

Compte rendu de congrès Les 100 ans de l'immunothérapie

One hundred years of immunotherapy

G. Dutau^{a,*}, P. Demoly^b

^a9, rue Maurice-Alet, 31400 Toulouse, France

^bInserm U657, exploration des allergies, maladies respiratoires, hôpital Arnaud-de-Villeneuve,
CHU de Montpellier, 371, avenue Doyen-Gaston-Giraud, 34000 Montpellier, France

Résumé

Depuis 1911, date de la publication princeps de Leonard Noon qui marque les débuts de l'immunothérapie, 100 ans se sont écoulés. Les 100 ans de l'immunothérapie aux allergènes viennent d'être marqués par un important symposium dont l'un des objectifs était de montrer qu'elle est devenue un médicament à part entière devant répondre aux exigences réglementaires en termes de recherche et de médecine basée sur les preuves. Ce symposium a successivement abordé : (i) la fréquence et le coût des allergies en France, (ii) l'histoire de l'immunothérapie, (iii) ses mécanismes d'action, (iv) les preuves dans la rhinite allergique, (v) les preuves dans l'asthme, (vi) les preuves dans l'anaphylaxie aux venins d'hyménoptères, (vii) l'immunothérapie dans l'allergie alimentaire, (viii) les formes futures de la désensibilisation, (ix) les nouvelles approches modifiant l'immunogénicité des allergènes. Le document préparé à partir des communications qui furent présentées le jour de ce symposium constitue la seule référence disponible de cette journée, placée sous l'égide de la Société française d'allergologie. Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Allergologie ; Allergie alimentaire ; Anaphylaxie ; Asthme ; Immunothérapie ; Rhinite allergique

Abstract

One hundred years have passed since 1911, the year of Noon's first paper signaling the beginning of immunotherapy. These 100 years of allergen immunotherapy were honored by an important symposium, one aim of which was to show that allergen immunotherapy has come to be regarded as a therapy like others, meaning that it has to meet regulatory requirements dealing with research and evidence-based proof of efficacy and safety. This symposium successively considered: (i) the prevalence and the cost of allergies in France, (ii) the history of immunotherapy, (iii) its mechanisms of action, (iv) the evidence concerning allergic rhinitis, (v) the evidence concerning asthma, (vi) the evidence concerning hymenoptera venom-induced anaphylaxis, (vii) immunotherapy in food allergy, (viii) the future forms of immunotherapy, (ix) new approaches using allergens with modified immunogenicity. The document containing all the communications that were presented at the symposium is the only available reference source for that day, which was sponsored by the Société française d'allergologie. Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Allergy; Food allergy; Anaphylaxis; Asthma; Immunotherapy; Allergic rhinitis

1. Introduction

De nombreux participants à l'importante Journée « *Les 100 ans de l'immunothérapie* » ont demandé aux organisateurs s'il existait un texte de support pour les interventions présentées¹. En l'absence de texte, il nous a paru utile de

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : guy.dutau@wanadoo.fr (G. Dutau).

¹ Journée de la Société française d'allergologie, Paris, Maison de la Chimie, 16 mai 2011.

rédigé un document résumant les points forts des communications présentées. Évidemment, il ne se substitue pas aux interventions, mais il les accompagne dans un souci d'information et de vulgarisation. Le lecteur trouvera également de nombreuses références et des commentaires dans les notes de bas de page.

2. Fréquence et coût des allergies en France (asthme, anaphylaxies, allergies alimentaires, rhinite)²

2.1. Asthme

Sur un effectif de 1622 individus, le récent rapport de l'Irdes³ recense 6,7 % d'asthmatiques actuels et 3,4 % anciens asthmatiques, soit un taux de prévalence de 10,2 % [1]. Selon cette enquête, la prévalence de l'asthme actuel est passée de 5,8 % (en 1998) à 6,6 % (en 2006), soit une augmentation de 13,8 % [1]. On se souviendra que, au cours de l'enquête ISAAC, la prévalence était de 12,7 % chez les adolescents (13–14 ans) et de 8 % chez les enfants (6–7 ans) en 1995 [2]. En 1999–2000, elle était de 9,8 % chez les enfants (9–11 ans) de six centres français (Bordeaux, Clermont-Ferrand, Créteil, Marseille, Strasbourg, Reims), ce qui correspond à une légère augmentation chez l'enfant⁴, alors qu'une stagnation est constatée chez l'adulte [3].

Les raisons de l'augmentation de la fréquence de l'asthme sont bien connues, environnementales (conditions nouvelles d'exposition aux allergènes, pollution de l'intérieur des maisons, excès d'hygiène) ou liées à l'hôte (événements anté- et périnataux⁵, stress, alimentation, etc.) [4]. Il est postulé que l'expression des gènes pourrait être modifiée par les conditions environnementales.

Les raisons de la stagnation de prévalence de l'asthme dans les pays développés sont multiples : (i) effet cohorte (les effets du mode de vie occidental auraient été plus délétères dans les années 1960 que depuis les années 2000), (ii) efficacité des traitements anti-asthmatiques entraînant une diminution des consultations et par conséquent de la prévalence de l'asthme, (iii) épuisement du réservoir des individus susceptibles de développer un asthme [5].

L'analyse du sex-ratio M/F (masculin/féminin) montre que la fréquence de l'asthme est plus importante chez l'homme avant 25 ans. Après cet âge, l'asthme est plus fréquent chez la femme, situation qui a également été constatée au cours de l'allergie alimentaire (AA) [6].

Les principaux facteurs de risque d'asthme (ou associés à l'asthme) sont un faible niveau de revenus, un faible niveau d'études, le surpoids et l'obésité [7]. Heureusement, le nombre de décès par asthme (codes J45 ou J46 de la CIM-10) a diminué de moitié en France entre 2000 ($n = 1578$) et 2008 ($n = 909$).

Le coût moyen annuel pour l'asthme est de 631 ± 299 euros : 298 euros pour les patients contrôlés et respectivement 1052 pour les patients ayant fait au moins une crise et 3811 euros pour ceux hospitalisés dans l'année. La stratégie la plus réductrice des coûts est un meilleur contrôle de l'asthme en ambulatoire.

2.2. Anaphylaxies

Les données disponibles sont peu nombreuses et moins fiables que pour l'asthme. Toutefois, d'après plusieurs publications, la fréquence des hospitalisations pour anaphylaxies est passée de 0,5 à 3,6 admissions pour 100 000 habitants entre 1990 et 2004 au Royaume-Uni (soit +700 %).

En France, l'AA représente 18 % des hospitalisations pour anaphylaxies, un test de provocation oral (TPO) étant nécessaire pour affirmer le diagnostic. On estime que le coût total pour la prise en charge d'une anaphylaxie alimentaire (ou médicamenteuse) est en moyenne de 1895 euros (de 5610 euros pour les cas sévères) et de 4053 euros pour les anaphylaxies aux venins d'hyménoptères.

La prévalence de l'AA augmente avec l'âge jusqu'à dix ans (4 % de deux à cinq ans et 6,8 % de six à dix ans), puis diminue à 3,4 % (11–14 ans) [8].

Les statistiques sur les réactions anaphylactiques par allergie aux venins d'hyménoptères sont disparates, entre 0,6 % et 7,5 %, mais les résultats dépendent étroitement du schéma des enquêtes (questionnaires, tests cutanés, dosages d'IgE), des populations étudiées (population générale, populations rurales, apiculteurs, conscrits), des pays étudiés, etc. [9,10].

