ACTUALITÉ EN ALLERGOLOGIE ET EN IMMUNOLOGIE AU CANADA

CAIT
VOLUME 1 | NUMÉRO 1

PRISE EN CHARGE DE L'ASTHME : SURVOL DES RECOMMANDATIONS DE LA GINA DE 2019
Jason K Lee, M.D.

ANGIO-ŒDÈME MÉDIÉ PAR LA BRADYKININE
Chrystyna Kalicinsky, M.D.

IMMUNOTHÉRAPIE ORALE : APERÇU DES PRINCIPALES ÉTUDES
Douglas P. Mack, M.D.

LES ANTIHISTAMINIQUES DANS LE TRAITEMENT DE L'USC : POINTS DE PRATIQUE
Werner Barnard, M.D.

RÉINTRODUCTION DES ALIMENTS DANS DES CAS DE SEIPA
Collin Terpstra, M.D.

COMITÉ DE RÉDACTION



Dr JASON A. OHAYON
M.D., FRCPC
Consultant en allergologie et en immunologie, Hamilton, Ontario
Professeur adjoint en clinique, Université McMaster Directeur de recherche, HamiltonAllergy.ca
Cofondateur d'iCASE Allergy Associates



Dr. NIKHIL JOSHI
M.D., FRCPC
Fondateur de l'application mobile Clinical Trial Hero
Directeur du service d'allergie, d'immunologie et de médecine interne (Centre Aiim), Calgary, Alberta



Dre. SUSAN WASERMAN
M.Sc., MDCM, FRCPC
Professeure de médecine et directrice de la division d'immunologie clinique et d'allergie de l'Université McMaster



Dr. VIPUL JAIN
MB BS, FRCPC
Immunologie clinique et allergologie, FRCPC Médecine interne, FRCPC
Faculté de médecine Michael G. DeGroote de l'Université McMaster, professeur auxiliaire
Niagara Region Medical, directeur et cofondateur
Allergy Research Canada Inc., directeur

L'Actualité en allergologie et en immunologie au Canada est publiée 3 fois par année en version anglaise et française.

Ce supplément offre un contenu éducatif approuvé et affilié à l'*Actualité en allergologie et en immunologie au Canada* et donne droit à des crédits dans la section 2 (autoapprentissage) du Programme de Maintien du certificat.

Pour en savoir plus sur la façon dont cette activité s'inscrit dans le Programme de Maintien du certificat du Collège royal, veuillez consulter le site Web du Collège royal (https://www.royalcollege.ca/ rcsite/cpd/maintenance-of-certification-program-f). Pour obtenir un soutien plus personnalisé, veuillez communiquer avec le Centre de services du Collège royal (1-800-461-9598) ou votre responsable local de la formation continue.

Si vous souhaitez contribuer à un prochain numéro d'Actualité en allergologie et en immunologie au Canada, veuillez nous écrire à l'adresse suivante : info@catalytichealth.com

TABLE DES MATIÈRES

5 — *PRISE EN CHARGE DE L'ASTHME : SURVOL DES RECOMMANDATIONS DE LA GINA DE 2019*

JASON K LEE, M.D.

12 — *ANGIO-ŒDÈME MÉDIÉ PAR LA BRADYKININE*

CHRYSTYNA KALICINSKY, M.D.

18 — *IMMUNOTHÉRAPIE ORALE : APERÇU DES PRINCIPALES ÉTUDES*

DOUGLAS P. MACK, M.D.

26 — *LES ANTIHISTAMINIQUES DANS LE TRAITEMENT DE L'USC : POINTS DE PRATIQUE*

WERNER BARNARD, M.D.

32 — *RÉINTRODUCTION DES ALIMENTS DANS DES CAS DE SEIPA*

COLLIN TERPSTRA, M.D.

MESSAGE DE LA RÉDACTION



Chers membres du secteur canadien de l'allergologie et de l'immunologie,

C'est avec grand plaisir que nous vous présentons le premier numéro de la revue *Actualité en allergologie et en immunologie au Canada*. La prise en charge des maladies devenant toujours plus complexe et notre arsenal thérapeutique s'étoffant sans cesse, il est d'autant plus important de diffuser les meilleures pratiques et techniques à l'ensemble des acteurs du milieu clinique. Dans cette optique, la revue *Actualité en allergologie et en immunologie au Canada* sera publiée trois fois par an en anglais et en français, et sera accessible en ligne et en version imprimée.

Cette revue fondée à l'initiative de pairs et rédigée par des cliniciens canadiens, est destinée à servir d'outil didactique et informatif pour tous les allergologues et immunologues du pays. Nous espérons sincèrement que vous apprécierez ce premier numéro, et nous nous réjouissons de bénéficier de votre intérêt et de vos suggestions pour les articles à venir, à mesure que nous prendrons de l'essor et donnerons plus de rayonnement à cette nouvelle revue!

Avec nos meilleures salutations,

Nikhil Joshi, MD J

Susan Waserman, MD

À PROPOS DE L'AUTEUR

Jason K Lee, M.D., FRCPC, FAAAAI, FACAAI



Le Dr Lee est un médecin praticien spécialisé en immunothérapie pour le traitement des maladies allergiques, notamment l'asthme allergique, à la clinique Toronto Allergists de Toronto, en Ontario, au Canada, dont il est aussi directeur et associé directeur. Il est également PDG d'Evidence Based Medical Educator Inc à Toronto, et fondateur et président d'Urticaria Canada, un organisme de défense et de soutien des patients dont l'objectif est d'informer les patients et les professionnels de la santé sur l'urticaire chronique. Le Dr Lee a obtenu son diplôme de doctorat en médecine à la faculté de médecine de l'université de Toronto. Il a ensuite suivi un programme de fellowship en médecine interne à l'Université de la Colombie-Britannique à Vancouver, au Canada, ainsi qu'en immunologie clinique et en allergologie à l'Université de Toronto. Les recherches du Dr Lee portent sur l'asthme, l'urticaire, les polypes nasaux, la toux chronique et la dermatite atopique. Il a notamment participé à l'élaboration des lignes directrices nationales consensuelles sur le traitement substitutif par des immunoglobulines ciblant les déficits immunitaires secondaires, et a été coauteur du premier article original sur l'utilisation du dupilumab pour le traitement de l'urticaire spontanée chronique chez les patients n'ayant pas répondu à l'omalizumab. Le Dr Lee a été chef de la section Asthme de la Société Canadienne d'Allergie et d'Immunologie Clinique, et est actuellement membre du comité des produits biologiques et thérapeutiques de l'American College of Allergy, Asthma, and Immunology.

PRISE EN CHARGE DE L'ASTHME : SURVOL DES RECOMMANDATIONS DE LA GINA DE 2019

L'asthme est une maladie chronique affectant plus de 3,8 millions de personnes au Canada[1]. S'il n'est pas maîtrisé, l'asthme peut provoquer une morbidité et une mortalité significatives. Il est la principale cause d'absentéisme de l'école, et l'une des principales causes de perte de travail par absentéisme et présentéisme[2]. Les coûts directs de l'asthme (comprenant les hospitalisations, les services de professionnels de la santé et les médicaments) et les coûts indirects (baisse de productivité) sont estimés à 2,1 milliards de dollars par an[3]. Le coût de l'asthme pour l'économie canadienne est censé s'élever à 4,2 milliards de dollars par an d'ici 2030[4].

Bien que de nombreuses répercussions néfastes de l'asthme soient la conséquence de la maladie elle-même, une proportion significative de la morbidité associée à cette maladie résulte également de l'utilisation de corticostéroïdes à action générale pour le traitement des exacerbations de la maladie. De nombreux facteurs sont à l'origine d'un asthme non maîtrisé, par exemple, un traitement inapproprié et/ou inadéquat de la maladie. L'accès à un traitement approprié offrant une prise en charge réaliste et plausible de la maladie est crucial pour réduire le risque d'exacerbation de l'asthme.

Le Comité scientifique de la Global Initiative for Asthma (GINA) a mis au point un ensemble complexe de procédures permettant d'examiner les publications du monde entier sur la prise en charge de l'asthme et de mettre à jour les documents de la GINA de manière à ce qu'ils reflètent l'information la plus récente sur le sujet[5]. Ce comité a ainsi produit un rapport intitulé *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* (stratégie mondiale de prise en charge et de prévention de l'asthme) accompagné de diapositives didactiques et d'un « guide de poche » abrégé présentant les principales recommandations du rapport. Tous ces documents sont accessibles gratuitement sur le site ginasthma.org., et comprennent une mise à jour depuis la pandémie de COVID-19. Le rapport de la GINA ne représente pas un ensemble de lignes directrices mais plutôt « une stratégie intégrée fondée sur des données probantes, axée sur l'application de résultats dans la pratique clinique[6] » à l'intention des professionnels de la santé, leur objectif étant de réduire les exacerbations de l'asthme à court et à long termes et les effets indésirables.

Le présent article porte sur les principales modifications apportées à la dernière version des recommandations de la GINA sur la prise en charge de l'asthme **(figure 1)**.

LES BRONCHODILATATEURS À COURTE DURÉE D'ACTION NE SONT PLUS RECOMMANDÉS EN MONOTHÉRAPIE

Les recommandations de la GINA de 2019 renferment la modification la plus fondamentale concernant la prise en charge de l'asthme. Depuis 2019, la GINA ne recommande plus le traitement des adultes ou des adolescents asthmatiques par des bronchodilatateurs à courte durée d'action ou des bêta-agonistes à courte durée d'action (BACA) en monothérapie. Ces patients doivent plutôt recevoir des corticostéroïdes par inhalation quotidiennement ou sur une base intermittente, en fonction de leurs symptômes (dans les cas d'asthme

léger), afin de réduire le risque d'exacerbations de l'asthme.

De nombreux patients orientés chez un spécialiste reçoivent un diagnostic d'asthme « léger », et seul le salbutamol au besoin leur est prescrit. Il se trouve que les inconvénients de ce traitement sont significatifs. En effet, même les cas d'asthme léger présentent un risque d'exacerbations graves et d'effets indésirables. Par exemple, entre 30 et 37 % des adultes atteints d'asthme aigu, 16 % des patients atteints d'asthme quasi mortel et de 15 à 20 % des adultes décédant de l'asthme avaient présenté auparavant des symptômes moins souvent qu'une fois par semaine au cours des trois derniers mois[7].

Il s'agit probablement d'une idée fausse sur l'asthme qui est fréquente chez les professionnels de la santé. En fait, il est assez possible pour une personne qui se porte bien d'avoir une fonction respiratoire tout à fait normale, de ne pas présenter de nombreux symptômes de l'asthme et de présenter ensuite une détérioration subite de sa fonction respiratoire se traduisant par des symptômes sévères, laquelle a pu être déclenchée par l'exposition à un virus, à un allergène ou à la pollution, etc.

Dans les années 1960 et 1970, on pensait que l'asthme était essentiellement une maladie liée au bronchospasme. Ainsi, les patients et certains professionnels de la santé trouvaient que les médicaments de secours, comme les BACA, étaient suffisants pour la maîtrise de l'asthme. Les patients tendaient à obtenir un soulagement rapide des symptômes par un BACA en raison de son très court délai d'action. Bien que les BACA en inhalation aient été un traitement de première intention pour la prise en charge de l'asthme pendant plus de 50 ans, nous devrions sans doute revoir notre méthode de prise en charge de la maladie en 2021 à la lumière des nouvelles données probantes[8].

