant la SLIT que la SCIT sont efficaces parce qu'elles diminuent les traitements et les scores de symptômes¹. Toutefois, l'interprétation de cette conclusion doit rester prudente en raison de l'hétérogénéité des études, des populations et des allergènes et parce qu'il n'y a pas d'étude comparative de la SLIT et la SCIT.

En 2017, l'EAACI a publié un guide sur la désensibilisation allergénique en 2 parties comportant un total de plus de 380 pages^{2,3} :

L'IT comme **prévention de l'allergie** : la désensibilisation ne réduit pas le risque de développer une maladie allergique initiale. En revanche elle pourrait diminuer le risque d'asthme chez des patients avec rhinite, mais la durée de cet effet reste inconnue. Il n'est pas possible de conclure sur le rapport coût-bénéfice de cette approche préventive^{2,3} ;

Dans **l'asthme allergique**, l'IT diminue les symptômes et la consommation de médicaments, avec un léger risque d'effets secondaires locaux ou systémiques. Il n'y a pas assez de données pour conclure sur l'effet

à long terme et sur le rapport coût-bénéfice. L'amplitude de la réponse semble plus grande dans la SCIT que dans la SLIT. Les adultes > 18 ans répondent mieux que les plus jeunes (< 18 ans). Contrairement à la SLIT, la SCIT induit une diminution de l'hyperréactivité bronchique et une amélioration de la qualité de vie et (dans une étude) apporte un bénéfice à long terme⁴. Une étude récente rigoureuse suggère un effet protecteur de la SLIT (acarien) sur le risque d'exacerbation modérée ou sévère dans l'asthme non contrôlé par des corticostéroïdes inhalés⁵. Le consensus GINA du traitement de l'asthme a d'ailleurs intégré ces données en suggérant d'envisager ce traitement chez les patients asthmatiques de stades 3 et 4 (modérés et sévères) à la condition d'avoir un VEMS > 70 %.

Dans la **rhino-conjonctivite**, l'IT diminue les symptômes et la consommation de médicament et certaines études suggèrent que ce bénéfice se maintient après l'arrêt du traitement ce qui pourrait suggérer une " guérison ". L'IT est significativement efficace chez l'enfant et chez l'adulte, avec toutefois une amélioration plus importante des symptômes chez l'adulte avec la SCIT et comparable avec la SLIT. L'IT est efficace pour les allergènes saisonniers et non saisonniers, avec un effet plus important en faveur des allergènes non saisonniers^{2,3}.

A long terme (donc après arrêt du traitement), une étude montre un effet significatif avec la SCIT et deux études sont non significatives avec la SLIT^{4,6}. Les auteurs concluent que généralement l'IT (SCIT ou SLIT) allergénique pour les allergènes saisonniers et non saisonniers est efficace, mais regrettent d'une part l'hétérogénéité des études rendant leur comparaison difficile et d'autre part l'absence de données comparant la SCIT et la SLIT. Dans un document sur les recommandations pratiques de l'IT dans la rhinite allergique, la SCIT et la SLIT peuvent être utilisés pour les allergènes saisonniers ou non saisonniers, l'effet à long terme étant surtout observé pour les pollens de graminées lorsque le traitement est poursuivi au moins 3 ans⁶. Adapté de Durham *et al.*⁷, le tableau 1 compare les avantages et désavantages des 2 modalités dans la rhinite allergique de l'adulte.

Une revue récente a comparé l'IT dans l'asthme chez l'adulte et l'enfant⁸. La SLIT et la SCIT sont toutes les deux efficaces dans l'asthme chez l'enfant, mais plusieurs études suggèrent que la SCIT soit plus efficace. En revanche elle est associée à des effets secondaires systémiques plus fréquents, presque toujours la conséquence d'une erreur de dosage ou de la présence d'un asthme non contrôlé.

Ces dernières années de nouveaux outils diagnostiques en allergologie se sont développés : il s'agit de l'approche moléculaire du diagnostic. Au lieu d'identifier les IgE spécifiques d'un extrait d'allergènes (qui contient de nombreuses protéines potentiellement sensibilisantes), il est aujourd'hui possible d'identifier le composé spécifique de l'allergène auquel le patient est sensibilisé. Par exemple dans l'allergie aux acariens

Tableau 1 : Comparaison de la SCIT et la SLIT dans la rhinite allergique (adapté de Durham *et al.*⁶).

SCIT		SLIT
Efficace dans la rhinite saisonnière	>	Efficace dans la rhinite saisonnière
Rémission à long terme	<	Rémission à long terme
Efficace dans la rhinite non saisonnière	<	Efficace dans la rhinite non saisonnière
Efficacité enfants ?	=	Efficacité enfants ?
Réaction locale cutanée	=	Réaction locale orale
Injection par médecin	<	Auto-administration
Bonne adhérence	>	Adhérence problématique
Préférence du patient	=	Préférence du patient

il est classique de mesurer les IgE vis à vis du " Dpt " (*Dermatophagoides pteronyssinus*) ou de réaliser un test cutané avec cet extrait. Une réponse positive indique que le patient est sensibilisé à un ou plusieurs composés de cet extrait. Or les vaccins désensibilisants ne contiennent que certains de ces composés. Les vaccins sous-cutanés pour les acariens contiennent les allergènes majeurs Der p1 et Der p2 mais pas Der p5, Der p7 ou Der p21⁹. Cela signifie que si un patient présente un test cutané positif pour l'extrait d'acarien global (Dpt) parce qu'il est sensibilisé au composé " Der p5 ou 7 ", il est certain qu'il ne répondra pas au vaccin puisque ce dernier ne contient pas ces composés. Ainsi aujourd'hui, tenant compte des vaccins disponibles, on peut prédire qu'un patient sensibilisé à Der p1 ou 2 devrait être répondeur et inversement un patient négatif pour Der p1 ou 2 sera fort probablement non répondeur¹⁰. Cette approche vient d'ailleurs de faire l'objet d'un article de synthèse dans la revue " JACI "¹¹.

