



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2017) xxx–xxx

Épidémiologie des effets secondaires de l'immunothérapie allergénique

Epidemiology of the adverse effects of allergenic immunotherapy

F. Amat*, M. Bourgoïn-Heck, P. Tallon, C. Paluel-Marmont, N. Lambert, J. Just

Inserm UMR.S1136, department of allergology, faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, centre de l'asthme et des allergies, hôpital d'enfants Armand-Trousseau, Sorbonne universités, UPMC université Paris 06, AP-HP, 75012 Paris, France

Reçu le 8 février 2018 ; accepté le 15 février 2018

Résumé

L'immunothérapie allergénique est connue depuis longtemps en allergie respiratoire, dans sa modalité sublinguale ou sous-cutanée. L'immunothérapie allergénique par voie orale est utilisée plus récemment dans l'allergie alimentaire. Il est proposé d'évaluer, dans une revue narrative de la littérature, la fréquence et les facteurs de risque de leurs effets indésirables éventuels.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Effets indésirables ; Immunothérapie ; Épidémiologie

Abstract

Allergenic immunotherapy has long been used in respiratory allergy in its sublingual and sub-cutaneous forms. Oral allergenic immunotherapy has been used more recently in treating food allergies. Via a narrative literature review, we propose to assess the incidence of any adverse events as well as associated risk factors.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Adverse effects; Immunotherapy; Epidemiology

1. Introduction

L'immunothérapie allergénique est le traitement spécifique de l'allergie, avec un effet modificateur sur l'histoire naturelle de la maladie allergique. Dans l'allergie respiratoire, les recommandations sont en faveur de l'immunothérapie allergénique chez les patients atteints de rhinite allergique. Son utilisation chez les patients asthmatiques allergiques reste débattue, car la plupart des études avait jusque-là un niveau de preuve modéré dans cette indication. Les méta-analyses pèchent par leur

hétérogénéité (type d'allergène utilisé-pollens ou acariens, modalités d'administration de l'immunothérapie sublinguale ou injectable, etc), et par les faibles effectifs des séries qui la constituent. Toutefois, de nouveaux essais robustes, randomisés en double insu démontrent le bénéfice de l'immunothérapie allergénique dans l'asthme. Les recommandations du Global Initiative of Asthma en 2017 ont ainsi préconisé que l'immunothérapie allergénique, dans sa voie sublinguale, devrait être considérée comme traitement additif chez les patients adultes asthmatiques allergiques aux acariens avec exacerbations persistantes sous traitement inhalé conventionnel. Dans l'allergie alimentaire, bien que le régime d'éviction soit pour le moment seul recommandé, l'immunothérapie allergénique par voie orale (ITO) semble une alternative prometteuse, visant à protéger les patients de réaction anaphylactique à seuil bas en cas d'ingestion accidentelle.

* Auteur correspondant. Service d'allergologie pédiatrique, hôpital d'enfants Armand-Trousseau, 26, avenue du Dr-Netter, 75012 Paris, France.

Adresse e-mail : flore.amat@aphp.fr (F. Amat).

<https://doi.org/10.1016/j.reval.2018.02.185>

1877-0320/© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Tableau 1
Classification des EI de l'immunothérapie SL et SC. Présentation simplifiée d'après [1].

EI locaux de l'immunothérapie SL				
Symptômes	Grade 1 (léger)	Grade 2 (modéré)	Grade 3 (sévère)	
Prurit, gonflement de la bouche, de la langue ou des lèvres	Non gênant Et Pas de traitement nécessaire	Gênant Ou Nécessitant un traitement	Grade 2 Et Arrêt de l'immunothérapie en raison des EI	
Irritation de la gorge	nécessaire	Et		
Nausées	Et	Poursuite de l'immunothérapie possible		
Douleur abdominale	Poursuite de l'immunothérapie possible			
Vomissements				
Diarrhée				
Brûlures d'estomac				
Oedème de la luette				
EI systémiques de l'immunothérapie SC				
Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Un seul système atteint parmi : cutanéomuqueux (prurit généralisé, urticaire, flush, angio-œdème) ; ou ; respiratoire haut (rhinite, prurit de gorge, toux haute) ; ou ; atteinte conjonctivale : ou ; autre (nausée, goût métallique, mal de tête)	Plus d'un système atteint parmi grade 1, ou atteinte : respiratoire basse (crise d'asthme avec chute < 40 % du DEP et répondant aux bronchodilatateurs) ou ; gastro-intestinale (crampes abdominales, vomissements, diarrhée) ou ; autre (spasmes utérins)	Atteinte respiratoire basse (crise d'asthme avec chute ≥ 40 %, et ne répondant pas aux bronchodilatateurs) ou ; haute (atteinte laryngée, œdème de la luette, œdème de la langue avec ou sans stridor)	Atteinte respiratoire haute ou basse (insuffisance respiratoire) ou ; cardiovasculaire (hypotension) avec ou sans perte de conscience	Décès

Ces deux approches, immunothérapie dans l'allergie respiratoire et immunothérapie dans l'allergie alimentaire, sont, comme tout traitement, non exemptes d'effets indésirables (EI). Nous allons ici décrire leur épidémiologie.