Nous savons à présent que l'utilisation régulière ou fréquente des BACA est associée à :

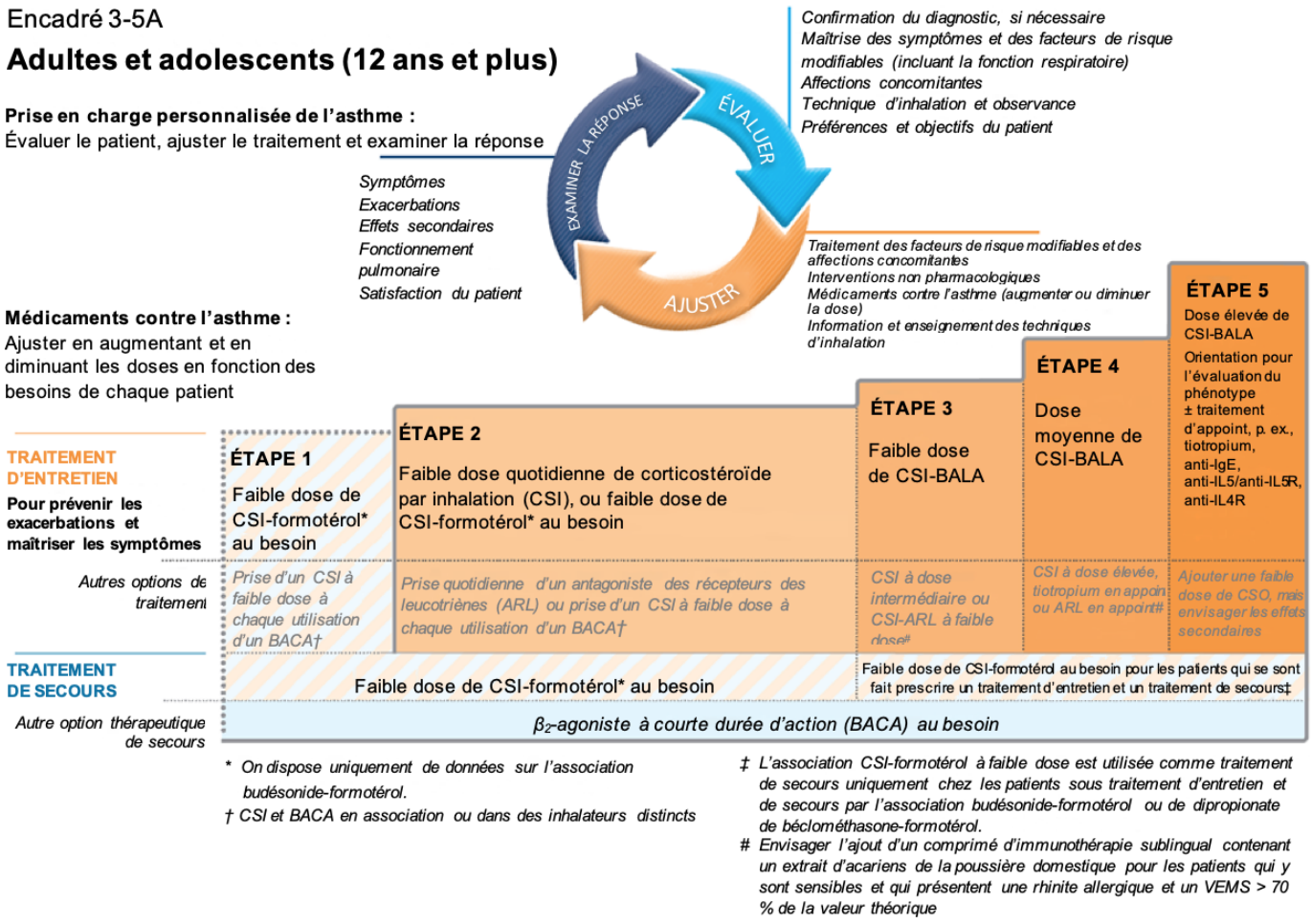


Figure 1. Schéma de la stratégie thérapeutique de la Global Initiative for Asthma (GINA) de 2019 pour les adultes et les adolescents, avec annotation mettant en évidence les principales caractéristiques.

ARLA : antagonistes des récepteurs des leucotriènes; BACA : β2-agonistes à courte durée d'action; BALA : β2-agonistes à longue durée d'action; CSI : corticostéroïdes par inhalation; CSO : corticostéroïdes par voie orale; DPB : dipropionate de beclométasone; IL : interleukine; ITSL : immunothérapie par voie sublinguale; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde. Figure modifiée avec l'autorisation de la Global Initiative for Asthma (www.ginasthma.org).

1. Une régulation négative des récepteurs bêta-adrénergiques, qui entraîne une baisse de la broncho-protection, une hyperréactivité de rebond et en fin de compte une baisse de la réponse aux bronchodilatateurs[9]
2. Des réactions allergiques accrues et une hausse de l'inflammation à éosinophiles des voies respiratoires[10]
3. L'utilisation de trois cartouches de BACA ou plus par an (moyenne de 1,7 inhalation/jour) est associée à un risque accru de visites aux services d'urgence[11]
4. La distribution de 12 cartouches ou plus par année est associée à un risque accru de décès[12]

Malgré nos connaissances sur ces sujets, les modifications de la prise en charge de la maladie n'ont pas gagné du terrain.

Si l'on tient compte du risque individuel et de son extrapolation à l'échelle de la population, il est possible d'entrevoir un énorme bienfait quant à la réduction du risque chez les patients atteints d'asthme. Cette tendance est analogue à la réduction du risque de coronaropathie et de maladie cardiovasculaire observée après modélisation de l'impact de l'utilisation répandue des statines et des antihypertenseurs dans les algorithmes à l'échelle de populations.

L'ASSOCIATION DE STÉROÏDES PAR INHALATION (CSI) ET DU FORMOTÉROL [(UN BÊTA-AGONISTE À ACTION RAPIDE ET À LONGUE DURÉE D'ACTION (BALA)] EST LA MÉTHODE PRÉCONISÉE POUR LA PRISE EN CHARGE DE L'ASTHME LÉGER CHEZ LES ADULTES ET LES ADOLESCENTS.

Deux études déterminantes (SYGMA 1 et SYGMA 2), publiées dans la revue *New England Journal of Medicine* en 2018, présentent des données probantes à l'appui de cette approche pour la prise en charge de l'asthme léger chez les adultes et les adolescents. Lors de l'étude SYGMA 1, un essai à double insu d'une durée de 52 semaines mené chez des patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'asthme léger, les patients ont été répartis aléatoirement à l'un des trois traitements suivants : terbutaline (0,5 mg) au besoin (groupe terbutaline), association budésonide-formotérol (200 µg de budésonide et 6 µg de formotérol) au besoin (groupe budésonide-formotérol), ou budésonide 2 fois par jour (200 µg) associé à la terbutaline au besoin (groupe d'entretien par le budésonide). L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la supériorité de l'association budésonide-formotérol au besoin par rapport à la terbutaline au besoin quant au nombre de semaines d'asthme bien maîtrisé d'après les résultats consignés électroniquement.

Un total de 3 849 patients ont été répartis aléatoirement, et 3 836 ont été inclus dans les ensembles d'analyse de l'innocuité et d'analyse intégrale (1 277 dans le groupe terbutaline, 1 277 dans le groupe budésonide-formotérol et 1 282 dans le groupe d'entretien par le budésonide). Quant au pourcentage moyen de semaines pendant lesquelles l'asthme était bien maîtrisé par patient, l'association budésonide-formotérol était supérieure à la terbutaline (34,4 % vs 31,1 % de semaines; rapport de cotes : 1,14; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,00 à 1,30; p = 0,046), mais elle était inférieure au traitement d'entretien par le budésonide (34,4 % et 44,4 %, respectivement; rapport de cotes : 0,64; IC à 95 % : 0,57 à 0,73). Le taux annuel d'exacerbations graves était de 0,20 avec la terbutaline, de 0,07 avec l'association budésonide-formotérol, et de 0,09 avec le budésonide comme traitement d'entretien. Le taux d'observance du traitement était de 78,9 % dans le groupe budésonide comme traitement d'entretien. La dose quotidienne médiane de glucocorticoïdes par inhalation en aérosol-doseur dans le groupe budésonide-formotérol (57 µg) équivalait à 17 % de la dose utilisée dans le groupe budésonide (340 µg) comme traitement d'entretien. Chez les patients atteints d'asthme léger, l'association budésonide-formotérol au besoin a entraîné une maîtrise supérieure des symptômes de l'asthme comparativement à la terbutaline au besoin, mais elle a été inférieure au traitement d'entretien par le budésonide. Les taux d'exacerbations de l'asthme étaient similaires avec les deux schémas contenant du budésonide, mais ils étaient inférieurs au taux observé avec la terbutaline. L'association budésonide-formotérol au besoin a entraîné une exposition

considérablement inférieure aux glucocorticoïdes par rapport au budésonide comme traitement d'entretien[13].

L'étude SYGMA 2 était un essai multicentrique, à double insu d'une durée de 52 semaines mené chez des patients âgés de 12 ans ou plus, atteints d'asthme léger et admissibles au traitement par des glucocorticoïdes par inhalation administrés régulièrement. Les patients ont été affectés aléatoirement pour recevoir l'association budésonide-formotérol (200 µg de budésonide et 6 µg de formotérol) au besoin ou un traitement d'entretien par le budésonide 2 fois par jour (200 µg) associé à la terbutaline (0,5 mg) au besoin. L'analyse principale visait à comparer l'association budésonide-formotérol au besoin avec le traitement d'entretien par le budésonide pour ce qui est du taux annualisé d'exacerbations graves, avec une limite de non-infériorité prédéfinie fixée à 1,2. Les symptômes ont été évalués en fonction des scores à l'échelle ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire-5) allant de 0 (aucune dysfonction) à 6 (dysfonction maximale).

Un total de 4 215 patients ont été répartis aléatoirement, et 4 176 ont été inclus dans l'ensemble d'analyse intégrale (2 089 dans le groupe budésonide-formotérol et 2 087 dans le groupe budésonide comme traitement d'entretien). L'association budésonide-formotérol au besoin a été non inférieure au budésonide comme traitement d'entretien pour ce qui était des exacerbations graves; le taux annualisé d'exacerbations graves était de 0,11 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,10 à 0,13) et de 0,12 (IC à 95 % : 0,10 à 0,14), respectivement (rapport des taux : 0,97; limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % unilatéral : 1,16). La dose quotidienne médiane de glucocorticoïdes par inhalation en aérosol-doseur était inférieure dans le groupe budésonide-formotérol (66 µg) par rapport à celle du groupe budésonide comme traitement d'entretien (267 µg). Le délai précédant la première exacerbation de l'asthme était similaire dans les deux groupes (rapport des risques : 0,96; IC à 95 % : 0,78 à 1,17). La variation du score ACQ-5 a montré une différence de 0,11 unité (IC à 95 % : 0,07 à 0,15) en faveur du traitement d'entretien par le budésonide[14].

D'après les conclusions de ces études et d'autres, les corticostéroïdes par inhalation (CSI) au besoin associés à des BALA à courte durée d'action sont presque aussi bénéfiques que l'utilisation régulière de CSI et de BACA au besoin. Toutefois, nous savons qu'en réalité les patients asthmatiques n'observent pas leur pharmacothérapie pour diverses raisons, notamment parce que les symptômes de l'asthme sont d'intensité croissante et décroissante, un signe cardinal de la maladie, donnant ainsi aux patients un faux sentiment de sécurité entourant la prise en charge et la maîtrise de l'asthme. Ainsi, l'association CSI-BALA au besoin est une méthode réaliste faisant état de bonnes réductions des taux d'exacerbations de l'asthme, laquelle équivaut à la prise quotidienne de CSI par inhalation. En outre, une association CSI-BALA peut contribuer à réduire la dose totale de CSI.

LES PRISES DE DÉCISIONS CONJOINTES ET UNE PRISE EN CHARGE PERSONNALISÉE DE L'ASTHME SONT PRIMORDIALES

Chaque patient est unique, tout comme sa réponse à la maladie et aux médicaments. Il est important de se souvenir qu'il est nécessaire de personnaliser la prise en charge de la maladie. En particulier, tout comme les adolescents et les adultes sont visés par un ensemble distinct de recommandations de la GINA, il en est de même pour les enfants de 6 à 11 ans et les enfants de 5 ans et moins.

Il est important que les médecins aient avec leurs patients une bonne relation thérapeutique propice à une discussion ouverte et honnête concernant les objectifs du traitement. Par exemple, il se peut que les patients aient une phobie des stéroïdes ou d'autres idées fausses concernant les effets indésirables des médicaments, qui ne leur permettent pas d'atteindre des résultats optimaux. Si un patient a tendance à faire des oublis ou si son mode de vie n'est pas adapté à un traitement quotidien de l'asthme léger, il ne doit pas hésiter à le signaler afin que des traitements tels que l'utilisation de CSI avec des BALA à courte durée d'action soient envisagés. De même, si un patient est plus discipliné et qu'il peut suivre un plan d'action de l'asthme ou des directives étape par étape, il est possible d'en discuter en partenariat avec le médecin afin d'assurer la réussite optimale du plan thérapeutique.

