

Quelle place prend l'immunothérapie par voie sous-cutanée ou sublinguale dans le traitement de l'asthme et de la rhinite allergique?

Julie Grenier¹, B.Pharm., M.Sc.

¹Pharmacienne, Groupe Lavoie Pharmacies, Québec (Québec) Canada

Reçu le 17 septembre 2015; Accepté après révision le 4 janvier 2016

Exposé de la question

L'immunothérapie est pertinente lorsque l'arsenal habituel de médicaments ne permet pas d'obtenir une maîtrise acceptable et suffisante des symptômes d'asthme et de rhinite allergique. C'est également une option lorsque l'évitement de l'allergène est impossible ou ne donne pas les résultats attendus¹⁻⁴. Les allergies affectent actuellement le quart de la population mondiale^{1,5}. Cet article a pour objectif de répondre à la question suivante : « Quelle est la position de l'immunothérapie ciblée par rapport aux standards thérapeutiques pour l'asthme et la rhinite allergique, en monothérapie ou en combinaison? »

Réponse à la question

Environ 300 millions de personnes dans le monde souffrent d'asthme^{1,6}. L'étiologie est allergique dans approximativement 50 % des cas. Jusqu'à 80 % des enfants et adultes atteints d'asthme sont touchés par la rhinite allergique^{5,7}. Pour ces personnes, les études épidémiologiques rapportent que deux tiers présentent au moins un symptôme suffisamment grave pour nuire à la qualité du sommeil, à la productivité ou au bien-être psycho-social^{6,7}. En 2015, Calderón et coll. ont publié un survol des options thérapeutiques disponibles pour les personnes aux prises avec des allergies respiratoires aux acariens⁷. L'évitement de l'allergène est fortement recommandé. Bien qu'elle soit variable, l'efficacité des antihistaminiques de deuxième génération, des corticostéroïdes intranasaux et des antagonistes des leucotriènes est bien documentée pour la rhinite. Celle des corticostéroïdes inhalés, des bronchodilatateurs à longue durée d'action, des antagonistes des leucotriènes et des anticorps monoclonaux anti-immunoglobuline E (anti-IgE) est bien documentée pour l'asthme allergique, mais cette efficacité ne se prolonge pas au-delà de la durée du traitement^{8,9}. L'immunothérapie ciblée avec des allergènes précis, sans être appuyée par plusieurs données probantes, fait toutefois preuve, quant au soulagement des symptômes, d'une certaine efficacité qui perdure même une fois les traitements terminés, puisqu'un tel traitement modifie la réponse du système immunitaire^{8,9}. Dans le consensus international sur l'immunothérapie en allergie de 2015,

Jutel et coll. rapportent que l'immunothérapie n'est utilisée que par 10 % des personnes atteintes d'asthme ou de rhinite allergique, alors qu'il s'agit du seul traitement documenté qui peut modifier le cours de ces maladies, en modifiant la réponse immunitaire⁵.

En 1911, les chercheurs Leonard Noon et John Freeman furent les premiers à décrire l'efficacité de l'immunothérapie^{4,5,7,10}. Depuis ce temps, la procédure de désensibilisation est utilisée pour traiter l'hyperactivité des réactions lors d'un contact avec un allergène spécifique d'un anticorps IgE⁴. En exposant le corps régulièrement à des quantités croissantes d'allergène, une modification du système immunitaire peut être observée et une tolérance à l'allergène se développe graduellement, ce qui entraîne une diminution des symptômes d'allergie⁶. Les allergènes de la flore diffèrent selon les saisons : au printemps, le pollen des arbres est très présent dans l'air, mais au début de l'été, c'est celui des graminées qui prédomine, lui-même succédé par une abondance de pollen d'herbe à poux. Pour ces allergènes, l'immunothérapie sera présaisonnière dans le cas de monosensibilisation, mais les protocoles annuels sont également suggérés dans les cas de polysensibilisations. Pour les autres allergènes (animaux, acariens ou substances liées au travail), l'immunothérapie sera annuelle⁶.