2.3. Rhinite allergique

La prévalence de la rhinite allergique (RA) est de 24,5 % en France. Dans le monde, les extrêmes vont de 11,7 % (en Espagne) à 33,6 % (en Italie). Le retentissement de la rhinite, bien étudié par les différents orateurs, est apprécié en termes de scores des symptômes nasaux et oculaires, de scores médicamenteux (fréquence d'utilisation des médicaments de secours), et de retentissements sur la qualité de vie (sommeil, jeux, activités récréatives, travail scolaire, activité professionnelle) [11,12].

On estime qu'un tiers des patients souffre de RA sévère. Un tiers (33 %) des personnes ayant une RA éprouve une mauvaise qualité de vie. Parmi ceux-ci, 37 % n'avaient jamais consulté un médecin !

La RA est très souvent associée à l'asthme. Une bonne prise en charge de la rhinite améliore le contrôle de l'asthme⁶.

L'auteur termine son exposé par diverses opinions sur l'immunothérapie (IT). Pour les allergologues (plusieurs réponses étant possibles), les raisons de proposer une IT au

² Communication de Daniel Vervloet, Marseille.

³ Institut de recherche et documentation en économie de santé (IRDES).

⁴ Mais les âges de ces trois populations ne sont pas tout à fait comparables.

⁵ On insiste sur les facteurs suivants : prise d'hormones et de médicaments par la mère pendant la grossesse, souffrance fœtale, prématurité, petit poids à la naissance.

⁶ De nombreuses publications illustrent ce thème. Voir en particulier : Crystal-Peters, et al. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma. The risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:57–62.

cours de la RA sont l'existence d'une monosensibilisation (55 %), l'association à un asthme (54 %), la réponse insuffisante au traitement pharmacologique (43 %), l'utilisation trop fréquente des corticoïdes (40 %). Quant aux patients, ils privilégient la voie sublinguale (70 %) à la voie injectable (30 %) [13].

3. Histoire de l'immunothérapie : une longue marche⁷

Cette présentation sur l'histoire de l'IT (1911–2011) est astucieusement replacée par l'auteur dans le contexte des événements politiques de 1911 et de 2011 pour montrer que les fréquents bégaiements de l'Histoire.

Sur le plan politique, les « évènements marquants de 1911 » sont les suivants : (i) première journée internationale de la femme à Copenhague (8 mars), (ii) année de la Révolution mexicaine (Pancho Villa), (iii) politique de la canonnière à Agadir, (iv) découverte de la Cité perdue des Incas au Pérou : le Machu Picchu⁸ (24 juillet), (v) les Italiens envahissent la Lybie et occupent Tripoli (5 octobre 1911), (vi) Roald Amundsen (1872–1928) atteint le pôle Sud (14 décembre), (vii) Sun Yat Sen (1866–1925) est le premier Président de la République de Chine (30 décembre).

Les trois évènements scientifiques marquant sont : (i) Ernest Rutherford découvre la structure de l'atome, (ii) Thomas Hunt Morgan étudie la zoologie et les variations phénotypiques chez la mouche du vinaigre *Drosophila*⁹, (iii) Marie Curie reçoit son second Prix Nobel (31 décembre)¹⁰.

Astucieusement, à la fin de sa présentation, André-Bernard Tonnel remarquera que les questions d'actualité en 1911 sont toujours présentes, curieusement dans des endroits similaires, même si leur nature a tout de même changé : (i) l'année du Mexique (et ses aléas !), (ii) la révolution Libyenne, (iii) les catastrophes nucléaires, (iv) les risques climatiques prévus ou supposés, (v) la place de la femme dans la société moderne...

En 1911, après que Charles Harrison Blackley (1820–1900) ait magistralement démontré le rôle des pollens au cours du *catarrhus aestivus* (ou *hay fever*), les découvertes de la bactériologie et leurs conséquences (la vaccination) exercent une empreinte importante sur la médecine [14]. En 1903, Dunbar isole une fraction protéique dans les grains de pollen. C'est une « toxine » (toxalbumine) qui, injectée au cheval ou au lapin, permet de produire une « anti-toxine » qui, à son tour administrée à l'individu allergique aux pollens, devrait être capable de le protéger en suscitant la production d'anticorps

protecteurs. C'est ainsi que Dunbar produisit le « *pollantin* »¹¹ dont l'efficacité thérapeutique, aussi bien par voie nasale ou oculaire était plus que modeste, se révélant même dangereuse après injection sous-cutanée (réactions anaphylactiques).

Les travaux de Noon [15] et de Freeman [16] se basent sur le même principe que celui de Dunbar, mais avec une technique différente et novatrice (étude de la sensibilité du malade par le test de provocation conjonctival), progression et individualisation des doses qui constituent les prémisses de la désensibilisation. Ces deux auteurs affinent leur technique : Noon en identifiant une « toxine soluble » dans le pollen de phléole et en créant les unités qui portent son nom ; Freeman en codifiant la technique d'injections et l'évaluation des résultats en se basant sur les opinions du patient et du médecin. Les techniques furent ensuite améliorées par Arthur-Fernandez Coca et Robert A. Cooke, Mary Loveless, et d'autres [17,18].

En dehors du rhume des foins, les cliniciens-chercheurs utilisèrent la désensibilisation dans d'autres indications : asthme, allergies alimentaires. En dehors des pollens la liste des allergènes candidats à la désensibilisation s'allongea : poussière de maison (on ne connut les acariens que plus tard), moisissures, liquide séminal (avec succès) et « allergènes microbiens » (avec des résultats pour le moins peu probants) [19]. C'est ainsi que furent utilisés des vaccins « antistreptococciques » si le test cutané au streptocoque était positif, aux staphylocoques, et même des « auto-vaccins » à partir de souches isolées chez le patient lui-même¹² ... A.W. Frankland devait écrire : « *un vaccin bactérien chez l'asthmatique n'est pas sans quelque danger ; cette technique ne peut être utilisée que dans des cas exceptionnels au cours de l'asthme infectieux* ». Cet auteur développera aussi le concept d'étude clinique contre placebo qui n'existait pas jusque-là. À bientôt 100 ans, cet élève de Freeman recevra en juin 2011, pendant le congrès de l'EAACI, le « prix Noon » pour ses travaux sur l'IT.

Mais, en dépit de résultats cliniques probants (la découverte de l'allergie au liquide séminal et sa guérison par désensibilisation, tout comme celle aux venins d'hyménoptères), la désensibilisation par injections sous-cutanées fut jalonnée par des incidents et même des accidents sévères, dont certains furent mortels. En 1987, après quelques publications, l'article de Lockey et al. [20] fut le premier à tirer la sonnette d'alarme sur les accidents graves de l'IT (46 décès entre 1945 et 1987 à la suite de tests cutanés ou d'injections sous-cutanées d'allergènes). Chez les 30 patients ayant développé des réactions après injections de désensibilisation, le début des symptômes avait été inférieur à 30 minutes dans 22 cas (73,3 %), supérieur à 30 minutes dans trois cas sur 30 (10 %) et non précisé dans les cinq autres cas (16,7 %). Dans 14 cas sur 16 (87,5 %), la cause du décès était respiratoire [20].

Ces faits eurent trois types de conséquences : (i) mise en place de règles de bonne pratique de la désensibilisation par les sociétés savantes, (ii) placement de la désensibilisation sous la

⁷ D'après la communication d'André-Bernard Tonnel (Lille).

⁸ Le 7 juillet 2007, Machu Picchu (avec deux « c ») a été désigné comme l'une des sept nouvelles merveilles du monde par la New Open World Foundation, un organisme non officiel et à caractère commercial. Voir : http://fr.wikipedia.org/wiki/Machu_Picchu (consulté le 28 mai 2011).

⁹ Il recevra le prix Nobel de physiologie ou de médecine en 1933 « pour ses découvertes sur le rôle joué par le chromosome dans l'hérédité ».