L'objectif visant de meilleurs résultats de l'asthme dépend d'une confiance et d'un respect mutuels. La bonne approche consiste à donner le choix aux patients. L'objectif est de s'assurer qu'il existe une confiance et un respect mutuels afin qu'en situation réelle, ils puissent trouver une solution praticable mais aussi adaptée. Par ailleurs, une relation fondée sur la confiance permet d'optimiser des changements liés au mode de vie, en particulier en ce qui a trait à la perte de poids, à l'abandon du tabagisme ou à l'intensification de l'activité physique.

ASTHME SÉVÈRE NON MAÎTRISÉ

La définition de l'asthme sévère chez les patients âgés de ≥ 6 ans est un asthme nécessitant un traitement par les médicaments proposés dans les lignes directrices des étapes 4-5 de l'asthme selon la GINA (dose élevée de CSI et BALA ou modificateur de la voie des leucotriènes/ théophylline) pendant l'année précédente ou un CS à action générale pendant ≥ 50 % de l'année précédente pour ne pas que l'asthme devienne « non maîtrisé » ou qu'il reste « non maîtrisé » malgré ce traitement[15].

L'asthme non maîtrisé est défini par au moins l'une des situations suivantes :

1) Maîtrise médiocre de l'asthme : Score ACQ constamment ≥ 1,5, ACT < 20 (ou « pas bien maîtrisé » d'après les lignes directrices du NAEPP/de la GINA)

2) Exacerbations graves fréquentes : deux prises ou plus de CS à action générale (3 jours chacune) au cours de l'année précédente

3) Exacerbations graves : au moins une hospitalisation, séjour à l'USI ou ventilation assistée au cours de l'année précédente

4) Limite du débit expiratoire : après une interruption appropriée du bronchodilatateur et un VEMS < 80 % de la valeur théorique (avec réduction du rapport VEMS/CVF défini comme inférieur à la limite inférieure normale)

Asthme maîtrisé qui s'aggrave lorsque ces doses élevées de CSI ou de CS à action générale (ou d'autres agents biologiques) sont progressivement réduites

Il n'existe aucun moyen fiable et prévisible de choisir un traitement biologique optimal pour des patients atteints d'asthme sévère étant donné que tous les traitements approuvés actuellement pour l'asthme sévère ciblent l'inflammation de type 2. Les réponses immunitaires de type 2 peuvent être provoquées par des helminthes parasitaires et sont associées à des maladies atopiques telles que les allergies et l'asthme. Les réponses immunitaires de type 2 aux voies respiratoires sont principalement médiées par les éosinophiles, les mastocytes, les basophiles, les lymphocytes TH2, les cellules lymphoïdes innées du groupe 2 (ILC2) et les lymphocytes B producteurs d'IgE. Les réponses immunitaires de type 2 sont caractéristiques de la rhinite allergique dans les voies respiratoires supérieures et de l'asthme dans les voies respiratoires inférieures[16]. L'activation incontrôlée de ce mécanisme de réparation de l'inflammation entraîne de nombreux effets néfastes à long terme au foyer tissulaire.

Actuellement, les résultats aux analyses de sang appelées « analyses des biomarqueurs », servant à déterminer le type d'asthme sévère, se chevauchent et fluctuent chez un même patient, selon le moment auquel l'échantillon est prélevé pour le test. En fait, le même patient peut présenter différentes concentrations de biomarqueurs entre le matin et le soir, en raison des variations diurnes du système immunitaire.

Les patients atteints d'asthme sévère disposent généralement de traitements par inhalation aux doses maximales et de certains traitements par voie orale, mais leur asthme reste non maîtrisé et ils présentent des symptômes et des exacerbations fréquentes. L'utilisation précoce d'un traitement biologique chez ces patients est à la fois adaptée et nécessaire. Ce traitement doit être sélectionné en fonction des affections concomitantes atopiques de chaque patient. Le traitement d'un ensemble de maladies apparentées telles que la rhinite, la dermatite atopique, l'urticaire, la sinusite chronique, la dépression et l'anxiété est primordial pour la prise en charge optimale de l'asthme.

LE SYSTÈME IMMUNITAIRE EST COMPLEXE, MAIS NOS CONNAISSANCES PROGRESSENT

En résumé, nous en apprenons de plus en plus sur l'origine immunitaire commune de nombreuses maladies des poumons et pouvant aussi toucher d'autres systèmes ou appareils. La découverte d'un nouveau type de globules blancs appelés cellules lymphoïdes innées (CLI)

indique que plusieurs types de ces cellules se trouvent dans les poumons, le cerveau, la peau et quasiment tous les systèmes ou appareils. Vivier et ses collaborateurs notent que « la découverte et l'étude des CIL au cours de la dernière décennie ont transformé notre perception de la régulation immunitaire et du rôle du système immunitaire dans le maintien de l'homéostasie tissulaire. Nous savons à présent que des CLI produisant des cytokines contribuent à de multiples voies de signalisation immunitaires, par exemple, en maintenant des réactions immunitaires appropriées aux commensaux et aux pathogènes au niveau des barrières muqueuses, ce qui potentialise l'immunité adaptative et régule l'inflammation tissulaire. Il est crucial de noter que la biologie des CIL s'étend au-delà de l'immunologie classique et qu'elle concerne aussi l'homéostasie métabolique, le remodelage tissulaire et la communication avec le système nerveux[17]. » Cet énorme progrès scientifique dans notre compréhension du système immunitaire nous a permis d'étudier de nouvelles voies de signalisation qui permettront de mettre au point de nouveaux traitements pour les patients.

Références :

1. Public Health Agency of Canada. Report from the Canadian Chronic Disease Surveillance System: Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Canada, 2018.

2. 15 Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (2000). Taking Action on Asthma: Report of the Chief Medical Officer of Health. http://www.health.gov.on.ca/en/common/ministry/publications/reports/asthma/asthma2.aspx

3. Cost Risk Analysis for Chronic Lung Disease in Canada, The Conference Board of Canada, Louis Theriault, Gregory Hermus, Danielle Goldfarb, Carole Stonebridge, Fares Bounajm, March 15 2012 http://www.conferenceboard.ca/elibrary/abstract.aspx?did=4585

4. Ibid.

5. https://ginasthma.org/about-us/; accessed January 4th, 2021

6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. Available from: www.ginasthma.org ; accessed January 4th, 2021

7. Dusser, D1, et al. "Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations." Allergy 62.6 (2007): 591-604.

8. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. Available from: www.ginasthma.org ; accessed January 4th, 2021

9. Hancox, R. J., et al. "Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled ß-agonist treatment." Respiratory medicine 94.8 (2000): 767-771.

10. Aldridge, R. E., et al. "Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma." American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 161.5 (2000): 1459-1464.

11. Stanford, Richard H., et al. "Short-acting ß-agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes." Annals of Allergy, Asthma & Immunology 109.6 (2012): 403-407.

12. Suissa, Samy, et al. "A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists." American journal of respiratory and critical care medicine 149.3 (1994): 604-610.

13. O'Byrne, Paul M., et al. "Inhaled combined budesonide–formoterol as needed in mild asthma." New England Journal of Medicine 378.20 (2018): 1865-1876.

14. Bateman, Eric D., et al. "As-needed budesonide–formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma." New England Journal of Medicine 378.20 (2018): 1877-1887.

15. Chung, Kian Fan, et al. "International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma." European respiratory journal 43.2 (2014): 343-373.

16. Fahy, John V. "Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many." Nature Reviews Immunology 15.1 (2015): 57-65.

17. Vivier, Eric, et al. "Innate lymphoid cells: 10 years on." Cell 174.5 (2018): 1054-1066.

À PROPOS DE L'AUTEURE

Chrystyna Kalicinsky, M.D.



La Dre Kalicinsky est diplômée en médecine, et a suivi une formation spécialisée en médecine interne puis en immunologie clinique et en allergologie à l'Université du Manitoba. De 2000 à 2005, elle a exercé en milieu communautaire. Depuis 2005, elle exerce en milieu universitaire à l'Université du Manitoba, où elle a été directrice du programme de formation en immunologie clinique et en allergologie de 2009 à 2020.
La Dre Kalicinsky aime enseigner aux étudiants et aux résidents en médecine, et s'occuper de l'information des patients. Ses intérêts cliniques comprennent l'immunodéficience, l'angio-œdème, l'urticaire chronique et les troubles mastocytaires.

ANGIO-ŒDÈME MÉDIÉ PAR LA BRADYKININE

UNE FEMME DE 36 ANS PRÉSENTE UN ANGIO-ŒDÈME RÉCURRENT SANS URTICAIRE, QUI NE RÉPOND PAS AUX ANTIHISTAMINIQUES, AUX CORTICOSTÉROÏDES ET À L'ÉPINÉPHRINE. SES ÉPISODES PEUVENT DURER PLUS DE TROIS JOURS.

L'angio-œdème médié par la bradykinine peut affecter les muqueuses de l'oropharynx, ainsi que le larynx, les tissus sous-cutanés, la muqueuse intestinale et la paroi abdominale. L'angio-œdème sans urticaire, qui ne répond pas aux antihistaminiques, aux corticostéroïdes et à l'épinéphrine, serait causé par l'accumulation épisodique de bradykinine.

Le présent article porte sur les médicaments connus pour provoquer un angio-œdème médié par la bradykinine, et décrit sommairement l'angio-œdème héréditaire (AOH), l'angio-œdème acquis (AOA) et l'angio-œdème idiopathique médié par la bradykinine.

MÉDICAMENTS

IECA OU ARA

La fréquence de l'angio-œdème provoqué par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) est comprise entre 0,1 et 0,7 %. Bien que cet œdème se produise pendant la première semaine d'exposition dans plus de la moitié des cas, il peut survenir à n'importe quel moment durant le traitement. Une vaste étude rétrospective a montré que deux tiers des épisodes d'angio-œdème associés aux IECA surviennent dans les trois premiers mois de traitement, et certains rapports de cas ont fait état d'épisodes d'angio-œdème apparus après des années de traitement stable[1]. L'angio-œdème provoqué par un IECA tend à survenir plus souvent chez des femmes, des fumeurs ou des patients d'origine afro-américaine[2]. Qu'il soit provoqué par un IECA ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA), l'angio-œdème touche le plus souvent la tête et la région du cou (langue > lèvres > pharynx/larynx)[3]. L'angio-œdème laryngé mortel est bien établi. Toutes les personnes atteintes d'angio-œdème doivent donc arrêter les IECA, qui sont absolument contre-indiqués en cas d'angio-œdème héréditaire ou acquis. Les épisodes d'angio-œdème peuvent se produire jusqu'à un mois (ou parfois plus) après l'arrêt de l'IECA[2]. Si un épisode d'angio-œdème survient plus de quatre semaines après l'arrêt de l'IECA, les cliniciens peuvent commander un bilan d'examens propres à l'AOH, incluant le dosage et la fonction des inhibiteurs des C1 et C4 estérases, et effectuer un suivi en envisageant la possibilité d'un AOH (même lorsque le taux et la fonction de l'inhibiteur de C sont normaux) et d'un angio-œdème idiopathique médié par la bradykinine. Il se peut que la prise de l'IECA ait démasqué ces affections.

Deux essais contrôlés à répartition aléatoire (ECRA) et une méta-analyse ont permis d'évaluer l'utilisation des ARA chez des patients intolérants aux IECA. Lorsque les données de ces essais sont regroupées et analysées, la fréquence de la réactivité croisée de l'angio-œdème est de 10 % ou moins chez les patients ayant pris un ARA après avoir subi un angio-œdème associé aux IECA[4]. Dans une méta-analyse d'essais contrôlés à répartition aléatoire d'une durée > 12 mois visant à comparer des ARA

avec un placebo ou un traitement antihypertenseur actif, la fréquence de l'angio-œdème était de 0,5 % chez les patients ayant pris un ARA et n'ayant jamais pris d'IECA auparavant[5].

En cas de crises aiguës, il n'existe aucun autre traitement approuvé visant à accélérer le rétablissement mis à part le maintien de la perméabilité des voies respiratoires. Les résultats des études sur l'utilisation de l'icatibant pour le traitement de l'angio-œdème provoqué par un IECA sont contradictoires. Lors d'un ECRA de phase II mené auprès de 27 patients, le temps écoulé avant la disparition complète de l'œdème était significativement plus court ($p = 0,002$) avec l'icatibant (14 patients; délai médian avant la disparition de l'œdème : 8 heures) comparativement au traitement associant un glucocorticoïde et un antihistaminique (13 patients; délai médian avant la disparition de l'œdème : 27,1 heures)[6]. Toutefois, lors d'une étude et d'une méta-analyse subséquentes, l'icatibant ne semblait pas réduire le temps écoulé avant la disparition complète des symptômes d'angio-œdème provoqué par un IECA- comparativement à un placebo ou à des stratégies thérapeutiques classiques[7,8].

