

Mise au point
Immunothérapie et prévention de l'atopie

Immunotherapy and atopy prevention

F. Payot

51, rue Waldeck Rousseau, 69006 Lyon, France

Reçu le 3 février 2014 ; accepté le 16 mai 2014

Disponible sur Internet le 23 juin 2014

Résumé

La prévention des maladies allergiques par une intervention médicale sur le système immunitaire est à l'origine de nombreux espoirs et travaux. Si la prévention primaire reste pour l'instant au niveau expérimental, la prévention secondaire, grâce à l'immunothérapie spécifique, peut sérieusement se discuter chez l'enfant.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Immunothérapie ; Prévention ; Atopie ; Allergie ; Enfant

Abstract

Prevention of allergic diseases by medical intervention on the immune system is the root of many hopes and much investigation. While primary prevention remains at the experimental level at present, secondary prevention using specific immunotherapy in children can be discussed seriously.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords : Atopy; Children; Prevention; Immunotherapy

1. Introduction

Par définition l'immunothérapie (IT) inclut les différentes interventions médicales sur le système immunitaire en vue de traiter et donc aussi de prévenir les maladies.

Ces interventions vont de l'IT adoptive ou passive (transfert de cellules lymphoïdes, transfert d'immunoglobulines) à l'IT active, avec les vaccinations thérapeutiques et préventives anti-infectieuses, les traitements immunitaires modificateurs de réponses biologiques (interféron, interleukine, anticorps monoclonaux, immuno-stimulants divers...) et, pour ce qui nous concerne plus particulièrement, la désensibilisation ou immunothérapie spécifique (ITS) dont le rôle immunomodulateur, par administration de doses croissantes d'antigènes, est bien établi, et est utilisé en thérapie curative de manière courante.

Par définition, l'atopie est la prédisposition héréditaire d'individus à développer une ou des maladies atopiques ou allergiques associées à une élévation des IgE.

La prévention de l'atopie signifie donc stricto sensu la prévention primaire des maladies allergiques, chez l'enfant à naître ou chez le nouveau-né, à risque allergique, mais il est indispensable d'élargir la question à la prévention secondaire et tertiaire, aussi bien chez l'enfant sensibilisé sans signes cliniques, que l'enfant allergique chez qui l'on souhaite limiter l'apparition d'autres sensibilisations ou freiner voire empêcher l'évolution de la rhinite allergique à l'asthme.

2. Prévention primaire de l'atopie

Que répondre à des parents eux-mêmes allergiques, ou dont le premier enfant est porteur d'une dermatite atopique sévère ou d'un asthme associé à une allergie respiratoire, et qui envisagent un deuxième enfant, ou qui vous consultent avec un nouveau-né,

Adresse e-mail : francoispayot@wanadoo.fr

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2014.05.004>

1877-0320/© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

et vous demandent s'il existe des mesures préventives autres qu'alimentaires ou environnementales de l'allergie ?

Existe-t-il une intervention possible avant la conception ? Pendant la grossesse ? Chez le nouveau-né à risque ?

Depuis 10 ans, les recommandations de prévention primaire n'intègrent aucune notion d'immunothérapie [1,2]. Il existe cependant des données épidémiologiques et expérimentales qui permettent d'espérer des applications pratiques à moyen terme.

2.1. Chez la future mère

2.1.1. IT passive par administration d'immunoglobulines G spécifiques d'allergènes chez la souris gestante

IT passive par administration d'immunoglobulines G spécifiques d'allergènes chez la souris gestante (116, 117, 120, in [3]), qui par passage trans-placentaire, puis présence dans le lait maternel inhibent la sensibilisation allergénique du nouveau-né.

2.1.2. IT active par ITS chez la mère gestante

IT active par ITS chez la mère gestante (118, 119, in [3]) et ainsi transfert trans-placentaire d'IgG spécifiques d'allergènes (et non d'IgE spécifiques qui ne franchissent pas la barrière placentaire).

À l'avenir, cette ITS maternelle pourrait s'envisager à l'aide d'allergènes recombinants hypo-allergéniques à faible réponse IgE donc bien tolérés (7 in [3]) ou de fragments peptidiques d'allergènes [3], avec ou sans protéines porteuses.

