



## REVUE GENERALE

# L'ImmunoThérapie Allergénique (ITA) au Viet Nam en 2013

## *Allergo-ImmunoTherapy (AIT) in Viet Nam in 2013*

**M. Raffard**

Centre Médical de l'Institut Pasteur - Paris  
75 rue de l'Eglise - 75015, Paris. France

### SUMMARY

Sublingual (SL) allegro-immunotherapy (AIT) has just been recently introduced in Vietnam for respiratory allergies to dust mites. The AIT is the only treatment that modifies the natural course of allergic respiratory diseases: asthma and rhinoconjunctivitis.

AIT according to WHO is the repeated administration of allergenic extracts to an allergic subject to activate immunomodulatory mechanisms and to induce a prolonged remission of symptoms during natural allergen exposure.

Several mechanisms have been proposed to explain the modalities of action of this specific treatment. Currently, the role of regulatory T cells (Treg) is well recognized: it induces tolerance to inhaled allergens after contact with Langerhans cells of the oral mucous (under the tongue) and dendritic cells in the submucosa that take charge of allergens and bring it, in several hours, to effector draining lymph node.

Sublingual AIT is restraint because the treatment must be taken regularly every day and for long term but it is the only treatment that permits encouraging to stop the pharmacological treatment of asthma and allergic rhinitis to house dust mites.

**KEYWORDS:** Allergo-immunotherapy, sublingual, allergy, house dust mites, rhinoconjunctivitis

### RESUME

L'immuno thérapie allergénique (ITA) par voie sublinguale (SL), vient d'être introduite au Vietnam pour les allergies respiratoires aux acariens. L'ITA est le seul traitement qui modifie le cours naturel des maladies respiratoires allergiques: asthme et rhinoconjunctivite.

L'ITA selon l'OMS est l'administration répétée à un sujet allergique d'extraits allergéniques afin d'activer des mécanismes immunomodulateurs et d'induire une rémission prolongée des symptômes lors de l'exposition naturelle à l'allergène.

De nombreux mécanismes ont été proposés pour expliquer les modalités d'action de ce traitement spécifique. Actuellement le rôle des lymphocytes T régulateurs (Treg) est bien admis: il induit une tolérance aux allergènes inhalés après un contact avec les cellules de Langerhans de la muqueuse buccale (sous la langue) puis les cellules dendritiques de la sous muqueuse qui prennent en charge les allergènes et les conduisent en plusieurs heures aux ganglions drainant effecteurs.

L'ITA sublinguale est astreignante, car le traitement doit être pris régulièrement tous les jours et longtemps mais c'est le seul traitement qui permet d'envisager d'arrêter le traitement pharmacologique pour l'asthme et la rhinite allergiques aux acariens.

**MOTS CLES:** Immunothérapie allergénique, sublinguale, allergie, acariens, asthme, rhinoconjunctivite

*Auteur correspondant:* Dr. Michèle RAFFARD. Centre Médical de l'Institut Pasteur. 75 Rue de l'Eglise - 75015, Paris.  
*E-mail:* mraffard@free.fr

## INTRODUCTION

L'immunothérapie allergénique (ITA) par voie sublinguale (SL), vient d'être introduite au VN pour les allergies respiratoires aux acariens. L'ITA est le seul traitement qui modifie le cours naturel des maladies respiratoires allergiques: asthme et rhinoconjonctivite [1, 2]. Diverses appellations ont été utilisées depuis plus de 100 ans, lors de la première publication par Noon (1877-1913) en 1911 [3]. Le terme Immunothérapie Allergénique: ITA vient d'être officiellement adopté par les académies d'Allergie et d'Immunologie Clinique européenne et américaine [4].

L'ITA selon l'OMS [5] est l'administration répétée à un sujet allergique d'extraits allergéniques afin d'activer des mécanismes immunomodulateurs et d'induire une rémission prolongée des symptômes lors de l'exposition naturelle à l'allergène.