Les résultats de séries de cas publiées concernant l'utilisation du concentré d'inhibiteur de la C1 estérase dérivé du plasma (pdC1-INH) pour traiter l'angio-œdème provoqué par un IECA sont également contradictoires; des ECRA sur ces agents doivent être menés[9,10].

INHIBITEURS DE LA DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 (DPP-4)

Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 sont une classe d'antidiabétiques pour la voie orale qui affectent la bradykinine et la dégradation de la substance P, ce qui peut causer un angio-œdème. Depuis 2005, l'angio-œdème est considéré comme une manifestation liée à l'innocuité lors des essais cliniques sur la vildagliptine. L'angio-œdème a également été signalé dans le cadre de la pharmacovigilance de la sitagliptine[10]. Le traitement par des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 doit être soigneusement envisagé, et les patients traités doivent être surveillés de près, notamment s'ils prennent aussi un IECA concomitant, ou si les patients ont une prédisposition connue à l'angio-œdème[11].

INHIBITEURS DE LA NÉPRILYSINE

Les inhibiteurs de la néprilysine sont une classe distincte de médicaments à visée cardiaque comprenant par exemple le sacubitril; ils peuvent entraîner un angio-œdème d'origine médicamenteuse, notamment lorsqu'ils sont pris en association avec des ARA et des IECA[13]. Si l'IECA a été choisi uniquement pour ses propriétés antihypertensives, les cliniciens doivent consulter le médecin traitant et possiblement envisager de remplacer ce traitement par l'amlodipine. Si l'IECA avait été choisi pour ses propriétés cardioprotectrices et rénoprotectrices, il faut effectuer une évaluation individuelle des risques avec le patient relativement à l'utilisation des ARA, compte tenu du faible risque de réactivité croisée de ces agents. Pour ce qui est de la néprilysine, les cliniciens peuvent envisager d'orienter le patient chez son cardiologue ou de demander une consultation en cardiologie si le patient n'est pas activement suivi par un cardiologue.

ACTIVATEUR TISSULAIRE DU PLASMINOGÈNE (TPA)

Environ 5 % des patients traités par tPA à la suite d'un AVC ischémique aigu peuvent présenter un angio-œdème oro-lingual. Cet œdème est généralement léger, passager et controlatéral à l'hémisphère ischémique[14].

Fonction	C4	Antigène INH-C1	INH-C1
AOH de type 1	↓	↓	↓
AOH de type 2	↓	normal ou ↑	↓
AOH avec INH-C1n Variants du facteur de coagulation XII Angiopoïétine-1 Plasminogène inconnu	normal	normal	normal

Tableau 1. Résultats des analyses de laboratoire dans les cas d'angio-œdème héréditaire[17]

Tableau 2. Traitements de l'AOH appuyés par des données probantes de qualité élevée[18]

Traitements de l'AOH appuyés par des données probantes de qualité élevée

Traitement spécifique de l'AOH	Nom du produit et fabricant	Mode d'action	Indications approuvées	Dose et voie d'administration	Pays l'ayant homologué et indications selon l'âge
pdC1-INH	Berinert® (CSL)	Substitut de l'INH-C1	Traitement ponctuel	20 U/kg par voie intraveineuse	Australie, Canada, UE, É.-U. (adultes et enfants)
			Avant une intervention	Adultes : 1000 U Enfants : 15 à 30 U/kg de poids corporel	UE (adultes et enfants)
	Cinryze® (Shire, qui fait maintenant partie de Takeda)	Substitut de l'INH-C1	Traitement ponctuel	≥ 12 ans : 1000 U par voie intraveineuse 2-11 ans : 1 000 U (> 25 kg de poids corporel) 500 U (< 25 kg de poids corporel)	Australie (≥ 12 ans) UE (≥ 2 ans)
			Avant une intervention	≥ 12 ans : 1000 U par voie intraveineuse 2-11 ans : 1 000 U (> 25 kg de poids corporel) 500 U (< 25 kg de poids corporel)	Australie (≥ 12 ans) UE (≥ 2 ans) Australie, Canada (≥ 12 ans) UE, É.-U. (≥ 6 ans)
			Prophylaxie à long terme	1000 U par voie intraveineuse Tous les 3-4 jours (6-11 ans : 500 U tous les 3-4 jours) »	
	Haegarda® (CSL)	Substitut de l'INH-C1	Prophylaxie à long terme	60 U/kg de poids corporel deux fois par semaine (tous les 3-4 jours)	Australie, Canada, UE[d], É.-U. (≥ 12 ans)
rhC1-INH	Aucanest® (Auconest)	Substitut de l'INH-C1	Traitement ponctuel	50 U/kg par voie intraveineuse (< 84 kg); 4 200 U par voie intraveineuse (≥ 84 kg)	UE (adultes), É.-U. (adultes et adolescents)
Écallantide	Kalbitor® (Shire, qui fait maintenant partie de Takeda)	Inhibiteur sélectif et réversible de la kallicréine plasmatique	Traitement ponctuel	30 mg (3 x 10 mg/1 mL) par injections sous-cutanées	É.-U. (≥ 12 ans)
Icatibant	Firazyr® (Shire, qui fait maintenant partie de Takeda)	Antagoniste sélectif et spécifique des récepteurs de la bradykinine (B2) synthétique	Traitement ponctuel	Dose de 30 mg par injection sous-cutanée, ajustée chez les adolescents pesant < 65 kg et les enfants de ≥ 2 ans*	É.-U. (≥ 18 ans), Australie, Canada, UE (≥ 2 ans)
Lanadélumab	Takhocyro® (Shire, qui fait maintenant partie de Takeda)	Anticorps monoclonal entièrement humain qui se lie à la kallicréine plasmatique et en inhibe l'activité protéolytique	Prophylaxie à long terme	300 mg par injection sous-cutanée toutes les 2 semaines a Un intervalle posologique de 300 mg toutes les 4 semaines peut être envisagé si l'état du patient est bien maîtrisé (p. ex., aucune crise) pendant plus de six mois	Australie, Canada, UE, É.-U. (≥ 12 ans)

Veuillez consulter les monographies courantes de votre pays pour plus de précisions concernant les indications de chaque produit et la liste des événements indésirables

[a] Berinert 1500 dans l'UE

[b] Ajustement de la dose jusqu'à 2 500 U tous les 3-4 jours pour les patients âgés de 12 ans et plus; et jusqu'à 1 000 U tous les 3-4 jours pour les patients de 6-11 ans, selon la réponse du patient au traitement

[c] Berinert SC en Australie

[d] Berinert 2000/3000 dans l'UE

* 12 kg à 25 kg : 10 mg [1,0 mL]; 25 kg à 40 kg : 15 mg [1,5 mL]; 41 kg à 50 kg : 20 mg [2,0 mL] : 51 kg à 65 kg : 25 mg [2,5 mL] : > 65 kg : 30 mg [3,0 mL]

ANGIO-ŒDÈME HÉRÉDITAIRE ET ACQUIS (AOH ET AOA)

AOH

L'AOH est une maladie rare qui se transmet sur le mode autosomique dominant et se manifeste par des crises d'angio-œdème aléatoires et souvent imprévisibles. Les crises sont associées à une dysfonction significative, à des diminutions de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) ainsi qu'à des décès dans les cas de crises laryngées[15,16].

Le **tableau 1** permet de distinguer les trois formes d'AOH : AOH avec déficience en antigène inhibiteur de la C1 estérase (type 1); AOH avec dysfonction de l'inhibiteur de la C1 estérase (type 2); AOH avec fonction et taux normaux de l'inhibiteur de la C1 estérase (AOH avec INH-C1n). Ce dernier est plus fréquent chez les femmes, mais il a aussi été rapporté chez les hommes. Trois gènes ont été identifiés dans les familles atteintes d'AOH avec INH-C1n (FXII, ANGPT1, PLG), mais la pathogenèse de l'AOH est inconnue dans la majorité de ces familles. L'AOH de type 1 représente la majorité des cas d'AOH : 25 % sont dus à une mutation spontanée sans antécédent familial.

PRISE EN CHARGE DE L'AOH

TRAITEMENTS PONCTUELS DE L'AOH AVEC INHIBITEUR C1 NORMAL

Conformément aux lignes directrices internationales et canadiennes de 2019 sur l'angio-œdème héréditaire, des études rétrospectives sans répartition aléatoire et de petites séries de cas ont montré que l'administration intraveineuse de pdC1-INH pourrait réduire la durée et l'intensité des crises d'angio-œdème chez ces patients, malgré le fait que la pathogenèse de l'angio-œdème, par définition, ne soit pas causée par un déficit en inhibiteur de C1[19-22].

PROPHYLAXIE À LONG TERME (PLT) DE L'AOH AVEC INHIBITEUR C1 NORMAL

Bien que les traitements utilisés comme PLT de l'AOH de types 1 et 2 puissent être bénéfiques chez les patients atteints d'AOH INH-C1n, il manque des données publiées et examinées par des pairs dans ce contexte; par conséquent, les auteurs des lignes directrices internationales et canadiennes sur l'angio-œdème héréditaire n'ont pas pu émettre de recommandation concernant leur utilisation.

GROSSESSE

Les auteurs des lignes directrices de 2019 ont convenu à l'unanimité que le pdC1-INH pouvait être utilisé pendant la grossesse pour traiter les crises aiguës. La prophylaxie à court terme n'est pas requise systématiquement avant un accouchement par voie vaginale, mais elle est recommandée dans les cas de césarienne et d'exploration instrumentale au cours du travail[23].

PÉDIATRIE

Lorsque des enfants atteints d'AOH de type 1 ou 2 sont traités par le pdC1-INH à la suite de crises d'AOH, les réponses au traitement concordent avec celles observées chez les adultes[24]. La posologie du pdC1-INH est de 20 unités (U)/kg i.v. de Berinert® (CSL Behring), de 500 U i.v. de Cinryze® (Takeda) chez les enfants pesant de 10 à 25 kg, ou de 1 000 U i.v. de Cinryze® chez les enfants pesant > 25 kg[18]. L'icatibant a été approuvé pour le traitement des patients de ≥ 2 ans (monographie de Firazyr, Takeda).

ANGIO-ŒDÈME ACQUIS

L'angio-œdème acquis est une maladie très rare qui peut être associée à des troubles lymphoprolifératifs et au lupus érythémateux disséminé. Il apparaît habituellement après la quarantaine. Comme dans le cas de l'AOH, l'AOA peut être la conséquence d'un déficit ou d'un dysfonctionnement de l'antigène inhibiteur de la C1 estérase. Dans les analyses de laboratoire, il est possible de différencier l'AOH de l'AOA avec le C1q, dont le taux est normal dans les cas d'AOH, et dont le taux est moindre chez 70 % des sujets atteints d'AOA. Les crises aiguës peuvent être efficacement traitées avec le pdC1-INH, mais certains patients y répondent de moins en moins avec le temps à cause d'un catabolisme rapide médié par des auto-anticorps. Chez ces patients, l'icatibant peut être efficace[25].

ANGIO-ŒDÈME IDIOPATHIQUE MÉDIÉ PAR LA BRADYKININE

Les patients atteints d'angio-œdème idiopathique médié par la bradykinine présentent des signes semblables à ceux de l'AOH (crises cutanées, pharyngées, laryngées et abdominales) mais en l'absence d'antécédents familiaux et de dysfonction/d'anomalie de l'antigène inhibiteur de la C1 estérase. Le traitement par l'acide tranexamique à 1 g par voie orale 3 f.p.j. pendant 3 mois, avec réduction progressive de la dose en fonction de l'efficacité, s'est avéré bénéfique dans certaines séries de cas publiées[26,27]. Certains rapports de cas font également état des bienfaits de l'icatibant et du pdC1-INH[28].

CONCLUSION

L'angio-œdème médié par la bradykinine résulte d'une surproduction de bradykinine ou de l'inhibition de sa dégradation. Sa cause peut être héréditaire ou acquise, et il s'agit d'une maladie rare qui affecte la région abdominale et/ou les voies respiratoires supérieures. Nous savons que cet angio-œdème est cliniquement distinct de celui médié par l'histamine du fait de l'absence d'urticaire ou d'éruption cutanée, et qu'il n'est pas soulagé par l'utilisation d'antihistaminiques et de corticostéroïdes[29].