Discussion

L'immunothérapie avec des allergènes ciblés est la seule option thérapeutique basée sur l'étiologie de l'asthme et de la rhinite allergique qui permet à l'heure actuelle de modifier l'évolution de ces maladies^{1,3,5,6,8,9,11}. Il a été démontré qu'elle prévient également la survenue de nouvelles allergies et de l'asthme^{1,12}. Son efficacité a pu être démontrée dans des études menées aussi bien auprès d'enfants que d'adultes^{1,5,13}. Le mécanisme de désensibilisation n'est pas complètement défini¹¹. Les modes d'action proposés comprennent l'introduction d'une désensibilisation rapide et de longue durée, une tolérance immunitaire propre aux allergènes ciblés et la suppression de l'inflammation des tissus atteints^{1,9}. Les symptômes et l'utilisation de médicament diminuent et la qualité de vie des personnes s'améliore^{1,3,9}. Afin de cibler les allergènes, le médecin spécialiste procède

à une série de tests cutanés et compare leurs résultats aux antécédents de la personne. Ainsi, pour un allergène donné, il faut à la fois un test cutané positif et une corrélation avec les antécédents de la personne par rapport à cet allergène pour commencer l'immunothérapie sous-cutanée ou sublinguale (tableau I)^{5,6,13,14}.

Immunothérapie sous-cutanée

C'est en répétant l'administration de préparations d'allergènes qu'une tolérance immunologique et clinique envers les allergènes ciblés apparaît^{1,5,6,8}. Il existe d'abord une phase d'induction, suivie d'une phase de maintien. La personne peut ensuite être exposée à l'allergène de façon naturelle tout en présentant une diminution des symptômes, voire même, dans 25 % des cas, sans manifester de symptômes d'asthme ou de rhinite⁷. La préparation d'allergènes est administrée par voie sous-cutanée, puis la réaction locale est mesurée et la rougeur évaluée. Chaque fois que le diamètre de l'induration est inférieur à 50 mm, la dose peut être augmentée¹¹. L'immunothérapie sous-cutanée (ITSC) utilise une dose progressive une ou deux fois par semaine avec deux jours d'intervalle, pour arriver à une dose d'entretien administrée une fois par mois⁶.

La durée optimale de la désensibilisation sous-cutanée est de trois à cinq ans^{1,6,10}. Par ailleurs, selon plusieurs études, la thérapie semble devenir cliniquement efficace après une période de deux à quatre mois⁷. Dans le cas où aucune amélioration clinique n'est perçue après une année, il faut réévaluer la pertinence du traitement¹⁰. L'effet de la désensibilisation semble persister jusqu'à 12 ans après la fin du traitement¹¹. Les traitements de désensibilisation en mode continu ou en période présaisonnière ont tous les deux été associés à une diminution des symptômes et des recours à la médication pour maîtriser les symptômes d'asthme et de rhinite¹. Un traitement de désensibilisation permettrait d'économiser jusqu'à 80 % des coûts des médicaments permettant de soulager les symptômes d'allergie^{1,3,9}.

Immunothérapie sublinguale

En 1998, l'Organisation mondiale de la Santé a accepté l'immunothérapie sublinguale (ITSL) comme choix acceptable en remplacement de l'ITSC¹³. L'ITSL utilise des comprimés qui contiennent des allergènes lyophilisés. Il existe différents produits pour l'ITSL sur le marché, notamment les comprimés contenant un extrait allergénique

Tableau I. Recommandations de l'AAIQ : consignes avant de passer les tests d'allergie cutanés¹⁴

Cessez de prendre tout médicament qui contient des antihistaminiques cinq jours avant le rendez-vous; si vous ne pouvez cesser de les prendre, n'oubliez pas d'en discuter avec l'allergologue. N'hésitez pas à en parler à votre pharmacien.

- P. ex. : desloratadine, hydroxyzine, diphenhydramine, loratadine, cétirizine, kétotifen

Continuez de prendre les médicaments pour soulager les symptômes d'asthme, les crèmes pour traiter l'eczéma, les médicaments inhalés pour le nez et tout autre médicament pris pour traiter une condition médicale autre que les allergies.

Apportez votre profil pharmacologique complet et à jour.

Les tests d'allergie cutanés sont effectués en égratignant la peau. Ils sont inoffensifs et se font en quelques minutes.

Abréviation : AAIQ : Association des Allergologues et Immunologues du Québec

de pollen des graminées, un extrait d'allergène standardisé de petite herbe à poux ou un extrait allergénique standardisé de fléole des prés.