## MECANISMES

De nombreux mécanismes ont été proposés pour expliquer les modalités d'action de ce traitement spécifique [6-7], actuellement le rôle des lymphocytes T régulateurs (Treg) est bien admis: il induit une tolérance aux allergènes inhalés après un contact avec les cellules de Langherans de la muqueuse buccale (sous la langue) puis les cellules dendritiques (cellules présentatrice d'antigènes) de la sous muqueuse qui prennent en charge les allergènes et les conduisent en plusieurs heures aux ganglions drainant effecteurs. Les lymphocytes Th0 sont stimulés dans ces ganglions puis transformés en Treg, induisant en 2 à 5 jours une tolérance de l'allergène, grâce à la sécrétion de substances spécifiques: IL-10 (InterLeukine) et TGFβ (Transforming Growth Factor) qui sont tolérogènes.

## INDICATIONS

**L'asthme et la rhinoconjonctivite allergique aux acariens** est l'indication proposée pour le produit actuellement distribué (Staloral®). Selon les recommandations du GINA (Global Initiative on Asthma) et de l'ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) cela concerne l'asthme persistant léger et modéré, la rhinite intermittente sévère et la rhinite persistante légère et modérée à sévère ainsi que la rhinite associée à l'asthme par allergie aux acariens.

Pour entreprendre une ITA aux acariens il faut se poser 3 questions au préalable:

*Mon patient est-il allergique ?*

*L'ITA est-elle indiquée pour mon patient ?*

*Comment en assurer le succès pour mon patient ?*

### Mon patient est-il allergique ?

Un interrogatoire détaillé étudie les symptômes d'asthme très souvent associé à une rhinoconjonctivite : leur ancienneté, leur durée, leur gravité permettent la classification selon les critères du GINA et de l'ARIA. Les antécédents personnels (eczéma) et familiaux allergiques renforcent la présomption d'allergie. L'époque et le lieu de survenue des symptômes ainsi que des facteurs déclenchant orientent le choix du bilan allergologique : unité de temps + unité de lieu.

L'examen physique (auscultation, EFR, rhinoscopie...) est suivi des prick-tests cutanés ou du dosage des IgE spécifiques dans le sérum, aux aéroallergènes courants. Les allergènes des maladies respiratoires, les plus fréquemment rencontrés au Vietnam [8] sont les acariens: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* comme en Chine et en Europe [9] et *Blomia tropicalis* car la pays est en zone tropicale. Les tests cutanés [10] sont moins coûteux et plus rapides que les dosages sériques : les résultats sont obtenus en 15 minutes. Les prick-tests exigent l'arrêt des anti-histaminiques 3 à 5 jours avant, le témoin positif vérifie la réactivité cutanée et le témoin négatif l'absence de dermographisme.

#### Aéroallergènes à tester

- Dermatophagoïdes pteronyssinus.
- Dermatophagoïdes farinae.
- Blomia tropicalis.
- Blatte (*Blatella germanica*).
- Chat.
- Chien.
- Alternaria, Aspergillus.
- Pollen 3 ou 5 graminées.

La relation entre les résultats des tests aux allergènes et l'histoire clinique du patient est soigneusement vérifiée, les tests cutanés aux acariens sont spécifiques et sensibles mais en cas de discordance avec l'interrogatoire il est possible de pratiquer des tests de provocation allergénique spécifique aux allergènes, soit par voie nasale soit par voie conjonctivale, cependant ces tests ne sont pas encore disponibles au Viet Nam. Dans ces cas le dosage des IgE sériques est utile.

### L'ITA est-elle indiquée pour mon patient ?

L'ITA est recommandée par le GINA et l'ARIA après les mesures d'éviction des allergènes, en cas d'allergie aux poils d'animaux l'éviction est possible mais pour les acariens elle est souvent insuffisante car complexe et difficile.

De nombreuses études en double aveugle contre

placebo y compris chez l'enfant [11-13] ont montré une amélioration clinique significative des symptômes et une diminution de la consommation médicamenteuse grâce à une ITA SL bien conduite.

L'ITA permet aussi l'absence de survenue de nouvelles sensibilisations ainsi que le passage de la rhinite à l'asthme.