Références

1. Banerji A, Blumenthal KG, Lai KH, Zhou L. Epidemiology of ACE Inhibitor Angioedema Utilizing a Large Electronic Health Record. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(3):744-749. doi:10.1016/j.jaip.2017.02.018

2. Kanani A, Betschel SD, Warrington R. Urticaria and angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018 Sep 12;14(Suppl 2):59. doi: 10.1186/s13223-018-0288-z. PMID: 30263036; PMCID: PMC6157046.

3. Angioedema induced by cardiovascular drugs: new players join old friends. Bas M, Greve J, Strassen U, Khosravani F, Hoffmann TK, Kojda G Allergy. 2015 Oct; 70(10):1196-200.

4. Beavers CJ, Dunn SP, Macaulay TE. The role of angiotensin receptor blockers in patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. Ann Pharmacother. 2011 Apr;45(4):520-4. doi: 10.1345/aph.1P630. Epub 2011 Mar 22. PMID: 21427294.

5. N. Chapman, F. Dixon, A.K. Gupta, Incidence of angioedema in randomised controlled trials of angiotensin receptor blockers: a meta-analysis, European Heart Journal, Volume 34, Issue suppl_1, 1 August 2013, 1829

6. Baş M, Greve J, Stelter K, Havel M, Strassen U, Rotter N, Veit J, Schossow B, Hapfelmeier A, Kehl V, Kojda G, Hoffmann TK. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. N Engl J Med. 2015 Jan 29;372(5):418-25. doi: 10.1056/NEJMoa1312524. PMID: 25629740.

7. Straka, Ramirez. "Effect of Bradykinin Receptor Antagonism on ACE Inhibitor-Associated Angioedema." Journal of Allergy and Clinical Immunology, vol. 140, no. 1, Elsevier B.V, 2016, pp. 242–248.e2, doi:10.1016/j.jaci.2016.09.051

8. Jeon, Lee. "Effect of Icatibant on Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor-induced Angioedema: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials." Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, vol. 44, no. 5, Wiley Subscription Services, Inc, Oct. 2019, pp. 685–92, doi:10.1111/jcpt.12997.

9. Greve J, Bas M, Hoffmann TK, Schuler PJ, Weller P, Kojda G, Strassen U. Effect of C1-Esterase-inhibitor in angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. Laryngoscope. 2015 Jun;125(6):E198-202. doi: 10.1002/lary.25113. Epub 2015 Jan 13. PMID: 25583256.

10. Brown NJ, Byiers S, Carr D, Maldonado M, Warner BA. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. Hypertension. 2009 Sep;54(3):516-23. doi: 10.1161/

11. Scott SI, Andersen MF, Aagaard L, Buchwald CV, Rasmussen ER. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Induced Angioedema - An Overlooked Adverse Drug Reaction? Curr Diabetes Rev. 2018;14(4):327-333. doi: 10.2174/1573399813666170214113856. PMID: 28201967.

12. Perza, Koczirka. "C1 Esterase Inhibitor for Ace-Inhibitor Angioedema: A Case Series and Literature Review." The Journal of Emergency Medicine, vol. 58, no. 3, Elsevier Inc, Mar. 2020, pp. e121–e127, doi:10.1016/j.jemermed.2019.10.031.

13. Hudey, Stephanie N., Emma Westermann-Clark, and Richard F. Lockey. "Cardiovascular and diabetic medications that cause bradykinin-mediated angioedema." The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 5.3 (2017): 610-615.

14. Hill, Michael D., et al. "Hemi-orolingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke." Neurology 60.9 (2003): 1525-1527.

15. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor defciency workshop and beyond. J Allergy Clin Immunol. 2004;114(3):S51–131.

16. Zilberberg MD, Jacobsen T, Tillotson G. The burden of hospitalizations and emergency department visits with hereditary angioedema and angioedema in the United States, 2007. 2010.

17. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol. 2010;6(1):24.

18. Betschel, S., Badiou, J., Binkley, K. et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. Allergy Asthma Clin Immunol 15, 72 (2019). https://doi.org/10.1186/s13223-019-0376-8

19. Bork K, Wulf K, Steinmüller-Magin L, Brænne I, Staubach-Renz P, Witzke G, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. Allergy. 2018;73(2):442–50

20. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). Allergy. 2017;72(2):320–4.

21. Deroux A, Boccon-Gibod I, Fain O, Pralong P, Ollivier Y, Pagnier A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and factor XII mutation: a series of 57 patients from the French National Center of Reference for Angioedema: type III hereditary angioedema. Clin Exp Immunol. 2016;185(3):332–7.

22. Veronez CL, Moreno AS, Constantino-Silva RN, Maia LSM, Ferriani MPL, Castro FFM, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and F12 mutations in 42 Brazilian families. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(4):1209.e8–1216.e8.

23. González-Quevedo T, Larco J, Marcos C, Guilarte M, Baeza M, Cimbollek S, et al. Management of pregnancy and delivery in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. J Investig Allergol Clin Immunol. 2016;26(3):161–7

24. Schneider L, Hurewitz D, Wasserman R, Obtulowicz K, Machnig T, Moldovan D, et al. C1-INH concentrate for treatment of acute hereditary angioedema: a pediatric cohort from the I.M.P.A.C.T. studies. Pediatr Allergy Immunol. 2013;24(1):54–60.

25. Cicardi and Zanichelli: Acquired angioedema. Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2010 6:14.

26. Cicardi M, Bergamaschini L, Zingale LC, Gioffré D, Agostoni A. Idiopathic nonhistaminergic angioedema. Am J Med. 1999 Jun;106(6):650-4. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00123-0. PMID: 10378623.

27. Du-Thanh A, Raison-Peyron N, Drouet C, Guillot B. Efficacy of tranexamic acid in sporadic idiopathic bradykinin angioedema. Allergy. 2010 Jun 1;65(6):793-5. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02234.x. Epub 2009 Nov 3. PMID: 19886924.

28. Shroba J, Hanson J, Portnoy J. Current treatment options for idiopathic angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015 Nov;115(5):429-33. doi: 10.1016/j.anai.2015.07.023. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26341649.

29, Lepelley, Marion, et al. "Update on bradykinin-mediated angioedema in 2020." Therapies 75.2 (2020): 195-205.

À PROPOS DE L'AUTEUR

Douglas P. Mack, M. Sc., M.D., F.R.C.P.C.



Le Dr Mack est un spécialiste de l'allergie, de l'asthme et de l'immunologie pédiatriques. Il est professeur adjoint en clinique au département de pédiatrie de l'Université McMaster. Il siège au conseil d'administration de la Société Canadienne d'Allergie et d'Immunologie Clinique. Il est coauteur de lignes directrices sur la prévention des allergies, l'utilisation de l'épinéphrine et l'anaphylaxie. Le Dr Mack est cofondateur de la Halton Pediatric Allergy Clinic et de l'Ontario Pediatric Allergy Research Corporation, où il se concentre sur l'asthme, la rhinite allergique et l'immunothérapie orale pour les aliments.

IMMUNOTHÉRAPIE ORALE : APERÇU DES PRINCIPALES ÉTUDES

Les allergies alimentaires touchent environ 7 % de la population canadienne, et constituent un diagnostic permanent pour de nombreux patients[1,2]. Si l'anaphylaxie mortelle est rare, les expositions accidentelles sont fréquentes, et de nombreuses réactions accidentelles sont d'intensité modérée à sévère[3]. La crainte d'une anaphylaxie sévère ou mortelle est une préoccupation majeure; l'allergie alimentaire représente un fardeau significatif sur la vie des familles aux prises avec une allergie alimentaire[4,5]. Jusqu'à récemment, le traitement de référence d'une allergie alimentaire en Amérique du Nord consistait à éviter l'aliment allergène et à avoir sur soi un auto-injecteur d'épinéphrine[9]. Toutefois, d'autres options thérapeutiques proactives deviennent de plus en plus répandues.

L'immunothérapie orale a été évaluée dans le cadre de données en situation réelle et d'essais cliniques de phase II et III. L'expérience canadienne sur l'ITO s'enrichit grâce à la publication de lignes directrices à l'appui de cette intervention clinique[7-11]. L'ITO est une intervention non curative et non urgente comportant un risque de réaction allergique. Il est important de fournir aux familles des renseignements exhaustifs et efficaces pour leur permettre de fournir un consentement éclairé dans le cadre du processus de prise de décisions conjointes, ce qui est primordial pour la réussite de l'ITO.

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX SUR L'ITO

L'ITO consiste à administrer l'aliment allergène en commençant par une dose inférieure au seuil réactogène et à augmenter graduellement cette dose pendant la « phase d'induction » pour améliorer la tolérance[14]. Les patients continuent ensuite de recevoir la dernière dose cible pendant la « phase d'entretien ». La durée de la phase d'entretien peut être illimitée, mais les patients peuvent réduire la fréquence d'administration, selon le protocole. Certains patients peuvent ensuite devenir tolérants (« absence de réactivité à l'allergène ») et arrêter l'administration quotidienne pendant un certain temps, souvent entre deux et six semaines, puis la reprendre sans danger. Certains auteurs qualifient cet état de « rémission » de l'allergie alimentaire.

Si l'ITO a été décrite pour la première fois il y a plus de 100 ans, ce n'est que ces dernières décennies que cette stratégie est de plus en plus employée dans le contexte d'essais cliniques et de recherches universitaires, et dans des pratiques privées[15-17]. La question de savoir si l'ITO se prête à la pratique clinique suscite encore des débats, mais un sondage récent semble indiquer un pourcentage élevé d'allergologues canadiens proposant actuellement l'ITO[9]. En outre, la perception de l'ITO comme une option clinique raisonnable est corroborée par des lignes directrices européennes et canadiennes et l'approbation par la FDA d'un produit d'ITO à l'arachide[8,10,11].

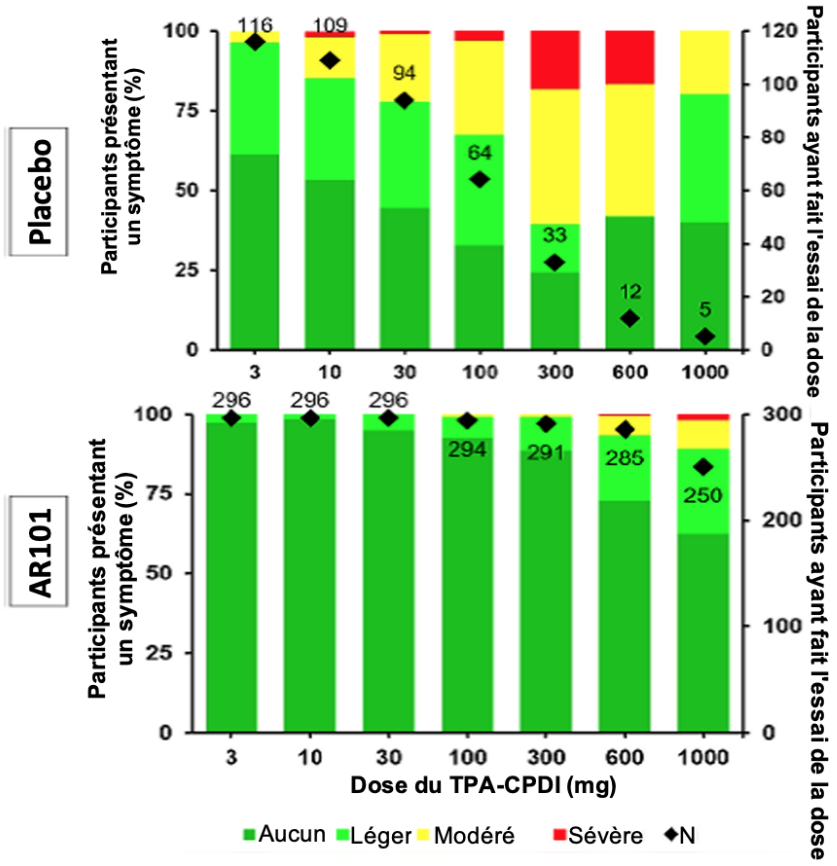
PRINCIPALES ÉTUDES

La première étude de phase III visant à évaluer l'ITO à l'arachide (PALISADE) a été publiée en 2018 et portait sur l'extrait breveté d'ITO AR101[8]. AR101 est une farine dégraissée à 12 % d'arachides légèrement grillées, un peu analogue aux farines d'arachide courantes commercialisées. En bref, 551 patients dont l'âge médian était de 11,3 ans ont été répartis de façon aléatoire

selon un rapport de 3:1 pour recevoir la farine d'arachide ou le placebo. Les doses ont été augmentées par paliers en cabinet toutes les 2 semaines, selon la tolérance, jusqu'à une dose maximale de 300 mg de protéine d'arachide (équivalant à environ 1,5 arachide). Après six mois de maintien de leur dose quotidienne, les patients ayant toléré les protocoles d'induction et d'entretien ont terminé un test de provocation alimentaire orale (TPO) pour déterminer la quantité d'arachides qu'ils pouvaient tolérer dorénavant.