Bien que peu d'études comparatives existent permettant une comparaison directe entre l'ITSC et l'ITSL, les conclusions des auteurs d'études de comparaisons indirectes tendent à démontrer l'efficacité non inférieure de la voie sublinguale par rapport à la voie sous-cutanée, ainsi qu'une innocuité comparable des deux approches thérapeutiques^{3,9,15}. En 2012, Bahceciler a comparé les voies sous-cutanée et sublinguale en utilisant les données disponibles les plus récentes. Il a conclu que l'amélioration clinique survenait plus rapidement avec l'immunothérapie par voie sous-cutanée que par voie orale en raison d'une légère différence dans le blocage des IgE, mais que les deux voies étaient efficaces pour traiter les maladies respiratoires allergiques¹⁵. Objectivement, les deux voies d'administration entraînent une augmentation du taux des lymphocytes T1, des lymphocytes T régulateurs et des immunoglobulines G4, ainsi qu'une diminution du taux des IgE⁸. Yukselen et coll. ont passé en revue quatre essais contrôlés à répartition aléatoire qui comparent directement l'ITSC et l'ITSL pour les asthmatiques. Leurs analyses tendent à démontrer que l'ITSC posséderait une efficacité supérieure, qui se manifesterait en outre plus rapidement¹⁶.

L'ITSL avec l'extrait allergénique de pollen des graminées est indiquée pour le traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière modérée à grave associée au pollen de graminées¹⁷. Elle est indiquée pour les personnes de 5 à 50 ans qui ont un test cutané positif au pollen de poacées et qui ont eu une réponse insatisfaisante à la pharmacothérapie conventionnelle deux années consécutives pendant la saison des allergies. Chaque comprimé contient les extraits de pollen lyophilisé de cinq graminées. Le traitement devrait démarrer quatre mois avant le début de la saison des allergies et continuer tout le long de celle-ci. En l'absence d'amélioration après trois saisons, il faut envisager l'interruption du traitement pour les adultes. Pour les enfants, l'expérience avec le produit est seulement d'une saison. Pour tous, l'administration de la première dose doit s'effectuer sous supervision médicale et être suivie d'une période d'observation. Le protocole thérapeutique dure trois jours et consiste en un comprimé par jour en dose croissante, soit 100 IR (indice de réactivité) au jour un, 200 IR au jour deux, la dose d'entretien de 300 IR étant maintenue par la suite. Il est important que les utilisateurs soient capables de reconnaître les réactions indésirables possibles et leur gravité¹⁷.

L'ITSL avec l'extrait d'allergène standardisé de petite herbe à poux est indiquée pour les personnes de 18 à 65 ans présentant une allergie à l'herbe à poux et qui ont un test cutané positif pour *Ambrosia artemisiifolia*. La première dose doit être administrée sous supervision médicale et la personne doit demeurer en observation. Les doses subséquentes peuvent être prises à la maison¹⁸.

Enfin, l'ITSL avec l'extrait d'allergène standardisé de fléole des prés est indiquée pour le traitement des signes et des symptômes de l'allergie aux graminées chez les adultes et les enfants d'un âge égal ou supérieur à cinq ans qui ont reçu un diagnostic confirmé de rhinite allergique depuis deux saisons polliniques et qui ont obtenu un test cutané positif pour *Phleum pratense*¹⁹. Les études comparant directement

l'efficacité et l'innocuité de l'ITSC et de l'ITSL sont peu nombreuses et la pratique actuelle repose davantage sur la comparaison indirecte de certains paramètres tels que la maîtrise des symptômes de rhinite allergique ainsi que la diminution de l'utilisation de corticostéroïdes inhalés ou du nombre de réactions systémiques⁸.