Ces différentes présentations d'allergènes permettent d'induire une solide réponse IgG spécifique de l'allergène sans effets secondaires associés à une réponse IgE ou lymphocytaire T.

2.2. Chez le nouveau-né ou le très jeune enfant

2.2.1. IT passive par administration d'IgG spécifiques d'allergènes

IT passive par administration d'IgG spécifiques d'allergènes en période néonatale précoce [3].

2.2.2. Induction de tolérance active

Induction de tolérance active par plusieurs techniques expérimentales :

- ingestion ou injection d'épitopes de cellules T contenant des peptides d'allergènes ou d'allergènes recombinants (121 in [3]);
- transplantation de cellules souches hématopoïétiques génétiquement modifiées exprimant des peptides d'allergènes à leur surface (122 in [19]);
- injection de particules virales like exprimant des épitopes allergéniques (Art v1) (125–128 in [3]);
- traitement vaccinal [4]. La vaccination de souris par le virus Ankara modifié encodant l'ovalbumine (MVA-OVA) entraîne une puissante action préventive sur la sensibilisation IgE à l'ovalbumine et sur l'apparition de symptômes allergiques et

inflammatoires intestinaux, en induisant une forte réponse de type Th1.

Ces nouveaux modèles ont en point commun le développement d'une tolérance très précoce rendant quasi impossible le développement d'une réaction allergique médiée par les IgE.

2.2.3. ITS précoce post-natale par allergènes modifiés hypo-allergéniques

ITS précoce post-natale par allergènes modifiés hypo-allergéniques, ou ITS du jeune enfant à risque non sensibilisé.

Valenta et al. [3] résumant ainsi (Fig. 1) les différentes stratégies envisageables d'ITS préventive.

L'idée de démarrer une ITS dans le premier âge chez le nourrisson à risque allergique a reçu une amorce de réponse pratique grâce aux travaux de Holt et al. publiés en octobre 2013 [5].

Dans cette étude, 50 enfants (2 bras de 25 enfants) de 18 à 30 mois, aux antécédents atopiques familiaux et personnels de dermatite atopique et de sensibilisation à au moins un trophallergène, mais non sensibilisés aux aéro-allergènes, reçoivent, versus placebo, une application quotidienne par voie sublinguale d'un mélange d'allergènes (acariens, chat et graminées) pendant 24 mois, avec contrôle de l'apparition d'IgE/IgG spécifiques de ces allergènes, ainsi qu'une étude des réponses cellulaires T.

Malheureusement, aucune différence significative n'est observée dans les paramètres immunologiques entre les deux groupes. La majorité des enfants se sensibilisent aux aéro-allergènes, avec une tendance même plus importante dans le groupe traité. L'explication avancée de cet échec est l'impossibilité de garder suffisamment longtemps le mélange allergénique sous la langue à cet âge (intérêt des formes tablettes pour les études ultérieures) et peut-être l'absence de sensibilisation initiale aux aéro-allergènes qui semble nécessaire à l'efficacité de l'ITS.

Néanmoins, il s'agit d'une première étude clinique de prévention primaire chez le nouveau-né à risque atopique.

2.3. Autres voies de recherche pour la prévention primaire

2.3.1. Vaccination BCG et faible prévalence de maladie allergique

Vaccination BCG et faible prévalence de maladie allergique [6] : 10 028 enfants indiens âgés de 11 ans en moyenne sont suivis pendant 2 ans par questionnaire et Prick-tests. Dans le groupe vacciné par BCG, 16,7 % de tests cutanés sont retrouvés positifs contre 21,3 % dans le groupe non vaccinés. Il existe une corrélation négative entre la vaccination BCG et l'atopie en général ($p=0,037$), les maladies allergiques ($p=0,28$) et en particulier avec la rhinite allergique ($p=0,011$).