De plus il n'y a pas d'effet secondaire sévère avec la voie sublinguale, le rapport bénéfice risque est tout-à-fait favorable [13].

#### *Indications de l'ITA pour mon patient*

- Une rhinite intermittente sévère ou persistante et/ou un asthme persistant léger à modéré par allergie aux acariens: *Dermatophagoides pteronyssinus* et *farinae*.
- Une qualité de vie altérée par ses symptômes allergiques.
- Non satisfaction avec le traitement pharmacologique ou des symptômes mal contrôlés.

La qualité de vie est perturbée par altération du sommeil du fait des crises nocturnes, entraînant une sensation de fatigue et une perturbation lors du travail avec diminution de la productivité et pour les enfants de mauvaises performances scolaires renforcées par l'absentéisme scolaire. Chez les adolescents qui veulent souvent cacher leur maladie, les fonctions d'apprentissage sont perturbées et la prise de médicaments est irrégulière.

Les traitements pharmacologiques, y compris pour les corticoïdes, sont parfois mal utilisés ou non adaptés aux symptômes, de plus ils ne pourront pas être arrêtés du fait de la persistance de la maladie dont ils ne modifient pas l'évolution.

#### **Contreindications (CI) définitives et temporaires à la prescription d'une ITA/SL**

##### *Contreindications définitives*

- Asthme sévère.
- Asthme instable.
- Immunodéficiences.
- Maladie auto-immunes.
- Néoplasies.
- HIV – SIDA.
- Bétabloquants.
- Pathologie buccale.

##### *Contreindications temporaires*

- Infection fébrile.
- Plaie buccale.
- Grossesse.

L'asthme sévère avec un VEMS < 70% des normes

sous traitement pharmacologique ou un asthme instable est une contreindication définitive comme les immunodéficiences, les maladies auto-immunes et néoplasiques, ainsi que le SIDA car elles concernent le système immunitaire. Même CI pour les bétabloquants qui pourraient aggraver une réaction générale et perturber l'utilisation de l'adrénaline, ils seront arrêtés avec l'accord du médecin prescripteur. De même une pathologie buccale chronique, inflammatoire ou hémorragique modifie l'absorption de la muqueuse buccale et donc la voie sublinguale n'est pas indiquée.

La muqueuse buccale doit toujours être intacte, pour une adsorption correcte et par conséquent le traitement sera temporairement interrompu en cas d'extraction dentaire ou de plaie dans la bouche.

Les infections fébriles sont aussi une contreindication temporaire car des réactivations de l'asthme ont pu être observées.

La grossesse qui survient au cours de l'ITA n'est pas un problème, aucune malformation n'a jamais été observée par contre il est recommandé de ne pas entreprendre une ITA chez une femme enceinte au cas où il y aurait une réaction secondaire qui pourrait retentir sur le fœtus.

Chez l'enfant, les études ont été faites à partir de 5 ans, une seule étude a été publiée pour les enfants de 3 ans, c'est pourquoi il est recommandé de commencer le traitement à partir de 5 ans.

##### *Marche à suivre*

L'ITA SL est un traitement long (3 ans) [15, 16] et il n'est complètement actif qu'après plusieurs mois, de 4 à 6. L'amélioration est progressive mais le traitement doit être poursuivi pendant deux années supplémentaires pour éviter toute dégradation, sinon le patient ne sera pas protégé suffisamment durablement, en effet un arrêt prématuré conduirait à une rechute plus ou moins rapide.

Le mélange proposé concerne les acariens *Dermatophagoides pteronyssinus* et *farinae* en solution aqueuse, à déposer sous la langue à l'aide d'un flacon qui délivre des gouttes par pression. Les doses sont progressivement croissantes avec deux concentrations la plus faible pour commencer: 10 IR (couleur bleus) puis ensuite 300 IR (couleur violette), selon le schéma proposé par le laboratoire Stallergènes.