¹⁰ Elle est la seule à avoir reçu deux prix Nobel, celui de physique en 1903 (une moitié pour les époux Pierre et Marie Curie et l'autre moitié pour Henri Becquerel) pour leurs recherches sur les radiations, et celui de chimie obtenue à elle seule pour ses travaux sur le polonium et le radium.

¹¹ Weichard élaborait un produit comparable, le « *graminol* ».

¹² ... Ce fut une industrie très prospère...

pleine responsabilité du médecin, (iii) surveillance du patient désensibilisé au moins 30 minutes après l'injection au cabinet du médecin.

Malgré ces recommandations, la désensibilisation fut bannie dans l'asthme et la pollinose au Royaume-Uni et quelques pays du Nord de l'Europe. Toutefois, elle continua à être utilisée en France, dans les pays d'Europe du Sud et aux États-Unis.

Mais les succès de l'IT aux venins d'insectes allait modifier cette tendance avec l'apport de la preuve de la supériorité des venins purifiés sur les extraits corps entiers d'insectes versus placebo dans l'anaphylaxie aux venins d'hyménoptères [21,22].

Les règles de bonne pratique diminuèrent aussi les risques. Dans l'étude de Vervloet et al., publiée en 1980, concernant 19 739 patients et 151 997 injections, il y eut 155 réactions systémiques (0,1 %) plus fréquentes avec les pollens (0,2 %) [23]. L'expression clinique était variée : asthme, rhinite, urticaire. Les causes de ces accidents, connues dans 59 % des cas, étaient une dose excessive, une technique d'injection inadéquate, un asthme mal équilibré et non contrôlé. L'équipe de Lockey ajoutait d'autres facteurs de risque : asthme, sensibilité exquise à un allergène, usage des bêta-bloqueurs, technique « rush » aux doses élevées [24]. Mais lorsque les règles étaient respectées, le risque de l'IT devenait faible. Le taux annuel de décès faisant suite à l'injection d'extraits allergéniques restait faible aux États-Unis (un pour deux millions de doses), mais des efforts étaient recommandés pour le réduire encore [24]. Les mêmes constatations étaient faites en 2004 [25].

Il fallait alors que l'IT injectable passe avec succès les épreuves de l'*evidence-based medicine* (EBM) avec les méta-analyses d'Abramson et al. [26–28]¹³. La dernière de la série (2010) totalise 88 essais cliniques retenus dont 13 nouveaux : acariens (42 études), pollens (27 études), animaux (dix études), *Cladosporium* (deux études) [28]. La réduction des symptômes est significative (OR –0,59 [–0,83 à –0,35], ainsi que celle des besoins médicamenteux et de l'hyperréactivité bronchique (méthacholine). Dans une étude, le degré d'efficacité est comparable aux corticoïdes.

Plusieurs voies d'immunisation (cutanée, nasale, bronchique) furent expérimentées, mais la voie prometteuse se révéla être la voie sublinguale, proposée pour la première fois par Morris (en 1969) [29]¹⁴, par Scadding et Brostoff (en 1986) [30]¹⁵, puis par Sabbah et al. (en 1990) [31].

L'auteur termine en montrant un schéma arborescent sur le « futur de l'IT » qui sera repris plus tard dans la journée.

4. Mécanismes : vers la compréhension¹⁶

Les mécanismes immunologiques sous-tendant l'efficacité de l'IT ont suscité de nombreuses études. Diverses hypothèses ont été évoquées et, de façon historique, d'abord humorales, puis cellulaires.

Dans les modifications humorales, une baisse des IgE spécifiques et une augmentation des anticorps IgG bloquants ont été observées [32]. Sur le plan cellulaire, une baisse de la réactivité et du nombre des cellules exprimant le récepteur de forte affinité pour l'IgE telles que les mastocytes, basophiles et éosinophiles, a été mise en évidence.

La démonstration d'une polarisation préférentielle Th2 dans les maladies allergiques a ensuite suscité une nouvelle hypothèse qui était que l'IT permettait de changer la polarisation Th-2 vers un profil de type Th-1, ce qui a pu être montré dans un certain nombre d'études.

Finalement, dans les années 1990, l'intervention de cellules régulatrices lymphocytaires suppressives capable d'inhiber les réactions lymphocytaires Th2 a permis d'unifier l'ensemble des modifications observées sous un même concept [33].

Ainsi les cellules régulatrices agissent de façon directe par leur production d'IL-10, en favorisant l'induction d'Ac IgG4, en diminuant la réactivité des mastocytes, et en inhibant le développement des cellules Th2. Cette dernière action génère des effets indirects, avec diminution de la production d'IL-4 et d'IL-13, donc diminution des IgE spécifiques et diminution du recrutement des cellules Th2 au niveau tissulaire par manque d'induction des molécules d'adhérence ; diminution d'IL-5, donc diminution de l'activation et du recrutement des éosinophiles, et enfin diminution de l'IL-3 facteur de différenciation des mastocytes et des basophiles [34].

Au total, la génération de cellules régulatrices par l'IT explique l'ensemble des modifications immunologiques observées au cours de ce traitement.

5. Les preuves dans la rhinite allergique¹⁷

L'efficacité de l'IT est démontrée par plusieurs méta-analyses concernant l'IT sous-cutanée (ITSC) et l'IT sublinguale (ITSL). Au cours de l'IT aux pollens de graminées, dans la méta-analyse de Calderon et al. [35], les preuves se fondent sur dix études utilisant l'ITSC et 23 l'ITSL totalisant 1605 patient en intention de traiter. Les 23 ITSL faisaient appel à des gouttes (16 fois), des comprimés allergoïdes (deux fois) et des comprimés à délitement sublingual (cinq fois). Dans ce dernier cas, il s'agissait toujours de larges études (deux fois des adultes et trois fois des enfants), quatre fois d'études internationales et, dans trois études sur cinq, les patients signalaient une amélioration significative de leur qualité de vie [35].

La grande étude de phase III de Durham et al. [36] avec Grazax[®] (75 000 SQ-T versus placebo) a duré trois ans (un an avec obtention d'un amendement de deux ans supplémentaires de traitement) et deux ans de suivi après arrêt du traitement.

¹³ Trois méta-analyses successives de la Cochrane Library en 2000, 2003 et 2010.

¹⁴ Cette voie fut proposée pour l'allergie alimentaire.

¹⁵ Prudents, les auteurs proposaient de faibles doses d'allergènes (acariens de la poussière de maison) avec, dans cette étude contrôlée contre placebo au cours de la rhinite, 72 % d'effets favorables sur le score symptomatique ($p < 0,03$). Chez les sujets répondeurs, ils notaient aussi une amélioration du flux inspiratoire nasal ($p < 0,01$) et une augmentation de la tolérance des doses d'allergènes inhalés au cours des tests de provocation nasal ($p < 0,05$).

¹⁶ D'après la communication d'Anne Tscopoulos (Lille).

¹⁷ D'après la communication de Pascal Demoly (Montpellier).

L'auteur montre ensuite les résultats de l'étude Grazax[®] GT-08 où l'on observe une réduction de 30 % du score de rhinoconjonctivite ($p < 0,0001$) et de 38 % du score médicamenteux ($p < 0,0001$) chez les patients recevant le traitement actif. Dans ces études, le début de la saison pollinique est défini par une émission quotidienne supérieure ou égale à 10 grains par mètre cube. Cette limite est arbitraire car pendant les jours qui précédaient le début de la saison pollinique, il existait des émissions polliniques inférieures ou égales à 10 grains par mètre cube qui expliquent l'amélioration observée sous Grazax[®] chez les patients sensibles avant le début de la saison ainsi définie. Dans l'étude GT-12 portant sur 243 enfants de cinq à 16 ans, a été observée une réduction moyenne de 22 % du score de rhinoconjonctivite ($p < 0,02$) et de 28 % au pic de la saison ($p = 0,004$).