2.3.2. Plus faible prévalence de dermatite atopique chez les nouveaux-nés à risque

Plus faible prévalence de dermatite atopique chez les nouveaux-nés à risque ($n=606$) traités oralement par un complexe de lysat bactérien de 5 semaines à 7 mois et suivis pendant 3 ans [7]. La prévalence de dermatite atopique est de 10 %

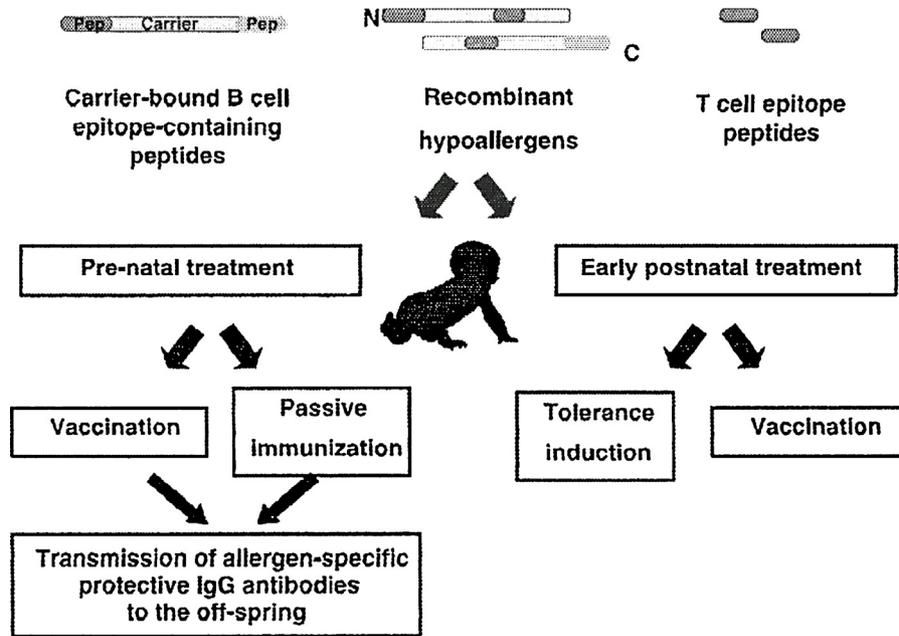


Fig. 1. Adaptée de Valenta et al. [3].

dans le groupe traité (15/154) versus 19 % dans le groupe placebo (27/145 $b=0,030$). L'effet est encore plus prononcé en cas d'antécédents atopiques paternels (11 % versus 32 % $p=0,004$, OR = 0,4, 95 % CI : 0,2–0,07).

Cette immunothérapie « naturelle » se rapproche des constatations notées chez les enfants nés et élevés dans les fermes, au contact d'antigènes bactériens.

2.3.3. Le registre actuel des femmes enceintes traitées par omalizumab pour asthme sévère (EXPECT)

Citons enfin le registre actuel des femmes enceintes traitées par omalizumab pour asthme sévère (EXPECT). Ce registre a pour but d'évaluer les effets secondaires du traitement par anti-IgE sur le futur nouveau-né et jusqu'à l'âge de 12 mois, et on peut espérer que l'évaluation du statut atopique de l'enfant sera également pris en compte. Les travaux seront publiés en 2015.

3. Prévention secondaire et tertiaire de l'atopie

Chez l'enfant déjà sensibilisé aux aéro-allergènes, et souvent déjà porteur d'une rhinite allergique, deux types d'interventions sont possibles :

- interventions visant à prévenir l'apparition de nouvelles sensibilisations ;
- interventions visant à prévenir l'apparition d'un asthme.

C'est dans ce cadre que l'IT, en particulier l'ITS, semble montrer une efficacité.

3.1. Prévention de nouvelles sensibilisations

Deux études déjà anciennes suggèrent que l'ITS permet de prévenir l'apparition de nouvelles sensibilisations.

Des Roches et al., en 1997 [8], montrent chez 22 enfants monosensibilisés à la poussière de maison, désensibilisés pendant 3 ans, que 10 d'entre eux n'acquiescent pas de nouvelles sensibilisations contre 0 dans le groupe témoin.

Pajno et al., en 2001 [9], montrent que chez 54 enfants monosensibilisés aux acariens, et désensibilisés 3 ans, puis suivis 3 ans, 18 (33,3 %) acquiescent de nouvelles sensibilisations contre 52 (75,4 %) des 69 enfants du groupe témoin.

Ces résultats sont confortés par une vaste étude rétrospective incluant 8396 patients monosensibilisés, dont 7182 désensibilisés [10]. Après 4 ans de traitement, 24 % des patients désensibilisés sont polysensibilisés contre 68 % dans le groupe non désensibilisé.