2. Allergie respiratoire : sécurité de l'immunothérapie sublinguale (SL) et sous-cutanée (SC)

La World Allergy Organization a défini les modalités de classification des EI allergiques locaux dans l'immunothérapie SL et systémiques dans l'immunothérapie SC, en 5 grades [1] (Tableau 1). Une récente méta-analyse a repris, dans ses objectifs secondaires, les EI liés à l'immunothérapie dans l'asthme allergique [2]. Les données issues d'essais contrôlés randomisés et d'études de cas ont été analysées. Le risque d'EI quelle que soit la modalité (SL ou SC) augmentait de façon significative (RR : 1,74 ; IC 95 % : 1,38–2,2), avec un excès de risque plus important en cas d'immunothérapie SC (RR : 2,22 ; IC 95 % : 1,48–3,33). Un excès de risque de réaction systémique était retrouvé de façon significative uniquement avec la voie SC (RR : 1,92 ; IC 95 % : 1,19–3,09), bien que de rares cas d'EI systémiques aient déjà été décrits avec la voie SL [1]. Il n'était pas retrouvé, dans cette méta-analyse, de sur-risque significatif d'EI local, avec une tendance à l'excès de risque en cas d'immunothérapie SL. Toute modalité confondue, l'incidence des EI locaux variait de 0,33 à 1,8 % par administration, et de 0,007 % à 0,06 % pour les EI systémiques.

Concernant la voie SC, aucun décès n'était rapporté dans cette méta-analyse. Quatre décès ont été rapportés aux États-Unis entre 2008 et 2012 d'après des données de registre [3].

Les EI systémiques liés à la voie SC sont plus fréquemment décrits dans la littérature en phase d'ascension des doses et en cas de procédure accélérée (« cluster », « semi-rush », « rush » ou « ultrarush », versus « conventionnelle ») [4]. Toutefois les EI systémiques sévères restent rares, avec une incidence de réactions quasi-fatales de 5,4 par million d'injections en 2008 [3]. La sécurité de l'immunothérapie SC est étroitement liée au respect des recommandations quant à ses modalités pratiques de réalisation, évaluation rigoureuse du contrôle de l'asthme et examen clinique soigneux au moment de l'injection notamment.

De façon plus anecdotique, des EI non allergiques de type auto-immuns ont pu être décrits dans des reports de cas. Une vaste étude observationnelle récente, menée sur plus de 1800 patients avec un recul de 20 ans, n'a pas confirmé de sur-risque chez les patients allergiques traités par immunothérapie [5].

3. Allergie alimentaire : sécurité de l'ITO

Le risque d'EI allergique est la principale raison pour laquelle l'ITO n'est pas recommandée en pratique courante.

Les systèmes de classification des EI allergiques sont très variables d'une étude à l'autre, l'un des plus utilisés étant celui proposé par Astier et al. [6].

Le manque de consensus dans la méthodologie de reports des EI rend l'évaluation de leur fréquence extrêmement difficile. La plupart des études sont focalisées sur l'efficacité et les données sur la sécurité sont limitées. Ainsi, Nurmatov et al. [7] n'ont pu retenir que 5 études sur 21 en ce qui concerne l'analyse des EI. Une augmentation significative du risque de réaction locale était retrouvé (RR : 1,47 ; IC 95 % : 1,11–1,95), avec une tendance similaire pour les réactions systémiques, particulièrement pour le lait de vache. L'excès de risque d'EI sévères à type de crise d'asthme ou de laryngospasme a été décrit dans une méta-analyse [8]. Des réactions quasi-fatales ont, d'autre part, été rapportées, notamment chez les adolescents asthmatiques peu compliants. Enfin, il y a eu des reports de cas d'œsophagite à éosinophiles survenant sous ITO.

4. Conclusion

Les EI liés à l'immunothérapie allergénique dans l'allergie respiratoire sont bien décrits et peuvent être prévenus par une évaluation clinique appropriée et le respect des recommandations de bonne pratique. L'évaluation des EI liés à l'ITO souffre d'un manque d'homogénéité méthodologique d'une étude à l'autre, et ceci rend difficile la détermination d'un protocole optimal d'ITO et l'élaboration de recommandations pour la pratique. La plupart des patients semblent pouvoir réussir une ITO sans EI majeur, mais la fréquence des EI et le report d'EI répétés et/ou systémiques sévères font poser la question de la sécurité à long terme de ce type de traitement, notamment lorsqu'arrive l'âge critique de l'adolescence.

Déclaration de liens d'intérêts

F.A. a donné des conférences pour le compte de Novartis, ALK-Abelló, et Mead-Johnson. J.J. fait partie de Conseil

d'experts pour ALK-Abelló, AstraZeneca, Novartis, a donné des conférences pour Novartis, Zambon, Stallergènes Greer, a reçu une bourse de recherche de Novartis. N.L. a donné des conférences pour le compte de Zambon et Novartis. M.B.-H., P.T. et C.P.-M. déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: world allergy organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J* 2014;7:6.
- [2] Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:1825–48.
- [3] Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. Risk factors for fatal and nonfatal reactions to subcutaneous immunotherapy: national surveillance study on allergen immunotherapy (2008–2013). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116:354–9.
- [4] Lu Y, Xu L, Xia M, Li Y, Cao L. The efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy in mite-sensitized subjects with asthma: a meta-analysis. *Respir Care* 2015;60:269–78.
- [5] Bozek A, Kołodziejczyk K, Bednarski P. The relationship between autoimmunity and specific immunotherapy for allergic diseases. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:2764–8.
- [6] Astier C, Morisset M, Roitel O, Codreanu F, Jacquenet S, Franck P, et al. Predictive value of skin prick tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:250–6.
- [7] Nurmatov U, Devereux G, Worth A, Healy L, Sheikh A. Effectiveness and safety of orally administered immunotherapy for food allergies: a systematic review and metaanalysis. *Br J Nutr* 2014;111:12–22.
- [8] Brozek JL, Terracciano L, Hsu J, Kreis J, Compalati E, Santesso N, et al. Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta analysis. *Clin Exp Allergy* 2012;42:363–74.