Les études de phase III Oralair[®], V034 et V052, montrent au bout d'un an un pourcentage similaire d'amélioration médian aussi bien chez l'adulte (37 %) que chez l'enfant (39 %) ($p < 0,001$). Dans ces deux études, la comparaison entre l'année précédant l'étude et la première année de l'étude montre que huit patients sur dix sont améliorés dès la première saison [37,38]. La tolérance chez l'enfant et chez l'adulte est bonne : on observe les effets locaux qui étaient attendus (prurit oral, œdème buccal, irritation pharyngée), légers à modérés, en début de traitement en général. Il est important de noter que ce sont les patients atteints des symptômes les plus sévères qui sont les plus améliorés comme le montre l'analyse en tertiles, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant.

Dans cet ordre d'idées, dans l'étude Grazax[®] GT-08, l'efficacité de l'IT augmente avec l'importance de l'exposition aux pollens. Toujours au cours de l'étude GT-08, la diminution médiane du score rhinoconjonctival est de 32 % au cours de la première année, de 44 % au cours de la deuxième et de 37 % au cours de la troisième. Il est prévu d'apprécier la rémanence de cet effet bénéfique au cours des deux prochaines années sans IT.

L'étude de Durham et al. [36] montre que, à exposition pollinique assez comparable, un effet bénéfique significatif persiste lorsqu'on compare le pourcentage d'amélioration sous IT, après trois ans d'arrêt de l'IT et les patients « naïfs » ne recevant aucune IT.

Il en est de même au cours de l'étude de phase III Actair[®] (comprimés sublinguaux d'un mélange de *Dermatophagoides pteronyssinus* et *farinae*) où, au bout d'un an d'arrêt, l'efficacité de l'IT persiste [39]. Au cours de l'année 2, l'effet bénéfique dans le groupe 300 IR est statistiquement significatif jusqu'au mois n° 20 inclus [39].

Les effets préventifs de l'IT ont été bien documentés par plusieurs études dont la PAT-study [40]. Il est clairement démontré que, chez les enfants atteints de RA isolée, l'IT prévient le développement de l'asthme aussi bien pendant les trois années de l'IT (OR = 2,52), pendant les deux années suivantes après arrêt de l'IT (OR = 2,68 [1,3–5,7]) ou au bout de dix ans (OR = 2,5 [1,1–5,9]) [40].

Une autre étude de Novembre et al. [41], ouverte et randomisée, publiée en 2004, avait fourni des résultats

comparables. Au cours des trois ans du suivi, le pourcentage d'asthme fut de 20 % chez les enfants soumis à l'ITSL contre 40 % chez les témoins (OR = 3,8 [1,5–10]) [41].

L'auteur termine par un diagramme décisionnel illustrant la stratégie thérapeutique au cours de la RA : l'IT est officiellement indiquée au cours de la RA sévère non améliorée par le traitement symptomatique (anti-H1 de deuxième génération et corticoïdes intranasaux). Mais les effets préventifs de l'IT (diminution de l'acquisition de nouvelles sensibilisations, réduction de la fréquence d'apparition de l'asthme chez l'enfant atteint de RA isolée) militent aussi pour des indications pédiatriques élargies.

6. Les preuves dans l'asthme¹⁸

L'augmentation de la fréquence des allergies est liée à de nombreux facteurs (exposition accrue aux allergènes, facteurs nutritionnels, certaines infections [VRS], polluants, fumée de tabac) qui ont modifié le cours classique de l'histoire naturelle de l'allergie et nous obligent à réfléchir sur des stratégies préventives. L'auteur rappelle d'abord les principales caractéristiques de l'histoire naturelle de l'allergie qui correspondent à des phénotypes cliniques particuliers.

L'évolution dans le temps des voies d'administration de l'IT est ensuite rappelée. L'ITSC est passée par différentes phases (voir la communication d'A.B. Tonnel) : d'abord consacrés à la seule utilisation clinique, les articles ont concerné l'évaluation clinique par des études cas-témoins, l'évaluation de la tolérance, l'étude des mécanismes et enfin ses effets préventifs. Les études sur l'IT par voie nasale ou bronchique ont été anecdotiques [42]. L'IT par voie orale aux aliments sera vue plus en détail ultérieurement. L'ITSL a eu la faveur des praticiens de terrain avant d'obtenir ses lettres de noblesse dans le cadre d'études contrôlées contre placebo qui ont conduit à des méta-analyses très probantes (voir la communication de P. Demoly). En pratique, elle a répondu aux exigences des autorités sanitaires pour prouver qu'elle était un médicament à part entière.

La méta-analyse d'Abramson et al. [28] sur l'ITSC porte sur 88 études et 3792 asthmatiques entre 1954 et 2005. Les allergènes utilisés étaient les suivants : acariens (42 études), pollens de graminées, de bouleau ou d'*Ambrosia* (27 études), animaux tels que chat et chien (dix études), *Cladosporium* (une étude), latex (deux études) et des mélanges d'allergènes (six études). Globalement, toutes études confondues, l'ITSC est efficace avec une taille d'effet mesurée par la déviation moyenne standardisée (DSM) à $-0,59$ ($-0,96$ à $-0,35$) ($p < 0,05$) [28].

Il en est de même pour les méta-analyses concernant les asthmatiques par allergie aux acariens ($-0,48$ [$-0,96$ à $-0,00$], $p < 0,05$) ou par allergie aux pollens ($-0,61$ [$-0,87$ à $-0,35$], $p < 0,05$). Les études concernant les mélanges d'allergènes sont toutes négatives. De plus, cette méta-analyse montre que l'hyperréactivité bronchique (HRB) est améliorée aussi bien l'HRB non-spécifique ($-0,39$ [$-0,59$ à $-0,00$], $p < 0,05$) que

¹⁸ D'après la communication de Jocelyne Just (Paris).

l'HRB spécifique ($-0,61$ [$-0,79$ à $-0,43$], $p < 0,001$). En revanche, le débit expiratoire de pointe et le VEMS ne s'améliorent pas, mais cela n'est pas étonnant car les modifications de ces paramètres sont liées à l'inflammation et à des dommages tissulaires, ce qui n'est pas le cas de l'HRB qui est tributaire de phénomènes bronchomoteurs suite à l'exposition aux stimuli allergéniques ou non.

Pour l'ITSL, l'auteur montre d'abord la méta-analyse de Calamita et al. (neuf études totalisant 1706 asthmatiques adultes et enfants) [43]. Concernant seulement les symptômes d'asthme, la DMS est en faveur du traitement ($-0,38$ [$-0,79$ à $-0,00$], $p = 0,07$). Concernant l'aggravation de l'asthme, il en est de même ($-0,48$ [$-0,40$ à $-0,57$], $p < 0,00001$) [43].

La méta-analyse de Penagos et al. [44] concerne neuf études regroupant 441 enfants âgés de trois à huit ans. L'efficacité est présente sur les symptômes avec une DMS à $-1,14$ ($-2,10$ à $-0,19$), $p = 0,02$ et sur le recours aux traitements antiasthmiques qui est diminué ($-1,63$ [$-2,83$ à $-0,44$], $p < 0,001$) [45]. Des études plus larges et effectuées avec une méthodologie parfaite sont nécessaires.

La comparaison des effets secondaires de l'ITSC et de l'ITSL confirme l'excellente tolérance de cette dernière. Dans la méta-analyse d'Abramson et al. [28], l'ITSC entraîne une réaction locale pour 16 patients et une réaction systémique pour neuf patients. Selon l'AAAAI (1990–2001), il y a une réaction sévère (presque fatale) pour un million d'injections et un décès pour 2,5 millions d'injections [45]. Même avec des fortes doses d'allergène, l'ITSL n'a entraîné aucune réaction sévère et jamais de décès [46].