La méthodologie de ces études est cependant imparfaite, d'autres travaux ne retrouvent pas les mêmes différences, et l'ensemble ne permet pas conclure véritablement sur l'effet préventif de la désensibilisation sur l'acquisition de nouvelles sensibilisations.

3.2. Prévention de l'asthme

La rhinite allergique est un puissant facteur indépendant de risque d'apparition d'asthme. Pour Burgess et al. [11], chez un enfant ayant une rhinite allergique, le risque de survenue d'asthme est multiplié par 7,12 entre 7 et 12 ans, 4,34 entre 12 et 20 ans, 2,19 entre 20 et 44 ans.

Plusieurs études suggèrent un effet préventif de l'ITS sur l'apparition de l'asthme.

3.2.1. Étude rétrospective de Polosa et al. en 2005 [12]

Étude rétrospective de Polosa et al. en 2005 [12] sur l'ITS en voie sous-cutanée (ITSC) qui montre que l'incidence de l'asthme est moins importante (41 % versus 53 % - $p<0,05$) chez les rhinitiques désensibilisés versus non désensibilisés.

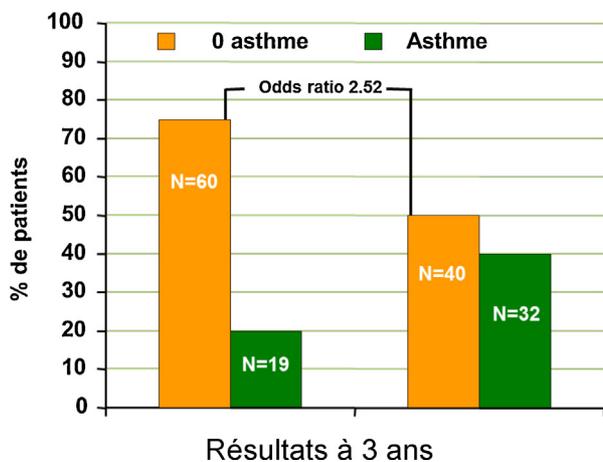


Fig. 2. Adaptée de Möller et al. JACI 2002;109: 251–56.

3.2.2. Étude prospective (ITSC) : PAT study [13].

Parmi les enfants (6 à 14 ans) ayant une rhinite allergique aux graminées et/ou bétulacées, 205 sont randomisés en et reçoivent en ouvert 3 ans d'ITSC (Alutard® SQ) ou pas, et sont suivis jusqu'à 7 ans après l'arrêt de l'ITS.

À 3 ans (Fig. 2) et à 10 ans (Fig. 3), il existe significativement moins d'asthme dans le groupe désensibilisé, avec un odd-ratio pour absence d'asthme globalement de 4,6 (95 % CI : 1,5–13,7), en faveur de l'ITS.

Il s'agit néanmoins d'une étude à petits effectifs, dont 20 % des enfants présentent déjà un asthme modéré à l'inclusion, ce qui ôte de la puissance aux conclusions.

3.2.3. Étude prospective ITS sub-linguale (ITSL) de novembre en 2004 [14]

L'effectif comprend 113 enfants de 5 à 14 ans, allergiques aux graminées, sans asthme persistant. L'étude est randomisée, contrôlée, et le groupe traité reçoit en ouvert une ITSL en pré et cosaisonnier de 4 mois pendant 3 ans de suite.

L'effet préventif sur l'asthme est significatif (OR = 3,8) mais uniquement en cours de traitement et uniquement dans l'analyse per-protocole.

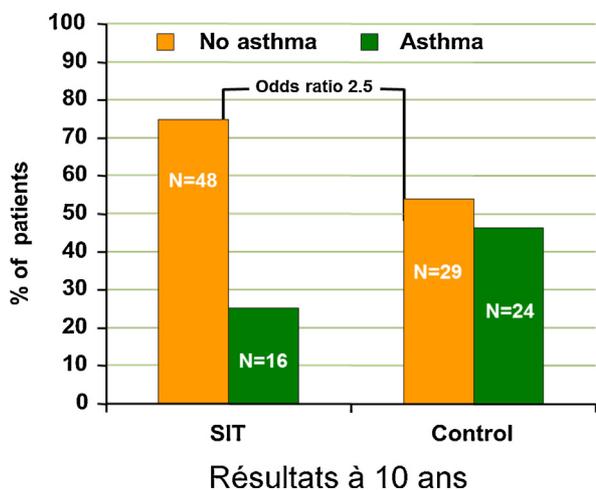


Fig. 3. Adaptée de Jacobsen et al. [13].