L'extrait allergénique est gardé pendant 2 minutes, sans parler, pour bien mettre en contact les allergènes avec les cellules compétentes puis il est avalé. C'est un traitement bien toléré et facile à suivre, à prendre chez soi, le matin à jeun.

Mais le médecin prescripteur fait prendre la première dose devant lui ou son infirmière et le patient reste 30 minutes en observation, puis il reçoit une prescription pour une trousse d'urgence (AHI1, bronchodilatateur d'action immédiate, corticostéroïde). Le médecin doit pouvoir être joint à tout moment par téléphone pour un conseil.

Il est recommandé d'expliquer très soigneusement au patient, la méthode de traitement et ses contraintes: ne pas interrompre la prise des gouttes qui est quotidienne et régulière, c'est pourquoi elle est proposée le matin à jeun.

Les traitements pharmacologiques en cours sont poursuivis au début et diminués progressivement par le médecin selon les recommandations du GINA et de l'ARIA.

Pour qu'il soit durablement efficace le traitement doit être poursuivi pendant 3 ans.

### **Comment assurer le succès de l'ITA pour mon patient ?**

Un plan d'action écrit, avec toutes les consignes et les recommandations est donné au patient et il faut s'assurer qu'il l'a bien compris et accepté.

L'éducation du patient, améliore la réussite de l'ITA, en effet le patient doit comprendre:

- Sa maladie: ses causes, son évolution, ses risques  
Pourquoi on lui propose une ITA: diminuer les symptômes et surtout les médicaments.
- Comment se gère l'ITA.
- L'importance de l'observance.
- Mais le médecin doit aussi comprendre.
- Les croyances du patient concernant l'ITA.
- Les attentes réelles du patient.
- Les objectifs du Plan d'Action sont de
- Permettre au patient de reconnaître et d'évaluer ses symptômes.
- Gérer des effets secondaires éventuels.
- Savoir comment et quand utiliser les médicaments habituels.
- Poursuivre les modalités d'éviction allergénique.

L'observance qui est primordiale, est améliorée par le suivi régulier du patient qui peut être revu mensuel au début puis trimestriel pour la 1<sup>ère</sup> année : lors de chaque visite la tolérance et la compliance sont soigneusement évaluées.

À l'issue de la 1<sup>ère</sup> année l'efficacité sera analysée pour décider de la poursuite du traitement et les visites pourront avoir lieu éventuellement tous les 4 mois si tout se passe bien, jusqu'à la fin de la 3<sup>ème</sup> année.

### **QUAND ARRÊTER ?**

Le traitement sera arrêté en accord avec le patient si le traitement médicamenteux a pu être fortement diminué et les crises très espacées, au bout de 3 ans.

Il n'existe aucun marqueur biologique qui puisse permettre d'évaluer l'efficacité : ni le dosage des IgE spécifiques, ni des IgG4 ni les tests cutanés qui sont toujours plus ou moins positifs. Seuls les symptômes cliniques et la consommation médicamenteuse sont soigneusement analysés.

Les causes d'échec sont diverses : mauvaise observance avec suivi du patient non optimal, mais aussi dose d'entretien trop faible qui peut être augmentée selon la tolérance locale, modification de l'environnement: augmentation de la charge allergénique ou survenue d'un nouvel allergène (animal, moisissures), cofacteurs tels des irritants (tabac, pollution) ou comorbidités non traitées (surinfections, sinusite, autres maladies).

En cas d'absence d'amélioration notable après quelques mois et après avoir réévalué la sensibilisation ou l'apparition de nouvelles allergies et rechercher d'éventuelles comorbidités le traitement peut être abandonné.

Après 3 ans il sera arrêté définitivement sur les critères d'efficacité: amélioration clinique et diminution ou arrêt de la prise de thérapeutique pharmacologique.

### **LES ETAPES DE L'ITA IN POCKET GUIDE [14]**

#### **1° Etape**

Bilan pour le patient, identifier les critères d'inclusion ou d'exclusion et tester avec des allergènes de qualité.