Une étude récente montre enfin que l'ITSC permet une épargne de la corticothérapie ($p < 0,05$) et l'étude de Marogna et al. [47] confirme l'effet rémanent de l'ITSC.

En conclusion, l'efficacité de l'ITSC est démontrée dans l'asthme pour les acariens et surtout les pollens. Il n'existe aucune preuve de l'efficacité des IT avec de multiples allergènes. L'ITSL est une alternative crédible dans la prise en charge de l'asthme avec une amélioration notable du rapport bénéfice–risques. On peut attendre de l'IT qu'elle modifie l'histoire naturelle de l'allergie au cours de l'asthme grâce à ses effets rémanents et à une épargne de corticoïdes. Des études plus larges sont attendues.

7. Les preuves dans l'anaphylaxie aux venins d'hyménoptères¹⁹

L'allergie aux venins d'hyménoptères est l'une des causes les plus fréquentes d'anaphylaxie après les médicaments et les aliments²⁰. La reconnaissance de son mécanisme allergique date du début du xx^e siècle. Autour de 1914 des réactions chez des apiculteurs sont considérées comme analogues à l'anaphylaxie décrite par Richet et Portier 12 ans plus tôt. En 1925, les

premiers tests cutanés sont effectués ainsi que des tentatives d'atténuation par scarification comme dans le rhume des foins.

Les venins d'hyménoptères sont des mélanges complexes d'amines vaso-actives (histamine, dopamine, sérotonine, etc.), de peptides non allergéniques (kinine, cholinestérase), d'allergènes (hyaluronidase, phospholipase A et B, mélitine, etc.). Leur composition varie selon les familles, les genres, l'âge de l'insecte, etc.

La connaissance de la composition des venins permet de comprendre les mécanismes des différents types de réactions survenant après piqûres : toxiques, allergie, réactions physiologiques.

Les allergènes de recombinaison sont utiles pour déterminer les allergènes en cause et évaluer les réactivités croisées. Leur introduction récente ne permet pas encore de les positionner précisément dans l'arsenal thérapeutique.

La nomenclature des allergènes a reconnu un certain nombre d'allergènes. Pour l'abeille, ce sont Api m 1 (phospholipase A2), Api m 2 (hyaluronidase), Api m 3 (phosphatase acide) et Api m 4 (mélitine). Pour le bourdon (*Bombus* Spp.), il s'agit de Bom p 1 (phospholipase A2) et de Bom p 4 (protéase). Pour le faux frelon (*Dolichovespula maculata*), ce sont Dol m 1 (phospholipase A1), Dol m 2 (hyaluronidase) et Dol m 5 (antigène 5). Les allergènes du frelon (*Vespa crabro*) sont Vesp c 1 (phospholipase A1) et Vesp c 5 (antigène 5) et pour la guêpe vespula il s'agit de Ves v 1 (phospholipase A1), Ves v 2 (hyaluronidase) et Ves v 5 (antigène 5). Les allergènes de la guêpe poliste sont Pol a 1 (phospholipase A1), Pol a 2 (hyaluronidase) et Pol a (antigène 5). Certains allergènes sont communs à plusieurs insectes, ce qui explique les réactions croisées.

Les données épidémiologiques sont très variables selon la population étudiée et les tests utilisés [48]. Dans la population générale, la sensibilisation définie par des tests cutanés et/ou la présence d'IgE sérique spécifiques varie entre 9,3 et 28,7 %. Les apiculteurs ont des IgE spécifiques dans 36 à 79 % des cas mais beaucoup sont tolérants. Elle serait autour de 3–4 % chez l'enfant qui, avec l'âge, deviennent tolérants (désensibilisation naturelle). Après une piqûre, 30 % de tests cutanés sont positifs, 30 % se négativent au bout de deux ans et 50 % au bout de trois ans [48].

Il en est de même pour la fréquence des « réactions allergiques cliniques systémiques » : 0,3 à 7,5 % dans la population générale, 14 à 32 % chez les apiculteurs (mais il existe une relation inverse entre le nombre de piqûres annuelles et la prévalence des réactions systémiques), 0,34 à 0,80 % chez les enfants. La mortalité est de 0,09 à 0,45 pour un million d'habitants. La classification des réactions est bien connue en quatre stades (Mueller). Le risque de réaction systémique après une nouvelle piqûre varie entre 4 % (après une première piqûre ayant entraîné une réaction locale étendue) et 40 à 50 % (après une réaction généralisée sévère à l'abeille ou la guêpe) [48].

Autour des années 1930, la sévérité des réactions a conduit aux premiers essais de désensibilisation par les extraits de corps entiers, utilisés pendant une cinquantaine d'années, puis remplacés avec le succès que l'on connaît par les venins à la suite d'études contre placebo de Lichtenstein [49] et Busse

¹⁹ D'après la communication de Marie-Thérèse Guinnepain (Paris)

²⁰ Le premier cas d'allergie au latex a été rapporté par Grete Stern en 1926 et non par Nutter, en 1979, comme cela est souvent écrit. Voir : Pouillard J, Leynadier F. Notre histoire. Rev Fr Allergol Immunol Clin 1996;36:202–3.

et al. [50]. De très nombreuses études ont ensuite démontré l'efficacité de l'IT aux venins d'hyménoptères caractérisée, en particulier, par l'absence ou la réduction des réactions lors de nouvelles piqûres [51–53]²¹.

L'IT aux venins est indiquée uniquement dans les formes sévères, toujours en milieu spécialisé. Les facteurs de risque sont nombreux : (i) sévérité des symptômes initiaux, (ii) adulte > enfant, (iii) abeille > guêpe, (iv) nombre de piqûres (moins de 25 piqûres > plus de 25), (v) intervalle entre deux piqûres : court > long, (vi) facteurs de risque à l'apparition d'une réaction sévère (pathologie cardiovasculaire, bêta-bloquants, mastocytose, tryptase sérique élevée).

Le choix des venins est fixé par l'allergologue selon l'identification de l'insecte piqueur, les résultats des tests cutanés et ceux des IgE spécifiques. Les protocoles varient : accélérés, « cluster », sur quatre jours, *ultra-rush* : j1 (jusqu'à 40 µg), j15 (deux fois 50 µg), j45 (100 µg), tous les mois (100 µg) pour une durée moyenne de cinq ans, quelquefois plus, voire à vie. Dans certains cas difficiles, on a proposé des traitements combinés « IT + sérum d'apiculteur » et « IT + anticorps anti-IgE (omalizumab) ».

Les réactions sont le plus souvent de larges réactions locales. Les réactions systémiques sont plus fréquentes : (i) chez les femmes, (ii) pendant la phase de progression, (iii) avec les protocoles rapides, mais moins avec l'*ultra-rush* qu'avec les autres protocoles, (iv) avec l'abeille (13 à 46 %) plus qu'avec les guêpes *Vespula* 3 % (0 à 21 %) ou *Polistes* (6 %).

L'IT aux venins est un modèle avec, en particulier, une voie d'introduction identique à l'exposition naturelle, des patients homogènes et une efficacité durable. Le futur sera représenté par la mise à disposition d'allergènes recombinants pour le diagnostic, d'allergènes purifiés pour le traitement et de nouvelles stratégies de surveillance biologique, le tout impliquant des praticiens très spécialisés.

8. L'immunothérapie dans l'allergie alimentaire²²

Comme indiqué plus haut (voir la communication de D. Vervloet), la prévalence de l'AA augmente avec l'âge jusqu'à dix ans : 4 % (2–5 ans) et 6,8 % (6–10 ans). Elle diminue par la suite (3,4 % dans la tranche des 11–14 ans) [8].