Les résultats ont montré qu'environ 67,2 % des patients ayant suivi le protocole toléraient au moins 600 mg de protéine d'arachide (dose cumulative : 1 043 mg) dans le cadre d'une provocation orale par paliers comparativement à 4 % des patients du groupe sous placebo. Parmi ceux ayant terminé le protocole, 84,5 % toléraient la dose du TPO de 600 mg, et 63,2 % toléraient la dose de provocation de 1 000 mg, soit une dose cumulative de 2 043 mg ou environ 10 arachides. Notons que d'autres analyses ont montré que les patients soumis à l'ITO avaient des seuils significativement accrus de tolérance aux arachides, qu'ils avaient présenté des réactions moins sévères et qu'ils ont eu besoin de moins d'épinéphrine pendant le TPO comparativement aux patients qui avaient reçu le placebo **(figure 1)**[8].

Cependant, 95 % des participants actifs ont présenté des effets indésirables pendant la phase d'induction et la phase d'entretien de 6 mois (4,3 % de ces effets étaient sévères), et 0,8 % des sujets sous placebo ont rapporté des réactions sévères. Seul un cas d'œsophagite à éosinophiles



Deux participants traités et 1 sous placebo ont terminé le traitement et ont passé un denier TPA-CPDI évaluable, mais ils n'ont pas terminé l'étude conformément au protocole.

Les diamants noirs représentent le nombre de participants qui ont fait l'essai de la dose de provocation indiquée.

TPA-CPDI : test de provocation par des aliments contrôlé par placebo et à double insu.

Figure 1. Gravité maximale des symptômes survenus avec chaque dose du dernier TPA-CPDI parmi les sujets ayant terminé l'étude, âgés de 4 à 17 ans

a été confirmé dans le groupe traité[8].

L'efficacité d'une dose inférieure d'ITO a récemment été démontrée dans un groupe d'études sur le TPA-CPDI menées en Allemagne[18,19]. Dans ces études, une faible dose d'arachide et une longue phase d'induction, étalée sur 14 mois, ont été évaluées. Le groupe actif a reçu 125 mg ou 250 mg de protéine d'arachide par jour, soit des doses inférieures à celles utilisées lors de l'étude PALISADE. Les données ont clairement montré l'efficacité de l'intervention puisque 74,2 % du groupe actif a toléré 300 mg de protéine, comparativement à 16,1 % dans le groupe placebo. Il faut surtout noter que les effets secondaires du traitement étaient légers à modérés seulement, et que l'épinéphrine n'a pas du tout été utilisée dans ce groupe. Il est impressionnant de constater qu'aucun patient n'a présenté d'œsophagite à éosinophiles ou de symptômes GI similaires. L'efficacité a été évaluée lors d'une étude de suivi ayant montré une réduction significative du nombre de réactions accidentelles et une réduction de la gravité de ces réactions dans le groupe traité[19]. Cette étude prometteuse semble indiquer que la protection contre une réaction accidentelle peut même être obtenue sans danger avec un protocole « d'augmentation lente d'une faible dose ». D'autres études en cours visent à évaluer si des doses encore plus faibles seraient efficaces.

Bien que les recherches et la pratique sur l'ITO aient été axées sur des patients âgés, Vickery et ses collaborateurs ont mis sur pied un projet pilote visant à modifier les réactions précoces à l'ITO à l'arachide chez des enfants d'âge préscolaire[20]. Ils ont évalué 37 patients d'âge préscolaire âgés de 9 à 36 mois, dont l'allergie aux arachides a été confirmée par TPO. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir une dose faible ou élevée d'ITO (300 ou 3 000 mg de protéine); le principal critère d'évaluation était la capacité de démontrer le maintien de l'absence de réactivité après 4 semaines d'arrêt de la provocation. Après une durée médiane de traitement de seulement 29 mois, 78 % des patients ont toléré 5 000 mg de protéine d'arachide après un arrêt de la provocation de 4 semaines. Il est remarquable de noter l'absence de réactions sévères, et que seul un patient a eu besoin d'épinéphrine. Les effets secondaires semblaient s'atténuer après la phase d'induction. Le suivi à cinq ans consistait en un sondage téléphonique à 21 questions visant à recueillir de l'information sur des domaines « en situation réelle » liés à la consommation d'arachides, par exemple la quantité, la fréquence de la consommation, l'innocuité, la tolérabilité et les effets sur le mode de vie. Les questions visaient également à recueillir de l'information sur d'autres affections atopiques en cours. Les résultats de ce suivi à long terme ont montré une innocuité maintenue et l'absence de réactions sévères; 90 % des parents ont rapporté une meilleure qualité de vie dans l'ensemble[21].

Certains allergologues canadiens emploient une approche similaire pour l'ITO à l'arachide principalement chez les patients d'âge préscolaire. Une étude multicentrique en contexte réel a indiqué que bien que le taux globalement bénéfique de réactions pendant la phase d'induction ait été comparable à celui d'autres études, l'innocuité et l'efficacité étaient meilleures dans le groupe d'âge plus jeune[22]. Dans le premier article, les auteurs ont rapporté un taux de réaction grave de 0,4 %, et un taux d'utilisation de l'épinéphrine de 4 % pendant la phase d'induction. Dans leur étude de suivi, ils ont aussi montré un faible taux d'effets secondaires et un taux élevé d'observance[23]. Cette étude a montré un taux élevé de tolérance (78 %) à 4 000 mg de protéine d'arachide après une seule année d'ITO, et tous les patients soumis à un TPO de suivi ont toléré une dose de 1 000 mg. Rappelons que la tolérance de plus de 1 000 mg dénoterait la réduction de 99 % du risque de réaction accidentelle. Bien que cette étude soit limitée à cause de l'absence de TPO obligatoires au départ, cette démarche en situation réelle reflétait la réalité de l'approche clinique actuelle de nombreux allergologues canadiens, et a montré une meilleure innocuité que d'autres études en situation réelle menées chez des patients âgés[9,17].

Plusieurs vastes études multicentriques menées dans des pratiques privées ont fait état des expériences liées à l'ITO, notamment en ce qui a trait à l'arachide[15,17,24]. Ces études en contexte réel ont montré des données sur l'efficacité et l'innocuité relativement semblables aux essais cliniques, même si les calendriers d'induction et les doses cibles étaient très différents.

Bien que le principal aliment étudié dans le cadre de l'ITO soit l'arachide, de nombreuses études ont été menées avec d'autres aliments, comme le lait et les œufs; leurs résultats sont en général semblables à ceux obtenus avec l'arachide[11]. Des études mieux conçues permettront dans l'idéal d'établir les doses optimales et les protocoles relatifs à ces aliments. En attendant, de nombreux allergologues intègrent ces aliments dans leurs protocoles d'ITO[9,25].

INNOCUITÉ

La sécurité des patients est une critique constamment soulevée dans le contexte de l'ITO. Bien que l'efficacité et l'innocuité de l'ITO lors des deux études cliniques en contexte réel aient été avérées, tous les protocoles entraînent une certaine forme d'effet indésirable de gravité variable chez la plupart des patients[17]. La fréquence des réactions peut être semblable à celle des réactions d'immunothérapie par voie sous-cutanée, mais une distinction cruciale est qu'un grand nombre de réactions à l'ITO surviennent à domicile et exigent de ce fait à ce que l'on s'attarde sur la préparation des patients et la réduction des risques. Une méta-analyse récente bien connue a passé en revue 12 essais contrôlés à répartition aléatoire sur l'arachide, menés auprès de 1 041 participants[26]. Elle semble indiquer un risque accru d'anaphylaxie pendant la première année de l'ITO, et une fréquence accrue d'anaphylaxie et d'utilisation de l'épinéphrine, malgré une meilleure tolérance à la protéine d'arachide après un TPO. Bien que les conclusions de cette revue aient fait l'objet de critiques,

les patients et les cliniciens doivent bien comprendre le risque de réaction allergique lié à l'immunothérapie[27-30]. Fait intéressant, bien que des réactions allergiques soient à prévoir pendant une ITO, un ECRA récent a montré de meilleurs résultats et une meilleure observance des protocoles d'ITO après avoir redéfini les réactions légères comme des signaux inhérents d'une désensibilisation. Plus précisément, les patients et leurs familles ont tous reçu une formation sur la prise en charge des symptômes. Dans une proportion de 1:1, 24 patients et leurs familles ont été informés que les symptômes ne mettant pas la vie en danger étaient des effets secondaires indésirables d'une ITO, et 26 patients et leurs familles ont été informés que les symptômes ne mettant pas la vie en danger pourraient être le signe d'une désensibilisation. Les familles ont participé aux activités visant à renforcer cet état d'esprit vis-à-vis des symptômes. Comparativement aux familles chez lesquelles les symptômes étaient définis comme des effets secondaires, celles qui percevaient les symptômes comme un signe possible de désensibilisation étaient moins anxieuses et moins susceptibles de contacter le personnel de l'étude au sujet des symptômes; ont présenté moins de symptômes ne mettant pas la vie en danger durant la phase d'augmentation des doses; étaient moins susceptibles de sauter/de réduire des doses; ont présenté une hausse plus importante des titres sanguins d'IgG4 spécifiques de l'arachide[31].

Des effets secondaires gastro-intestinaux allant de la gêne abdominale à une œsophagite à éosinophiles avérée sont une cause fréquente d'arrêt de l'ITO[8,32]. Bien que l'incidence réelle de l'œsophagite à éosinophiles soit inconnue, elle est estimée à environ 1 %, mais aucun cas n'a été rapporté dans l'étude européenne récente de phase III sur l'extrait AR101[33].

Pour prévenir les réactions, de nombreux cofacteurs tels que l'activité physique et le statut de la maladie et de l'asthme doivent être surveillés et contrôlés pendant ce processus; aussi, les patients/leurs familles doivent recevoir des conseils exhaustifs visant à bien les informer et à les avertir de ces limites[13,14]. Certaines études ont montré que l'âge avancé, un asthme non maîtrisé ou un asthme traité de manière intermittente, un titre élevé d'IgE spécifiques de certains aliments, etc. sont associés à une réaction[15,17,24,34].

QUALITÉ DE VIE

L'ITO est non curative, mais de nombreuses familles l'envisagent pour améliorer leur qualité de vie. Nous disposons de données de qualité élevée mais limitées, et la revue PACE (Peanut Allergen immunotherapy, Clarifying the Evidence) n'a pas permis de montrer une meilleure qualité de vie après l'ITO, quoique les données disponibles sont très limitées[26]. Tang et ses collaborateurs ont évalué 51 participants soumis à une ITO aux probiotiques/à l'arachide mixte; ils ont montré une amélioration significative des scores FAQLQ-PF (Food Allergy Quality of Life Questionnaire) et FAIM (Food Allergy Independent Measure) dans le groupe actif où l'absence de réactivité à l'allergène s'est maintenue, alors qu'aucune amélioration n'a été observée dans le groupe placebo[35]. Des données israéliennes montrent également une amélioration significative du score FAQLQ-PF pendant la phase d'entretien de l'ITO **(figure 2)**[36].