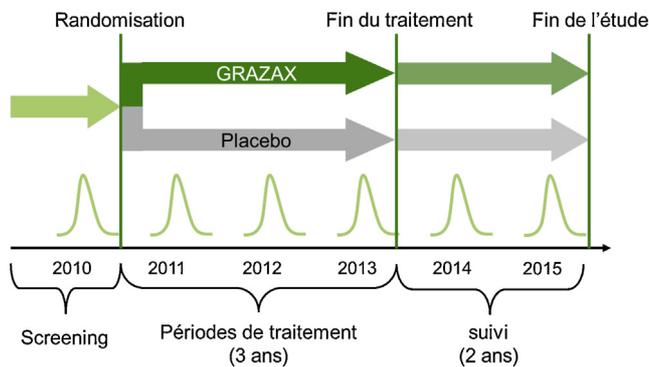


Fig. 4. Design de l'étude GAP®.

3.2.4. Étude prospective ITSL de Marogna et al. en 2008 [15]

Parmi les enfants de 5 à 17 ans porteurs d'une rhinite allergique (acariens, bouleau, graminées, pariétaire), avec ou sans asthme intermittent depuis 2 ans, 216 sont randomisés et, en ouvert, soit désensibilisés pendant 3 ans, soit traités uniquement symptomatiquement. La fonction respiratoire et l'hyper-réactivité bronchique ont été évaluées en début et en fin d'étude.

Le risque d'asthme dans le groupe témoin est plus élevé (OR = 5,54) et parmi les asthmes persistants, il y a moins d'asthme dans le groupe désensibilisé (OR = 0,04) et moins d'HRB à la métacholine (OR = 0,24). Il y a parallèlement également moins de nouvelles sensibilisations dans le groupe désensibilisé (OR = 0,06).

3.2.5. Étude Grazax® Asthma Prevention (GAP) [16]

Cette étude prospective, réalisée en double insu versus placebo, multicentrique européenne, inclut 812 enfants âgés de 5 à 12 ans porteurs d'une rhinite allergique aux graminées depuis au moins 2 ans, sans asthme depuis au moins deux ans avant la randomisation (critères très stricts à l'inclusion).

Ces enfants reçoivent une ITSL par le comprimé Grazax® (de manière per-annuelle pendant 3 ans de 2010 à 2013, versus placebo). Une visite semestrielle permet de contrôler l'apparition d'un asthme, selon des critères cliniques et fonctionnels très stricts (Fig. 4).

Après deux ans de suivi sans ITS, les résultats sont attendus pour 2016.

Au total, ces études suggèrent toutes une activité préventive de l'ITS sous-cutanée ou sub-linguale sur l'apparition ou l'aggravation d'un asthme. Cependant, les premières études ont été réalisées en ouvert sur de petits effectifs avec des critères d'absence d'asthme initial pas très stricts. L'étude GAP®, grâce à son design rigoureux et son effectif important, apportera des renseignements majeurs sur le rôle de l'ITS dans la prévention secondaire de l'allergie. Si cette étude montre non seulement une prévention de l'asthme pendant la saison pollinique mais également en période hivernale, cela renforcera le concept d'un rôle également immunomodulateur non spécifique de l'ITS.

4. Prévention tertiaire de l'asthme allergique

La prévention tertiaire a pour but de diminuer les symptômes allergiques existants, en particulier en cas d'asthme allergique.

4.1. L'ITS a un rôle dans ce cadre

L'ITS a un rôle dans ce cadre et prend progressivement place dans les différentes recommandations [17,18].

D'autres approches vaccinales originales sont en cours, par exemple, vaccination orale à l'aide de fragments d'allergènes Der p1 (p 45–145 contenant les épitopes T immuno-stimulants) encapsulés dans des protéines de riz transgéniques [19]. Ce vaccin oral induit (chez la souris) une diminution à la fois des paramètres biologiques de l'allergie, et aussi des cellules pro-inflammatoires de l'appareil respiratoire et également de l'hyper-réactivité bronchique.