Anticorps anti-IgE

L'omalizumab est un anticorps humanisé recombinant qui se lie spécifiquement aux IgE libres, les empêchant ainsi de s'attacher aux récepteurs présents sur les mastocytes et les basophiles et d'entraîner la libération de médiateurs de la réaction allergique^{12,20}. En 2004, Normansell et coll. ont effectué une revue de la documentation scientifique afin d'évaluer l'efficacité de l'omalizumab par rapport au placebo et aux autres thérapies conventionnelles pour le traitement de l'asthme pour les adultes et les enfants de plus de six ans¹². Des 25 études revues, 19 examinaient l'efficacité de l'omalizumab en association avec les corticostéroïdes inhalés. Aucune des études n'a directement comparé l'omalizumab et l'immunothérapie. Un nombre significativement supérieur de personnes recevant l'omalizumab ont pu diminuer ou même cesser l'utilisation de corticostéroïdes inhalés par rapport aux personnes prenant le placebo¹². L'omalizumab est une solution de rechange à l'immunothérapie pour les sujets présentant un asthme allergique grave, pour lesquels la sensibilisation à au moins un allergène a été démontrée et qui ne voient pas leurs symptômes maîtrisés avec la thérapie conventionnelle¹². Cet anticorps peut servir de prétraitement avant que le patient entreprenne une désensibilisation rapide par immunothérapie afin de réduire le risque de réactions anaphylactiques et d'effets indésirables^{4,9}. Kopp et coll. ont tenté de vérifier les répercussions d'un traitement sur 18 semaines par omalizumab concomitant à une immunothérapie ciblée pour les personnes asthmatiques ou atteintes de rhinites allergiques. Ils n'ont cependant pas pu démontrer d'avantages supplémentaires en matière d'efficacité à long terme découlant de l'ajout de la thérapie anti-IgE, mis à part une diminution des symptômes pendant la période de désensibilisation²⁰.

Limites et contre-indications

Au moment de se tourner vers l'immunothérapie, le médecin et son patient doivent prendre plusieurs facteurs en considération : la disponibilité des allergènes, les facteurs géographiques, le coût du traitement ainsi que les caractéristiques et les préférences de la personne à traiter et du médecin^{1,11}. Dans une revue d'articles publiée en 2011 et soulignant le 10^e anniversaire de l'immunothérapie utilisant des allergènes recombinants, les auteurs soulignent le travail important à venir des compagnies pharmaceutiques afin de mettre au point des allergènes à l'aide de matériel recombinant. Ceux-ci seront idéalement plus standardisés afin d'améliorer la qualité des traitements d'immunothérapie sur le marché⁴. Un asthme grave ou incontrôlé représente une contre-indication potentielle à l'immunothérapie, en raison de la survenue possible d'effets indésirables graves¹. D'autres contre-indications à l'immunothérapie comprennent une maladie cardiaque grave, des troubles de la fonction pulmonaire, une angine instable, un événement cardiovasculaire récent, une fibrillation auriculaire, une

hypertension non contrôlée ou la prise de bêta-bloquants¹³. Les femmes enceintes peuvent poursuivre un traitement en phase d'entretien, mais il n'est pas recommandé qu'elles commencent un traitement¹³. Habituellement, les enfants d'un âge égal ou supérieur à cinq ans coopèrent suffisamment bien pour être capables de recevoir l'immunothérapie¹³. Les effets indésirables peuvent être locaux ou généraux. Les réactions locales surviennent dans environ 0,1 % des injections^{10,11}. La majorité des réactions générales surviennent habituellement dans les 30 minutes suivant l'administration de la préparation d'allergènes^{10,11}. Pour cette raison, les personnes qui reçoivent une injection d'allergènes doivent demeurer sous surveillance étroite pour une période de 30 à 45 minutes après l'injection^{1,10}. L'adhésion thérapeutique est un facteur qui limite l'utilisation de l'ITSC, puisque les personnes doivent recevoir en tout jusqu'à 80 injections, à raison d'une injection une à trois fois par semaine au début (période de traitement), puis toutes les deux à quatre semaines pour une période de trois à cinq années (période de maintien)^{2,6,11}. Sur ce plan, l'ITSL est intéressante, car elle permet d'éviter les visites régulières au cabinet du médecin.

Le coût annuel de l'ITSC pour les patients s'élève à environ 200 à 400 \$ avant le remboursement par la Régie d'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) ou les assureurs privés. Comme l'ITSL possède le statut de médicament d'exception à la RAMQ, le médecin doit faire une demande d'autorisation de paiement pour que la personne soit remboursée. L'ITSL coûte 684 \$ pour une période de six mois. Le coût annuel de la thérapie anti-IgE peut atteindre plusieurs milliers de dollars. Pour que le patient puisse obtenir un remboursement de la part de la RAMQ, il doit avoir le statut de patient d'exception et le médecin doit également remplir une demande d'autorisation de paiement.