Aux États-Unis, en 1997, Branum et Lukacs [54] ont observé que parmi les enfants de moins de 18 ans, trois millions (3,9 %) avaient une AA. Entre 1997 et 2007, la prévalence de l'AA a augmenté de 18 % ($p < 0,01$). Au dernier congrès de l'AAAAI (2011), Gupta montre que 8 % des enfants américains ont une AA. Les pourcentages en fonction de l'âge sont les suivants : 6,3 % (0–2 ans), 9,2 % (3–5 ans), 7,6 % (6–10 ans), 8,2 % (11–13 ans) et 8,6 % (14 ans et plus) [8].

L'auteur rappelle les « fondamentaux » de l'histoire naturelle des AA selon une revue critique de Lack [50]. Des guérisons sont attendues dans 75 % des cas jusqu'à l'âge de sept ans (allergie à l'œuf) et 76 % des cas jusqu'à l'âge de cinq ans (allergie au lait de vache). Pour les autres allergènes, les AA persistent le plus souvent : arachide (20 % de guérisons seulement à cinq ans), noix d'arbres (9 % de guérisons après cinq ans), sésame (20 % de guérisons à sept ans), poisson et fruits de mer (persistance). Pour le blé et le soja, le pourcentage de guérison est respectivement de 80 % à sept ans et de 67 % à deux ans [55].

Une revue de Vickery et al. [56] analyse les mécanismes d'acquisition de la tolérance immunitaire au cours de l'AA faisant intervenir la muqueuse intestinale (et son intégrité), les cellules dendritiques et le système lymphoïde (plaques de Peyer).

La désensibilisation au cours de l'AA est en fait une acquisition de tolérance, utilisant des « allergènes natifs » (par exemple, hydrolysats poussés de protéines, IT par voie orale ou sublinguale, IT orale au lait + anti-IgE) ou des allergènes modifiés (diverses études précliniques) [57].

Même si les premières tentatives datent du début du xx^e siècle, il faut attendre les cinq dernières années pour voir se multiplier les tentatives d'induction de tolérance. L'obtention d'une « accoutumance » est associée à la quantité d'allergènes administrée : les symptômes réapparaissent si la consommation de l'allergène s'arrête. La « tolérance » est synonyme de guérison de l'AA. L'existence et la disparition des symptômes est une « balance » entre accoutumance et tolérance. Toujours selon Nowak-Węgrzyn et Sampson [57], les protocoles d'induction de tolérance orale (ITO) répondent au même schéma : une phase d'induction (en général précédée d'un TPO), une phase de maintenance, l'arrêt de l'exclusion de l'aliment suivie d'un TPO. Parmi les diverses voies possibles (orale, sublinguale puis orale, sublinguale, épicutanée), la voie orale s'impose actuellement. Entre 2003 et 2011, 14 publications ont été répertoriées, concernant quelques aliments (lait, œuf, arachide), avec une efficacité variable (de 30 à 100 %), dépendant bien sûr des aliments... La fréquence des effets secondaires est également variable. Dans les études de Buchanan et al. [58] et de Moneret-Vautrin et al. [59], la fréquence des effets secondaires sérieux est importante, respectivement 23 % et 16 %.

L'auteur rapporte diverses études, en particulier celle de Varshney et al. [60] avec l'arachide (25 patients vs. 9 placebo) montrant des différences significatives dans la quantité d'arachide tolérée chez les patients en ITO comparés au placebo du deuxième au neuvième mois de l'étude. Dans l'étude de Jones et al. [61], plusieurs paramètres biologiques ont été étudiés : IgEs (baisse), IgG (tendance à l'augmentation), IgG4s (augmentation nette), IL-2 (baisse), IL-5 (augmentation), IL-10 (augmentation)...

Plusieurs précautions sont à prendre au cours de l'ITO : (i) pas de prise de l'allergène si fièvre ou virose (infection voies aériennes, gastro-entérite), (ii) si arrêt de moins de trois jours, reprise des doses au niveau précédent, (iii) si arrêt de trois à cinq jours, reprendre la dose à l'hôpital, (iv) si arrêt supérieur à

²¹ Après cinq ans d'IT aux venins d'hyménoptères pendant cinq ans, Golden et al. [46] ont arrêté le traitement et exposé les patients à de nouvelles piqûres tous les un ou deux ans. Des symptômes systémiques sont survenus huit fois sur 270 piqûres (3 %) et sept fois sur 74 patients (10 %). Seules deux réactions furent significatives. Cinquante-six à 67% des tests cutanés devinrent négatifs au bout de deux à quatre ans d'arrêt de l'IT.

²² D'après la communication de Fabienne Rancé (Toulouse).

cinq jours, reprendre l'ITO au départ ou à doses beaucoup plus faibles, (v) contrôle régulier DEP et EFR, (vi) une rhinite associée doit être contrôlée de façon optimale, (vii) la dose d'allergène est donnée au cours du goûter ou repas, (viii) ne pas pratiquer d'effort dans les deux heures qui suivent.

La conclusion d'une étude de Fisher et al. [62] basée sur une méta-analyse de trois études (c'est peu !) est que l'ITO n'est pas recommandée en routine comme un moyen d'induction de tolérance allergénique par comparaison avec les témoins. De grandes études de qualité sont indispensables, sur le long terme, étudiant minutieusement la tolérance et les rapports coût/efficacité.

D'autres aliments sont intéressés par l'ITSL et l'ITO (lait, œuf, kiwi, pêche, noisette).

Pour le lait et l'arachide, que montre la comparaison entre ITO et ITSL ? La dose d'entretien est plus faible avec l'ITSL que l'ITO (2–7 mg vs. 300–4000 mg). Les effets secondaires sont fréquents et légers (syndrome oral) avec l'ITSL, sévères avec l'ITO (dont des chocs anaphylactiques). L'immunomodulation est prouvée avec l'ITO. Au total, l'ITO est plus efficace que l'ITSL, mais les effets secondaires de l'ITO sont plus fréquents et plus graves.

Une technique originale (même si elle n'est pas nouvelle) est l'IT par voie épicutanée utilisée dans quelques études très récentes, mais elles nécessitent des confirmations [63].

Dans la pratique : (i) les indications sont variables (allergie persistante, demande des parents, altération de la qualité de vie), (ii) les objectifs sont une alimentation normale pour le médecin, une réduction du risque d'accident pour les parents, (iii) les incidents sont plus fréquents avec l'ITO qu'avec l'ITSL, (iv) il faut bien savoir gérer une réaction allergique, bien informer et éduquer l'enfant et sa famille. S'agissant des recommandations, *Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA)* [64] ne recommande pas l'ITO.

Aux États-Unis, l'ITO n'est pas recommandée en pratique tant que des études larges et bien menées ne seront pas effectuées dans le but de connaître la sécurité des méthodes, les voies idéales, les doses à utiliser et leur progression, la durée.

9. Les formes futures de la désensibilisation²³

Reprenant une partie de l'arborescence mise en place par A.B. Tonnel à la fin de sa présentation, l'auteur annonce les formes futures de la désensibilisation qu'il abordera dans son exposé : les voies épicutanée et intralymphatique et les modifications moléculaires que sont les allergènes recombinants natifs, les allergènes recombinants hypoallergéniques et les peptides.

Une étude effectuée de Jutel et al. [65] pendant 18 mois chez 62 rhinitiques avec un mélange de cinq allergènes recombinants de phléole (rPhl p 1, p 2, p 5a, p 5b, p 6) met en évidence une amélioration de 36 % des scores clinique et médicamenteux.