Blumchen et ses collaborateurs ont également montré une amélioration dans quelques domaines de la qualité de vie liée à la santé, par exemple celui de « l'impact émotionnel » et du « risque de réaction accidentelle[18] ». Plus d'études sont nécessaires pour tirer des conclusions plus générales

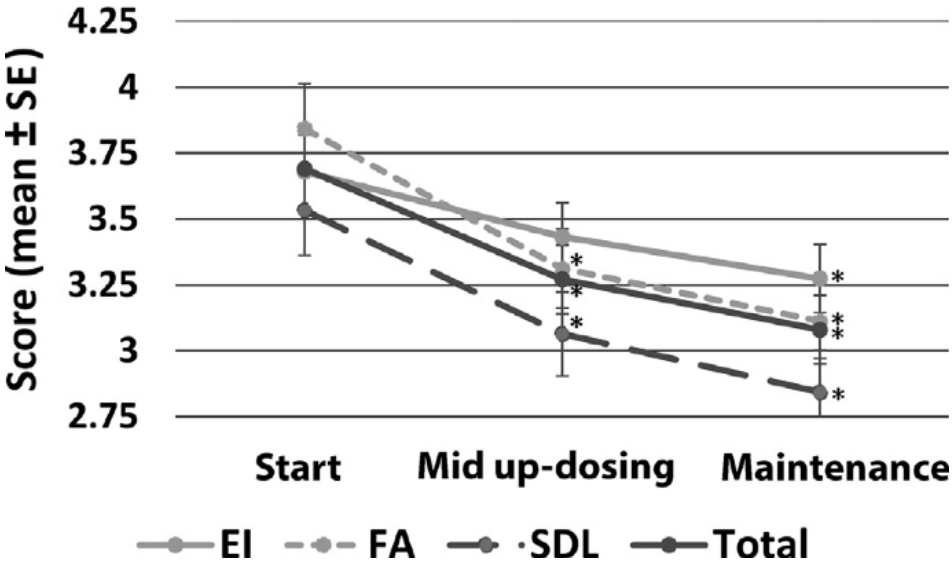


*Figure 2. Changes in the FAQLQ-PF scores in OIT-treated patients from start to mid up-dosing and then to maintenance in the EI, FA, SDL, and total score. *Represents a significant difference from the start of OIT.*

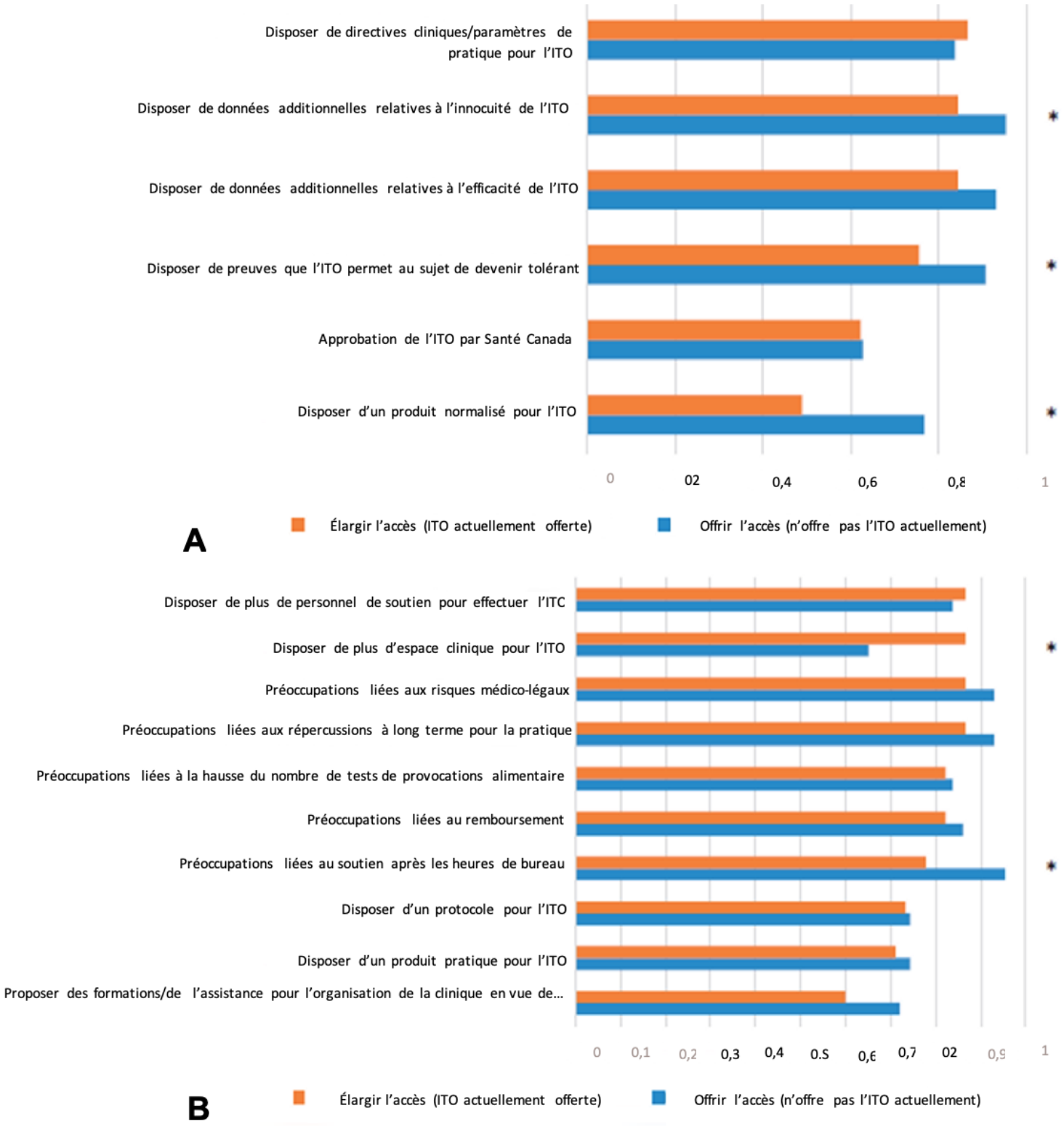


*FIGURE 3. A, Facteurs cliniques considérés comme « moyennement ou extrêmement importants » dans la décision des allergologues d'élargir l'accès à l'ITO ou d'offrir l'ITO. B, Facteurs pratiques considérés comme « moyennement ou extrêmement importants » dans la décision des allergologues d'élargir l'accès à l'ITO ou d'offrir l'ITO. * Indique une valeur $p < 0,05$ entre les allergologues offrant l'ITO et ceux ne l'offrant pas. ITO : immunothérapie orale.*

LIGNES DIRECTRICES

Les lignes directrices cliniques fondées sur des données probantes rédigées au cours des dernières années appuient l'utilisation de l'ITO dans la pratique clinique. L'European Academy of Allergy and Clinical Immunology a d'abord publié des lignes directrices fondées sur des données probantes appuyant vigoureusement l'utilisation de l'ITO pour augmenter la tolérance aux arachides, au lait et aux œufs, lesquelles ont fait l'objet de recommandations 1A pour ce qui était des arachides et du lait[11]. Récemment, la Société canadienne d'allergie et d'immunologie clinique a publié ses propres lignes directrices appuyant vivement l'utilisation de l'ITO dans la pratique clinique[10]. Les lignes directrices canadiennes ont préconisé une approche axée sur le patient et adaptable aux besoins, aux capacités et aux attentes de chaque patient et de sa famille.

PRISE DE DÉCISIONS CONJOINTES

L'ITO est une intervention non urgente et non curative pouvant comporter des risques. Contrairement à l'immunothérapie par voie sous-cutanée, les familles doivent assumer le fardeau occasionné par le risque associé aux doses quotidiennes de l'immunothérapie administrées à domicile, sans avoir accès immédiatement à l'aide d'un médecin ou à l'équipement de réanimation. Ainsi, le clinicien est tenu de s'assurer que les familles sont bien informées et préparées. De nombreuses familles peuvent avoir des conceptions erronées ou des attentes irréalistes concernant l'ITO, et le clinicien doit bien leur expliquer tous les principaux risques et les avantages de l'ITO. Il est primordial d'avoir une discussion structurée et d'en consigner attentivement tous les éléments; un consentement avec liste de contrôle pourrait être utile[13]. Le processus de prise de décisions conjointes peut exiger considérablement de temps puisque deux études font état de discussions d'environ une heure dans le cadre desquelles les familles sont informées des risques et des avantages de l'ITO[13,29].

Il a été montré que l'utilisation d'outils d'appoint, tels qu'une vidéo de counselling, améliorait significativement les connaissances des patients et des parents au sujet de l'ITO[13]. Chose importante, les mères affichent de meilleures connaissances sur l'ITO que les pères, ce qui montre la nécessité d'inclure tous les parents dans la discussion sur le consentement. Une fois un patient admis à l'ITO, il est important de lui fournir du soutien et de l'information pour assurer l'innocuité et l'observance continues du traitement.

PRATIQUE CANADIENNE ACTUELLE CONCERNANT L'ITO

Un sondage récent mené auprès d'allergologues canadiens a révélé qu'une proportion élevée d'entre eux commencent à proposer l'ITO[9]. L'allergie alimentaire traitée le plus souvent était celle aux arachides; l'immunothérapie sublinguale était aussi administrée par certains allergologues. Les autres résultats importants de cette étude ont montré que malgré le vif intérêt suscité par l'ITO aux aliments, certains obstacles entravaient la mise en œuvre ou l'élargissement de la pratique de l'ITO. La majorité de ces obstacles étaient liés à des problèmes pratiques, mais concernaient aussi des problèmes cliniques **(figure 3)**. Par exemple, plus de 80 % des allergologues proposant l'ITO mentionnaient entre autres les obstacles quant aux aspects suivants : la rémunération, l'espace clinique, le personnel de soutien, et certaines préoccupations liées à la couverture des soins offerts après les heures de bureau. Les allergologues n'offrant pas l'ITO ont cité des recherches et des données inadéquates sur l'innocuité parmi les facteurs cliniques constituant des obstacles significatifs à l'application ou à l'élargissement de l'ITO dans leur pratique. Ces objections valides semblent indiquer que d'autres données de qualité élevée seront nécessaires avant que de nombreux allergologues canadiens envisagent d'effectuer l'ITO.

CONCLUSION

Bien que l'ITO puisse augmenter le seuil réactogène chez la majorité des patients, ce n'est pas un traitement curatif et elle est associée à des risques de réaction. Il sera déterminant d'informer les patients et d'optimiser leur sécurité. Malgré les obstacles à la mise en œuvre de l'ITO, de nombreux patients et allergologues canadiens considèrent ce traitement comme une option thérapeutique raisonnable pour la prise en charge de cette maladie pouvant mettre la vie en danger.

Références :

1. Clarke AE, Elliott SJ, St Pierre Y, Soller L, La Vieille S, Ben-Shoshan M. Temporal trends in prevalence of food allergy in Canada. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(4):1428-1430.e5. doi:10.1016/j.jaip.2019.10.021

2. Bock SA, Atkins FM. The natural history of peanut allergy. J Allergy Clin Immunol. 1989;83(5):900-904. doi:10.1016/0091-

6749(89)90103-6

3. Cherkaoui S, Ben-Shoshan M, Alizadehfar R, et al. Accidental exposures to peanut in a large cohort of Canadian children with peanut allergy. Clin Transl Allergy. 2015;5:16. Published 2015 Apr 2. doi:10.1186/s13601-015-0055-x

4. Sicherer SH, Noone SA, Muñoz-Furlong A. The impact of childhood food allergy on quality of life. Ann Allergy Asthma Immunol. 2001;87(6):461-464. doi:10.1016/S1081-1206(10)62258-2

5. Warren CM, Otto AK, Walkner MM, Gupta RS. Quality of Life Among Food Allergic Patients and Their Caregivers. Curr Allergy Asthma Rep. 2016;16(5):38. doi:10.1007/s11882-016-0614-9

6. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(6 Suppl):S1-S58. doi:10.1016/j.jaci.2010.10.007

7. Anagnostou K, Islam S, King Y, et al. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. Lancet. 2014;383(9925):1297-1304. doi:10.1016/S0140-6736(13)62301-6

8. PALISADE Group of Clinical Investigators, Vickery BP, Vereda A, et al. AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy. N Engl J Med. 2018;379(21):1991-2001. doi:10.1056/NEJMoa1812856

9. Mack DP, Soller L, Chan ES, et al. A high proportion of Canadian allergists offer oral immunotherapy but barriers remain [published online ahead of print, 2020 Dec 29]. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;S2213-2198(20)31357-X. doi:10.1016/j.jaip.2020.12.025

10. Bégin P, Chan ES, Kim H, et al. CSACI guidelines for the ethical, evidence-based and patient-oriented clinical practice of oral immunotherapy in IgE-mediated food allergy. Allergy Asthma Clin Immunol. 2020;16:20. Published 2020 Mar 18. doi:10.1186/s13223-020-0413-7

11. Bégin P, Chan ES, Kim H, et al. CSACI guidelines for the ethical, evidence-based and patient-oriented clinical practice of oral immunotherapy in IgE-mediated food allergy. Allergy Asthma Clin Immunol. 2020;16:20. Published 2020 Mar 18. doi:10.1186/s13223-020-0413-7

12. Anagnostou A, Hourihane JO, Greenhawt M. The Role of Shared Decision Making in Pediatric Food Allergy Management. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(1):46-51. doi:10.1016/j.jaip.2019.09.004

13. Mack DP, Foster GA, Bouwers LM, Hanna MA. A counseling video with pre- and posttesting and checklist for oral immunotherapy consent improves participant knowledge. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020;125(4):468-474.e4. doi:10.1016/j.anai.2020.06.044

14. Leonard SA, Laubach S and Wang J, Integrating Oral Immunotherapy into Clinical Practice. J Allergy Clin Immunol, 2021, 147, 1-13.