LA DESENSIBILISATION EN PRATIQUE

En pratique que peut-on recommander ?

Les indications de la désensibilisation

- **Clinique** : la rhino-conjonctivite et/ou asthme dont l'étiologie allergique est démontrée (tests cutanés et/ou IgE spécifiques) et dont les symptômes ne sont pas contrôlés avec le traitement pharmacologique et/ou en présence d'effet secondaire de ce dernier (exemples : épistaxis, mycose orale secondaire aux corticostéroïdes topiques) ;
- **Choix de l'allergène** : acariens, pollens de bouleau ou de graminées, chat (dans des cas particuliers). En théorie une sensibilisation à un allergène recombinant présent dans l'extrait devrait être démontrée (dosage IgE spécifique). Par exemple Der p1 ou Der p2 (codes d202 et 203 de Thermofischer) pour les extraits désensibilisants d'acariens, Bet v1 pour le bouleau (codes t215 de Thermofischer) et Phl p1/5 pour les graminées (codes g213 de Thermofischer) ;

- **Âge** : adultes préférentiellement, enfants (> 5 ans) éventuellement.

Les contre-indications

- Asthme non contrôlé (en particulier si VEMS < 70 %) ;
- Allergène de moisissures ;
- Lésions ou pathologie inflammatoire orale (SLIT) ;
- Antécédents d'anaphylaxie allergénique (SCIT).

Les modalités

SCIT : adulte ou enfant (> 12 ans, si compliance). Une progression semi-rapide des doses est souvent utilisée. Les doses d'entretien sont données toutes les 3 à 6 semaines. L'injection est un acte médical qui doit toujours être réalisé par un médecin apte à traiter une éventuelle réaction anaphylactique, avec une surveillance d'au moins 30 minutes après chaque injection.

SLIT : enfant ou adulte. Une progression rapide des doses est proposée. Pour les pollens, le traitement est débuté 4 mois avant la saison et poursuivi pendant la durée de la saison.

Disponibilité des produits en Belgique

Seules trois spécialités sont enregistrées en Belgique (Oralair, Grazax, Pharmedalgen).

Les autres spécialités nécessitent théoriquement une déclaration du médecin, destinée au pharmacien pour la délivrance du médicament (modèle disponible à l'adresse : <https://www.afmps.be/sites/default/files/downloads/AR-KB-2006-12-14-ANNEXE-VI.pdf>) (tableau 2).

Tableau 2 : Produits disponibles en Belgique.

Enregistrés	Non enregistré mais disponibles à l'importation
SLIT Oralair (Stallergène) Grazax (ALK) Itulazax (ALK) (en mars 2020)	SLIT Staloral (Stallergène)
SCIT Pharmedalgen (ALK) (guêpe et abeille)	SCIT Puréthal (Hal) Alutard (ALK)

CONCLUSION

Si le nombre d'études disponibles, en particulier pour la SLIT, est important, nombre d'entre elles sont difficilement interprétables parce que les méthodes utilisées ne sont pas validées. Certaines contre-indications sont aujourd'hui bien établies et doivent être suivies. Comme il n'y a pas d'étude comparative de la SLIT et la SCIT chez l'enfant ou l'adulte, le choix repose en grande partie sur le coût, l'expérience du clinicien et la préférence du patient.

Conflits d'intérêt : le Dr O. Michel a été chercheur pour la firme Stallergenes (2015-2018).

BIBLIOGRAPHIE

1. Nurmatov et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic overview of systematic reviews. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:24.
2. EAACI. Allergen immunotherapy guidelines. Part 1 systematic review. 2017. http://www.eaaci.org/documents/AIT_Guidelines_web_version.pdf
3. EAACI. Allergen immunotherapy guidelines. Part 2 recommendations. 2017. https://www.eaaci.org/documents/Part_II_-_AIT_Guidelines_-_web_edition.pdf
4. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;8:CD001186.
5. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH *et al*. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(16):1715-25.
6. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W *et al*. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(3):556-68.
7. Durham SR, Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):339-49.
8. Tsabouri S, Mavroudi A, Feketea G and Guibas GV. Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy in Allergic Asthma in Children. *Front. Pediatr*. 2017;5:82.
9. Casset A, Mari A, Purohit A, Resch Y, Weghofer M, Ferrara R *et al*. Varying allergen composition and content affects the in vivo allergenic activity of commercial Dermatophagoides pteronyssinus extracts. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;159(3):253-62.
10. Canonica GW, Bachert C, Hellings P, Ryan D, Valovirta E, Wickman M *et al*. Allergen Immunotherapy (AIT): a prototype of Precision Medicine. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):31.
11. Matricardi PM, Dramburg S, Potapova E, Skevaki C, Renz H. Molecular diagnosis for allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:831-43.

Correspondance :

O. MICHEL
CHU Brugmann
Service de Médecine interne, Clinique d'Immuno-Allergologie
Place A. Van Gehuchten, 4
1020 Bruxelles
E-mail: omichel@ulb.ac.be

Travail reçu le 11 juin 2019 ; accepté dans sa version définitive le 20 juin 2019.