Une étude de Pauli chez 134 patients allergiques aux pollens de bouleau montre que l'IT utilisant le recombinant Bet v1 non

modifié donne pas des résultats comparables à l'utilisation de n Bet v1 (allergène naturel purifié) ou l'extrait de pollen classique aussi bien sur les scores cliniques que médicamenteux.

Les recombinants hypoallergéniques sont également une alternative du futur. Alors les épitopes des allergènes habituels reconnus par les IgE sont conformationnels, ceux des allergènes modifiés sont linéaires. Une étude de Purohit chez 124 patients atteints d'allergie aux pollens de bouleau comportait un groupe « trimère », un groupe utilisant des fragments de Bet v1 et un groupe placebo, n'a pas montré de différence significative du score combiné lors des tests de provocation par voie nasale. En revanche, on a observé 59 % de réactions locales avec le trimère.

Une étude européenne en cours utilise les protéines de fusion entre quatre allergènes des pollens de graminées dans le cadre d'une ITSC chez l'adulte allergique aux pollens de graminées.

On peut également utiliser des fragments peptidiques de faible taille, immunogéniques mais non allergéniques. La première étude réalisée en 1996 s'est révélée faiblement efficace. Une autre étude, publiée en 2010, utilise de longs peptides de synthèse : mélange de trois peptides avec recouvrement continu (COP) qui correspond à Bet v1 (Allu Trm). Cette étude de petite taille (15 patients et cinq témoins) montre une augmentation de l'IL-10, de l'IFN-gamma et des IgG4 anti Bet v1.

Une autre possibilité est d'utiliser des peptides modifiés de *Lolium perenne* par voie orale.

L'IT par voie lymphatique a été utilisée par Senti et al. [66] chez 165 patients atteints de rhinite par allergie aux pollens de graminées, pendant trois ans, et avec quatre doses. La même équipe vient de produire une revue sur cette voie d'administration [67]. C'est pour eux une voie d'immunisation sûre et efficace qui ne nécessite que trois injections. C'est certainement une voie non conventionnelle mais qui pourrait s'avérer de grand avenir.

La voie épicutanée par scarification, utilisée autour des années 1960 par Blamoutier, a été redécouverte par le groupe de Senti. Au cours de la RA aux pollens de graminées, 21 patients ont reçu des patchs et 16 le placebo. Pour une dose de 10 000 SQ-U, les auteurs ont observé une amélioration significative du score nasal.

En pratique, les formes futures de l'IT devraient avoir les caractéristiques suivantes : (i) utiliser des protéines natives ou recombinantes standardisées, (ii) induire une tolérance à long terme médiée par les lymphocytes T, (iii) supprimer la synthèse d'IgE et stimuler celle des IgG4 ou des IgA, (iv) ne pas induire la sous-classe d'IgG provoquant l'activation du complément, (v) obtenir l'efficacité clinique à long terme avec un minimum de doses, (vi) être bien tolérée, (vii) être facile à administrer, (viii) disposer de biomarqueurs d'efficacité qui d'apparition rapide.

10. Nouvelles approches modifiant l'immunogénicité des allergènes²⁴

L'avenir de l'IT repose sur la nécessité de développer les indications (nouveaux allergènes, meilleure efficacité, allergies

²³ D'après la communication de Frédéric Blay (Strasbourg).

²⁴ D'après la communication d'Antoine Magnan (Nantes).

alimentaires) sans effet secondaire notable, d'améliorer l'effet rémanent ainsi que l'effet modificateur vis-à-vis de la maladie [68].

Une des solutions envisagées est de modifier les allergènes eux-mêmes : utilisation de peptides, d'allergènes modifiés (voir la communication de F. de Blay). Une autre possibilité est de modifier l'immunogénicité en intervenant sur la façon dont les allergènes sont présentés par les cellules présentatrices aux lymphocytes T.

C'est déjà ce qui a été fait il y a des années en utilisant une voie d'administration originale (sous-cutanée puis sublinguale), et en utilisant des adjuvants minéraux.

En effet, les adjuvants réorientent la réponse immune, éventuellement dans un sens anti-allergique. Des adjuvants innovants sont représentés par les ligands des récepteurs Toll-like receptors (TLR), naturels ou synthétiques.

Les récepteurs TLR sont des récepteurs très conservés qui sont chargés de reconnaître de façon non spécifique des motifs moléculaires peptidiques ou le plus souvent non peptidiques, lipidiques, glucidiques ou des séquences d'acides nucléiques. Ils sont au nombre de neuf. Stimulés en même temps que l'allergène est administré, ils jouent un rôle d'adjuvant en permettant la réorientation de la réponse immune dans le sens de la tolérance. Certains ligands des TLR ont été utilisés chez l'homme avec succès en association avec l'administration d'allergènes recombinants ou d'extraits.

Une autre voie est représentée par l'utilisation de vecteurs qui permettent d'améliorer la prise en charge des allergènes par le système immunitaire inné. Ces vecteurs lipophiles permettent une meilleure pénétration et une réponse Th1 anti-allergique.

Une approche développée dans notre laboratoire consiste à utiliser de nouveaux vecteurs polymériques synthétiques pour transférer chez l'animal le gène d'un allergène majeur et, ainsi, induire la synthèse de cet allergène majeur en permanence par l'animal, et une réponse Th1 protectrice. Les premiers résultats sont encourageants.

Enfin une dernière approche consiste à administrer l'ITS en même temps qu'un traitement anti-allergique non spécifique tel qu'un anticorps monoclonal dirigé contre les IgE. Ainsi l'omalizumab améliore la réponse à l'IT et diminue les effets secondaires éventuels.

11. Conclusion

Dans un texte de 17 pages, une conférence de presse a repris non seulement les points forts de cette journée sur les 100 ans de l'IT, mais également les préoccupations des allergologues concernant les conditions de leur pratique, une spécialité « transversale ». Les allergies constituent un problème de santé publique par leur fréquence, la morbidité qu'elles entraînent et parfois aussi leur gravité. Les allergies aux pneumallergènes (rhinoconjonctivite, asthme) et aux venins d'hyménoptères bénéficient de traitements très efficaces, en particulier la désensibilisation ou IT allergénique. Le traitement des allergies alimentaires est plus complexe et des travaux supplémentaires sont indispensables pour préciser, par des études larges et bien

menées, les voies idéales, les doses à utiliser et leur progression, la durée, la sécurité des méthodes d'induction de tolérance.

Déclaration d'intérêts

Guy Dutau, au cours des trois dernières années, a été invité dans des congrès médicaux comme orateur au cours de séances plénières (CFA) et de Symposiums (CFA 2009–2011 [Paris], Symposium Thérelab [Juan-les-Pins], les cents ans de l'immunothérapie [Paris] par ALK, Stallergènes, Thérelab).

Remerciements

Nous remercions à Mesdames Marie-Thérèse Guinépain, Jocelyne Just, Fabienne Rancé, Anne Tsicopoulos et à Messieurs Pascal Demoly, Antoine Magnan, André-Bernard Tonnel, Daniel Vervloet (en particulier Anne Tsicopoulos et Antoine Magnan). La Société française d'allergologie remercie également les laboratoires ALK et Stallergènes pour le soutien institutionnel qu'ils ont apporté à l'organisation de cette journée.