4.2. L'IT non spécifique par injection d'omalizumab

L'IT non spécifique par injection d'omalizumab constitue une aide majeure dans le traitement de l'asthme sévère non contrôlé, mais peut aussi s'envisager en combinaison avec une ITS. Plusieurs études montrent qu'un traitement précédant ou concomitant d'une ITS augmente l'efficacité de celle-ci en cas de rhinite allergique saisonnière [20]. Le coût élevé de ce médicament ne lui permet pas bien sûr d'avoir sa place aujourd'hui dans les recommandations ARIA.

5. Conclusion

Parmi les différentes méthodes envisagées pour la prévention de l'atopie, l'utilisation de l'ITS par voie sub-linguale semble la plus prometteuse, à la fois chez la femme enceinte dans un but de prévention primaire chez l'enfant à naître (en étant certain de l'innocuité de la méthode, et c'est toute la place des nouveaux allergènes hypo-allergéniques ou peptidiques), que chez l'enfant à risque, non sensibilisé (prévention primaire) ou déjà sensibilisé (prévention secondaire). Les nouvelles formes galéniques utilisables chez le très jeune enfant permettront sans doute d'importants progrès dans ce domaine.

Déclaration d'intérêts

Investigateur dans l'étude GAP (laboratoires ALK-Abello).

Références

- [1] Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;16(4–5):9–32.
- [2] Lau S. What is new in the prevention of atopy and asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13(2):181–6.
- [3] Valenta R, Campana R, Marth K, van Hage M. Allergen-specific immunotherapy: from therapeutic vaccines to prophylactic approaches. *J Intern Med* 2012;272(2):144–57.
- [4] Bohnen C, Wangorsch A, Schülke S, Nakajima-Adachi H, Hachimura S, Burggraf M, et al. Vaccination with recombinant modified vaccinia virus Ankara prevents the onset of intestinal allergy in mice. *Allergy* 2013;68(8):1021–8.
- [5] Holt PG, Sly PD, Sampson HA, Robinson P, Loh R, Lowenstein H, et al. Prophylactic use of sublingual allergen immunotherapy in high-risk children: a pilot study. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(4):991–3 [e1].
- [6] Singh M, Das RR, Kumar L, Kumar R. Bacille Calmette-Guérin vaccination is associated with lower prevalence of allergic diseases in Indian children. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27(4):e107–12.
- [7] Lau S, Gerhold K, Zimmermann K, Ockeloen CW, Rossberg S, Wagner P, et al. Oral application of bacterial lysate in infancy decreases the risk of atopic dermatitis in children with 1 atopic parent in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(4):1040–7.
- [8] Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daurés JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(4):450–3.
- [9] Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. 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(9):1392–7.
- [10] Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001;31(8):1295–302.
- [11] Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, Matheson MC, Jenkins MA, Wharton CL, et al. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(4):863–9.
- [12] Polosa R, Al-Delaimy WK, Russo C, Piccillo G, Sarvå M. Greater risk of incident asthma cases in adults with allergic rhinitis and effect of allergen immunotherapy: a retrospective cohort study. *Respir Res* 2005;28(6):153.
- [13] Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, 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(8):943–8.
- [14] Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(4):851–7.
- [15] Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, Colombo F, Massolo A, Businco AD, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101(2):206–11.
- [16] Valovirta E, Berstad AK, de Blic J, Bufe A, Eng P, Halken S, et al. Design and recruitment for the GAP trial, investigating the preventive effect on asthma development of an SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in children with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Ther* 2011;33(10):1537–46.
- [17] Papadopoulos NG, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012;67(8):976–97.
- [18] Rancé F, Deschildre A, Bidat E, Just J, Couderc L, Wanin S, et al. Groupe de recherche sur les avancées en pneumopédiatrie (GRAPP). [Secondary and tertiary prevention of allergic asthma in children]. *Rev Mal Respir* 2010;27(10):1221–30.
- [19] Suzuki K, Kaminuma O, Yang L, Takai T, Mori A, Umezu-Goto M, et al. Prevention of allergic asthma by vaccination with transgenic rice seed expressing mite allergen: induction of allergen-specific oral tolerance without bystander suppression. *Plant Biotechnol J* 2011;9(9):982–90.
- [20] Kopp MV. Role of immunomodulators in allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011;66(6):792–7.