Recommandations

Le nombre de cas d'allergies est en croissance constante^{1,2}. Bien que les lignes directrices pour la prise en charge de l'asthme et de la rhinite allergiques recommandent l'utilisation de l'immunothérapie, les médecins ont rarement recours à cette option thérapeutique⁷. En effet, moins de 10 % des personnes atteintes de rhinite ou d'asthme allergique se voient proposer ce choix de traitement². Puisque l'immunothérapie permet de modifier l'évolution de la maladie et qu'elle fait preuve d'innocuité et d'efficacité, elle devrait devenir plus populaire à mesure que de nouvelles voies d'administration sont mises au point^{2,7,9}. À l'heure actuelle, l'immunothérapie ciblée à l'aide d'extraits d'allergènes n'est pas utilisée pour traiter les allergies alimentaires¹⁰.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par l'auteur.

Conflits d'intérêts

L'auteur a rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflit d'intérêts potentiel. L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Jutel M. Allergen-specific immunotherapy in asthma. *Curr Treat Options Allergy* 2014;1:213-9.
2. Senti G, von Moos S, Kündig TM. Epicutaneous allergen administration: is this the future of allergen-specific immunotherapy? *Allergy* 2011;66:798-809.
3. Dranitsaris G, Ellis AK. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: an indirect analysis of efficacy, safety and cost. *J Eval Clin Pract* 2014;20:225-38.
4. Valenta R, Linhart B, Swoboda I, Niederberger V. Recombinant allergens for allergen-specific immunotherapy: 10 years anniversary of immunotherapy with recombinant allergens. *Allergy* 2011;66:775-83.
5. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W et coll. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:556-68.
6. Hotte S. L'immunothérapie. L'Association des Allergologues et Immunologues du Québec. 2011-2015 [en ligne]. http://www.allerg.qc.ca/Information_allergique/2_4_immunotherapie.html (site visité le 2 décembre 2015).
7. Calderón MA, Frankland AW, Demoly P. Allergen immunotherapy and allergic rhinitis: false beliefs. *BMC Med* 2013;11:1-5.
8. Calderón MA, Kleine-Tebbe J, Linneberg A, De Blay F, Hernandez Fernandez de Rojas D, Virchow JC et coll. House dust mite respiratory allergy: an overview of current therapeutic strategies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:843-55.
9. Ridolo E, Montagni M, Melli V, Braidò F, Incorvaia C, Canonica GW. Pharmacotherapy of allergic rhinitis: current options and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:73-83.
10. Nelson MR, Cox L. Allergen immunotherapy extract preparation manual. Chapter 9. Dans : American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Practice management resource guide. 2012. p. 1-39. [en ligne] http://www.jcaaiservices.org/Ch-9_Allergen_Immunotherapy_Extract_Preparation_Manual_JCAAI_12-13.pdf (site visité le 2 décembre 2015).
11. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M et coll. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1288-96.
12. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003559.
13. Overview of allergen immunotherapy. Project immune readiness. [en ligne] http://www.instanted.com/vhcopir.org/dodvac/vaccines/imther1/10525.asp?student_id=testID123 (site visité le 27 août 2014).
14. Association des Allergologues et Immunologues du Québec. Instruction pour la consultation en allergie. [en ligne] http://www.allerg.qc.ca/Information_allergique/Aide%20Memoire%20Consultation%20Allergies.pdf (site visité le 2 décembre 2015).
15. Bahceciler NN, Galip N. Comparing subcutaneous and sublingual immunotherapy: what do we know? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:640-7.
16. Yukselen A, Kendirli SG. Role of immunotherapy in the treatment of allergic asthma. *World J Clin Cases* 2014;2:859-65.
17. Paladin. Monographie de produit : Oralair. [en ligne] http://www.paladinlabs.com/pdf_files/Prescriber_fr.pdf (site visité le 24 septembre 2014).
18. Merck. Monographie de produit : Ragwitek. [en ligne] http://www.merck.ca/assets/fr/pdf/products/ci/RAGWITEK-CI_F.pdf (site visité le 3 septembre 2014).
19. Monographie de produit : Grastek [en ligne] http://www.merck.ca/assets/fr/pdf/products/GRASTEK-PM_F.pdf (site visité le 2 décembre 2015).
20. Kopp MV, Hamelmann E, Bendiks M, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC et coll. Transient impact of omalizumab in pollen allergic patients undergoing specific immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:427-33.