Références

- [1] Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, Le Guen N. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. Irdes n° 1820, 2011/11. <http://www.irdes.fr/EspaceRecherche/RapportsArticles.html> [consulté le 22 mai 2011].
- [2] Raheison C, Tunon de Lara JM, Taytard A, Kopferschmitt-Kubler MC, Quoix E, Pauli G. Prévalence de l'asthme chez l'enfant. *Rev Mal Respir* 1997;14(Suppl. 4):s33–9.
- [3] Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009;64:476–83.
- [4] Fayon M, Feghali H, Choukroun ML. Événements néonataux et asthme. *Rev Fr Allergol* 2011;51:140–3.
- [5] Annesi-Maesano I. Épidémiologie de l'asthme dans le monde et en France. *Rev Prat* 2011;61:329–35.
- [6] Kelly C, Gangur V. Sex disparity in food allergy: evidence from the PubMed database. *J Allergy (Cairo)* 2009;159845.
- [7] Didier A, Mailhol C. Asthme, alimentation et obésité. *Rev Fr Allergol* 2011;51:126–9.
- [8] Rancé F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy* 2005;35:167–72.
- [9] Birnbaum J. Allergie aux venins d'hyménoptères. Qui, comment et combien de temps désensibiliser ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2005;45:489–92.
- [10] Birnbaum J. Allergie aux venins d'hyménoptères. Qui, comment et combien de temps désensibiliser ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2005;47:S25–31.
- [11] Canonica GW, Bousquet J, Mullol J, Scadding GK, Virchow JC. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy* 2007;62(Suppl. 85):17–25.
- [12] Valovirta E, Myrseth SE, Palkonen S. The voice of the patients: allergic rhinitis is not a trivial disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:1–9.
- [13] Demoly P, Didier A, Mathelier-Fusade P, Drouet M, David M, Bonnelye G, et al. Physician and patient survey of allergic rhinitis in France: perceptions on prevalence, severity of symptoms, care management and specific immunotherapy. *Allergy* 2008;63(8):1008–14.

- [14] Waite KJ. Blackley and the development of hay fever as a disease of civilisation in the nineteenth century. *Med Hist* 1995;39:186–96.
- [15] Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;1:1572–3.
- [16] Freeman J. Treatment of hay fever by hypodermic injections of pollen vaccine. *Lancet* 1911;2:814–7.
- [17] Cooke RA. Serological evidence of immunity with coexisting sensitisation in a type of human allergy (hay fever). *J Exp Med* 1935;62:733–50.
- [18] Cooke RA, Loveless M, Stull A. Studies on immunity in a type of human allergy (hay fever): serologic response of non-sensitive individuals to pollen injections. *J Exp Med* 1937;66(6):689–96.
- [19] Franckland AW. The place of bacterial allergy in asthma. *Postgrad Med J* 1959;35:451–6.
- [20] Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987;79(4):660–77.
- [21] Busse W, Reed CF, Lichtenstein LM, Reisman RE. Immunotherapy in bee-stinging anaphylaxis. Use of honeybee venom. *JAMA* 1975;231:1154–6.
- [22] Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978;299:157–67.
- [23] Vervloet D, Khairallah E, Arnaud A, Charpin J. A prospective national study of the safety of immunotherapy. *Clin Allergy* 1980;10:59–64.
- [24] Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985–1989. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92(1 Pt 1):6–15.
- [25] Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. Immunotherapy Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1129–36.
- [26] Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001186.
- [27] Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD001186.
- [28] Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8:CD001186.
- [29] Morris DL. Use of sublingual antigen in diagnosis and treatment of food allergy. *Ann Allergy* 1969;27:289–94.
- [30] Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clin Allergy* 1986;16:483–91.
- [31] Sabbah A, Lesellin J, Hassoun S, Sicard H, André C. Sublingual specific immunotherapy for rhinoconjunctivitis caused by grass pollens. *Allerg Immunol (Paris)* 1993;25:241–7.
- [32] Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, Jacobson MR, Walker SM, Wilcock LK, et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol* 2004;172:3252–9.
- [33] Radulovic S, Jacobson MR, Durham SR, Nouri-Aria KT. Grass pollen immunotherapy induces Foxp3-expressing CD4+ CD25+ cells in the nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1467–72.
- [34] Dreschler K, Bratke K, Petermann S, Bier A, Thamm P, Kuepper M, et al. Impact of immunotherapy on blood dendritic cells in patients with Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:487–94.
- [35] Calderon M, Mösges R, Hellmich M, Demoly P. Towards evidence-based medicine in specific grass pollen immunotherapy. *Allergy* 2010;65:420–34.
- [36] Durham SR, Emminger W, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:131–8.
- [37] Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jäger S, Montagut 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;120:1338–45.
- [38] Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halken S, Montagut A, de Beaumont O, et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:160–6.
- [39] Demoly P, Wessel F, Durand-Perdriel F, Pujazon MC, Sanquer F, Lebeau-pin B, et al. Rémanence de l'effet traitement des comprimés d'immuno-thérapie spécifique (ITA) aux acariens chez les adultes souffrant de rhinite allergique. *Rev Fr Allergol* 2011;51:397 [abstract n° 120].
- [40] 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;62:943–8.
- [41] 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;114:851–7.
- [42] Canonica GW, Passalacqua G. Non injection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:437–48.
- [43] Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006;61:1162–72.
- [44] Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008;133:599–609.
- [45] Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:169–75.
- [46] Gidaro GB, Marcucci F, Sensi L, Incorvaia C, Frati F, Ciprandi G. The safety of sublingual-swallow immunotherapy: an analysis of published studies. *Clin Exp Allergy* 2005;35:565–71.
- [47] Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(5):969–75.
- [48] Birnbaum J, Vervloet D. Allergie aux piqûres d'hyménoptères. In: Vervloet D, Magnan A, editors. *Traité d'allergologie*. Paris: Flammarion; 2002. p. 867–84.
- [49] Lichtenstein LM, Valentine MD, Sobotka AK. A case for venom treatment in anaphylactic sensitivity to hymenoptera sting. *N Engl J Med* 1974;290:1223–7.
- [50] Busse WW, Reed CE, Lichtenstein LM, Reisman RE. Immunotherapy in bee-stinging anaphylaxis. Use of honeybee venom. *JAMA* 1975;231(11):1154–6.
- [51] Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978;299:157–61.
- [52] Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Graft DF, Kwitrovich KA, Szklo M, et al. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N Engl J Med* 1990;323:1601–3.
- [53] Golden DB, Kwitrovich KA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: outcome after five years. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:579–87.
- [54] Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics* 2009;124:1549–55.
- [55] Lack G. Clinical practice. Food allergy. *N Engl J Med* 2008;359:1252–60.
- [56] Vickery BP, Scurlock AM, Jones SM, Burks AW. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:576–84.
- [57] Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:558–73.
- [58] Buchanan AD, Green TD, Jones SM, Scurlock AM, Christie L, Althage KA, et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:199–205.
- [59] Moneret-Vautrin DA, Petit N, Parisot L, Dumond P, Morisset M, Beaudouin F, et al. Efficacité et sécurité des protocoles de tolérance orale à l'arachide. *Rev Fr Allergol* 2010;50:434–42.
- [60] Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, Perry TT, Kemper A, Steele P, et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:654–60.
- [61] Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:292–300.
- [62] Fisher HR, du Toit G, Lack G. Specific oral tolerance induction in food allergic children: is oral desensitisation more effective than allergen avoidance: a meta-analysis of published RCTs. *Arch Dis Child* 2011;96:259–64.

- [63] Senti G, von Moos S, Kündig TM. Epicutaneous allergen administration: is this the future of allergen-specific immunotherapy? *Allergy* 2011;66:798–809.
- [64] Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, et al. Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1119–28.
- [65] Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:608–13.
- [66] Senti G, Johansen P, Kündig TM. Intralymphatic immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:537–43.
- [67] von Moos S, Kündig TM, Senti G. Novel administration routes for allergen-specific immunotherapy: a review of intralymphatic and epicutaneous allergen-specific immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31:391–406.
- [68] Pipet A, Botturi K, Pinot D, Vervloet D, Magnan A. Allergen-specific-immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. Mechanisms and proof of efficacy. *Respir Med* 2009;103:800–12.