#### **2° Etape**

Discussion avec le patient pour le choix de l'ITA SL et du protocole et expliquer que l'ITA est associée avec le traitement préventif et symptomatique.

#### **3° Etape**

Au cours de l'ITA SL revoir le patient régulièrement, au moins tous les 3 mois pour vérifier la tolérance, la compliance et la survenue de nouveaux critères d'exclusion.

#### **4° Etape**

Lors d'un épisode symptomatique prescrire un traitement approprié pour maintenir le contrôle de la maladie.

Éventuellement réajuster la dose ou la reporter.

**5° Etape**

Evaluer l'efficacité clinique et éventuellement réévaluer la sensibilisation. En cas d'échec réévaluer la sensibilisation qui peut être due à d'autres allergènes.

**LE FUTUR DE L'ITA [3, 15]**

- Les recherches sont toujours en cours pour de nouvelles formulations.
- Comprimés (commercialisés en Europe pour le pollen).
- Extraits standardisés plus purifiés.
- Peptides.
- Fusion de protéines.
- Vaccin associé à de l'ADN.
- Association avec des composés biologiques.
- Nouveaux adjuvants.
- Fusion avec des particules virales (Der p 1).
- Et de nouvelles indications sont déjà en cours d'essais.
- Allergie alimentaire (arachide).

**CONFLIT D'INTERÊTS**

Aucun.

**REFERENCES**

1. Bousquet J. et al. Sublingual Immunotherapy: Validated! *Allergy* 2006;61(S81):5-31.
2. Canonica GW. Sublingual Immunotherapy, WAO Position Paper. *Allergy* 2009; 64 (S91):1-59.
3. Ring J & Guthermuth J. 100 years of hyposensitization : history of allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011;66:713-724.
4. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, Nelson H, Akdis CA. Update on Allergy Immunotherapy AAAAI/EAACI/PRACTALL Consensus Report. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, Nelson H, Akdis CA. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1288-96.
5. Bousquet J, Lockey R, Malling H-J, the WHO panel members. Allergen Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558-562.
6. Moingeon P Immunité buccale et allergie *Rev Fr Allergo* 2010 ;50 :274-6.
7. Akdis CA & Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:18-27.
8. Sy DQ et al. Prevalence of asthma and asthma-like symptoms in Dalat Highlands, Vietnam. *Singapore Med J* 2007;48:294-303.
9. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J*. 2004 Nov;24(5):758-64.
10. Eigenmann PA. et al. Testing children for allergies: why,how,who and when. An updated statement of the EAACI Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Ped Allergy Immunol* 2013;24:195-2.
11. Calderon MA, del Rio R, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy in children : an evidence-based overview. *Rev fr allergol* 2012;52:20-52.
12. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 12.
13. Sandra Y Lin et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma : a systematic review. *JAMA* 2013;309:1278-88.
14. Zuberbier T et al. GA<sup>2</sup>LEN/EAACI Pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010;65:1525-1530.
15. Stelmach I. Comparaison of long-term efficacy of 3 and 5 years HDM AIT. *Ann All A I* 2012;109:274 .
16. Frati F. et al. Long-term efficacy of allergen immunotherapy: what do we expect ? *Immunotherapy* 2013,5:131-133.
17. Durham SR et al. One hundred years of allergen immunotherapy: Time to ring the changes. *J Allergy Clin Immunol* 2010;127:3-7.

**CONCLUSION**

L'immunothérapie allergénique est pratiquée depuis plus de 100 ans [17], plus récemment la voie sublinguale a été introduite en Europe et de nombreuses études contre placebo ont démontré son efficacité et sa très bonne tolérance.

L'ITA sublinguale est astreignante, car le traitement doit être pris régulièrement tous les jours et longtemps (3 ans) mais c'est le seul traitement qui permet d'envisager d'arrêter le traitement pharmacologique pour l'asthme et la rhinite allergiques aux acariens. Ces dernières années de grands progrès ont été faits dans la compréhension des mécanismes et d'autres études sont en cours pour proposer d'autres allergènes, d'autres présentations, élargir les indications à d'autres manifestations allergiques.