15. Wasserman RL, Hague AR, Pence DM, et al. Real-World Experience with Peanut Oral Immunotherapy: Lessons Learned From 270 Patients. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(2):418-426.e4. doi:10.1016/j.jaip.2018.05.023

16. Wasserman RL, Jones DH, Windom HH. Oral immunotherapy for food allergy: The FAST perspective. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;121(3):272-275. doi:10.1016/j.anai.2018.06.011

17. Wasserman RL, Factor JM, Baker JW, et al. Oral immunotherapy for peanut allergy: multipractice experience with epinephrine-treated reactions. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2(1):91-96. doi:10.1016/j.jaip.2013.10.001

18. Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F, et al. Efficacy, Safety, and Quality of Life in a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Low-Dose Peanut Oral Immunotherapy in Children with Peanut Allergy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(2):479-491.e10. doi:10.1016/j.jaip.2018.10.048

19. Trendelenburg V, Blumchen K, Bellach J, et al. Peanut oral immunotherapy protects patients from accidental allergic reactions to peanut. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(7):2437-2441.e3. doi:10.1016/j.jaip.2020.03.043

20. Vickery BP, Berglund JP, Burk CM, et al. Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(1):173-181.e8. doi:10.1016/j.jaci.2016.05.027

21. Herlihy L, Kim EH, Burks AW, et al. Five-year follow-up of early intervention peanut oral immunotherapy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(1):514-517. doi:10.1016/j.jaip.2020.07.009

22. Soller L, Abrams EM, Carr S, et al. First Real-World Safety Analysis of Preschool Peanut Oral Immunotherapy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(8):2759-2767.e5. doi:10.1016/j.jaip.2019.04.010

23. Soller L, Abrams EM, Carr S, et al. First Real-World Effectiveness Analysis of Preschool Peanut Oral Immunotherapy [published online ahead of print, 2020 Nov 19]. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;S2213-2198(20)31199-5. doi:10.1016/j.jaip.2020.10.045

24. Afinogenova Y, Rubin TN, Patel SD, et al. Community Private Practice Clinical Experience with Peanut Oral Immunotherapy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(8):2727-2735. doi:10.1016/j.jaip.2020.03.016

25. Greenhawt MJ, Vickery BP. Allergist-reported trends in the practice of food allergen oral immunotherapy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015;3(1):33-38. doi:10.1016/j.jaip.2014.06.023

26. Chu DK, Wood RA, French S, et al. Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety [published correction appears in Lancet. 2019 May 11;393(10184):1936]. Lancet. 2019;393(10187):2222-2232. doi:10.1016/S0140-6736(19)30420-9

27. Chong KW, Turner PJ. Food allergy desensitisation: a hard nut to crack?. Arch Dis Child. 2019;104(11):1021-1022. doi:10.1136/archdischild-2019-317690

28. Eiwegger T, Anagnostou K, Arasi S, et al. ICER report for peanut OIT comes up short. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019;123(5):430-432. doi:10.1016/j.anai.2019.09.001

29. Blackman AC, Anagnostou A. Identification of goals and barriers to treatment from 92 consecutive consultations with families considering peanut oral immunotherapy. Ther Adv Vaccines Immunother. 2019;7:2515135519869763. Published 2019 Aug 26. doi:10.1177/2515135519869763

30. Greenhawt M, Marsh R, Gilbert H, Sicherer S, DunnGalvin A, Matlock D. Understanding caregiver goals, benefits, and acceptable risks of peanut allergy therapies. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;121(5):575-579. doi:10.1016/j.anai.2018.06.018

31. Howe LC, Leibowitz KA, Perry MA, et al. Changing Patient Mindsets about Non-Life-Threatening Symptoms During Oral Immunotherapy: A Randomized Clinical Trial. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(5):1550-1559. doi:10.1016/j.jaip.2019.01.022

32. Goldberg MR, Nachshon L, Levy MB, Elizur A, Katz Y. Risk Factors and Treatment Outcomes for Oral Immunotherapy-Induced Gastrointestinal Symptoms and Eosinophilic Responses (OITIGER). J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(1):125-131. doi:10.1016/j.jaip.2019.07.034

33. O'B Hourihane J, Beyer K, Abbas A, et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy with AR101 in European children with a peanut allergy (ARTEMIS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Child Adolesc Health. 2020;4(10):728-739. doi:10.1016/S2352-4642(20)30234-0

34. Nachshon L, Schwartz N, Tsviban L, et al. Patient Characteristics and Risk Factors for Home Epinephrine-Treated Reactions During Oral Immunotherapy for Food Allergy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(1):185-192.e3. doi:10.1016/j.jaip.2020.07.034

35. Dunn Galvin A, McMahon S, Ponsonby AL, Hsiao KC, Tang MLK; PPOIT study team. The longitudinal impact of probiotic and peanut oral immunotherapy on health-related quality of life. Allergy. 2018;73(3):560-568. doi:10.1111/all.13330

36. Epstein-Rigbi N, Goldberg MR, Levy MB, Nachshon L, Elizur A. Quality of Life of Food-Allergic Patients Before, During, and After Oral Immunotherapy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(2):429-436.e2. doi:10.1016/j.jaip.2018.06.016

À PROPOS DE L'AUTEUR

Werner Barnard, MBChB (Pretoria), LMCC, MCFP



Le Dr Barnard est médecin de famille, et s'intéresse particulièrement à l'allergie. Il a obtenu son diplôme de médecine MBChB à l'Université de Pretoria, en Afrique du Sud, en 1989 et a déménagé au Canada en 1998 où il a travaillé dans une communauté rurale en tant que médecin de famille jusqu'en 2004. Il a ensuite ouvert un cabinet spécialisé en allergologie à Regina en 2005. Il est membre de l'EAACI (Académie européenne de l'allergologie et de l'immunologie clinique). Le Dr Barnard est également professeur adjoint en clinique à l'Université de la Saskatchewan et siège à divers conseils consultatifs à titre de consultant.

LES ANTIHISTAMINIQUES DANS LE TRAITEMENT DE L'USC : POINTS DE PRATIQUE

INTRODUCTION

L'urticaire est une affection médiée par les mastocytes, caractérisée par des papules prurigineuses en relief et passagères sur fond érythémateux, et chaque lésion individuelle disparaît en 24-48 heures sans laisser d'ecchymose ni de cicatrice. L'angio-œdème est une enflure sous-cutanée localisée pouvant parfois accompagner l'urticaire. L'urticaire peut être aiguë ou chronique, selon sa durée. L'urticaire chronique est à son tour subdivisée en urticaire inductible ou en urticaire spontanée chronique (USC). Le présent article porte sur l'urticaire spontanée chronique (USC), qui est caractérisée par des papules d'œdème et/ou d'une enflure apparaissant spontanément la plupart des jours de la semaine pendant six semaines ou plus **(figure 1)**. La prévalence de l'urticaire chronique a été estimée être entre 0,5 et 5 %. L'urticaire chronique est plus fréquente à l'âge adulte, sa fréquence culmine entre l'âge de 20 et 40 ans, et elle affecte plus souvent les femmes que les hommes. Dans les cas d'USC, il est généralement impossible d'identifier un déclencheur externe[1].

D'après les recommandations des lignes directrices consensuelles actuelles mondiales sur l'urticaire, le traitement de première intention de l'USC doit consister en l'utilisation quotidienne régulière d'un antihistaminique non sédatif de deuxième génération à longue durée d'action à raison de sa dose habituelle. Si aucune réponse n'est obtenue ou si la réponse est insuffisante en l'espace de 2 à 4 semaines ou avant, le traitement de deuxième intention conseillé doit être prescrit à raison de 2, 3 ou 4 fois la dose habituelle, généralement fractionnée en deux doses quotidiennes **(figure 2)**. La rémission spontanée de l'USC se produit chez un maximum de 50 % des patients en l'espace de 6 mois ou moins, mais sa durée moyenne est de 3 à 5 ans.

Bien qu'il n'existe actuellement aucun médicament modifiant le cours de la maladie contre l'USC, l'objectif du traitement est de maîtriser ou de supprimer les symptômes affectant la qualité de vie des patients jusqu'à la rémission. En raison de la nature chronique de la maladie et de la nécessité de poursuivre le traitement durant des mois ou des années, il est important que les traitements utilisés soient bien tolérés et n'entraînent pas de morbidité significative à long terme.

ANTIHISTAMINIQUES H1 DE DEUXIÈME GÉNÉRATION (NON SÉDATIFS)

Les antihistaminiques de deuxième génération offerts au Canada comprennent : cétirizine, loratadine, desloratadine, fexofénadine, bilastine et rupatadine. Bien que les études comparatives indiquent que tous les antihistaminiques de deuxième génération n'auraient pas la même efficacité contre l'USC, les données probantes disponibles à l'heure actuelle ne permettent pas d'émettre de fortes recommandations pour ou contre l'un de ces antihistaminiques.

Tous les traitements mentionnés sont d'une efficacité avérée contre l'USC d'après les principales études d'homologation menées chez près de 4 000 patients, lesquelles ont toutes montré l'innocuité et l'efficacité de ces agents et l'absence d'effets indésirables significatifs. Les taux rapportés de somnolence et de sédation sont constamment comparables à ceux des patients sous placebo; par ailleurs, des améliorations significatives ont été rapportées quant à la qualité de vie liée à la santé, au rendement au travail et aux activités de la vie quotidienne. Des effets indésirables mineurs ont été notés chez une minorité de patients : céphalées, somnolence, constipation et douleur abdominale[2-25].

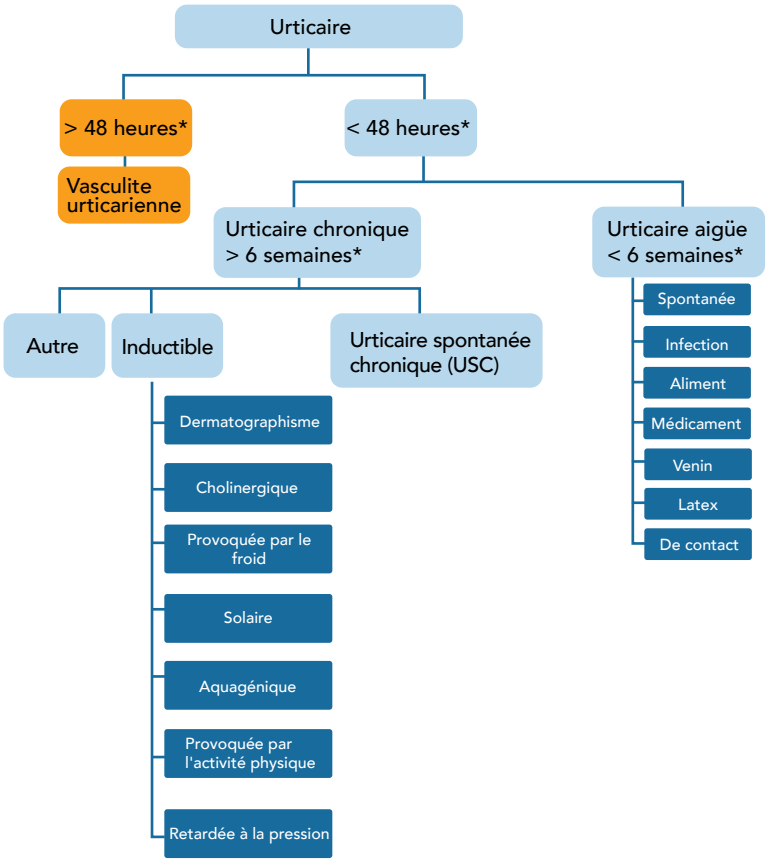


*Figure 1. Aperçu de la classification de l'urticaire. * Le seuil de 48 heures se rapporte aux lésions individuelles, alors que celui de 6 semaines se rapporte à la maladie dans son ensemble; d'après l'article de Kanani et al., 2018.*

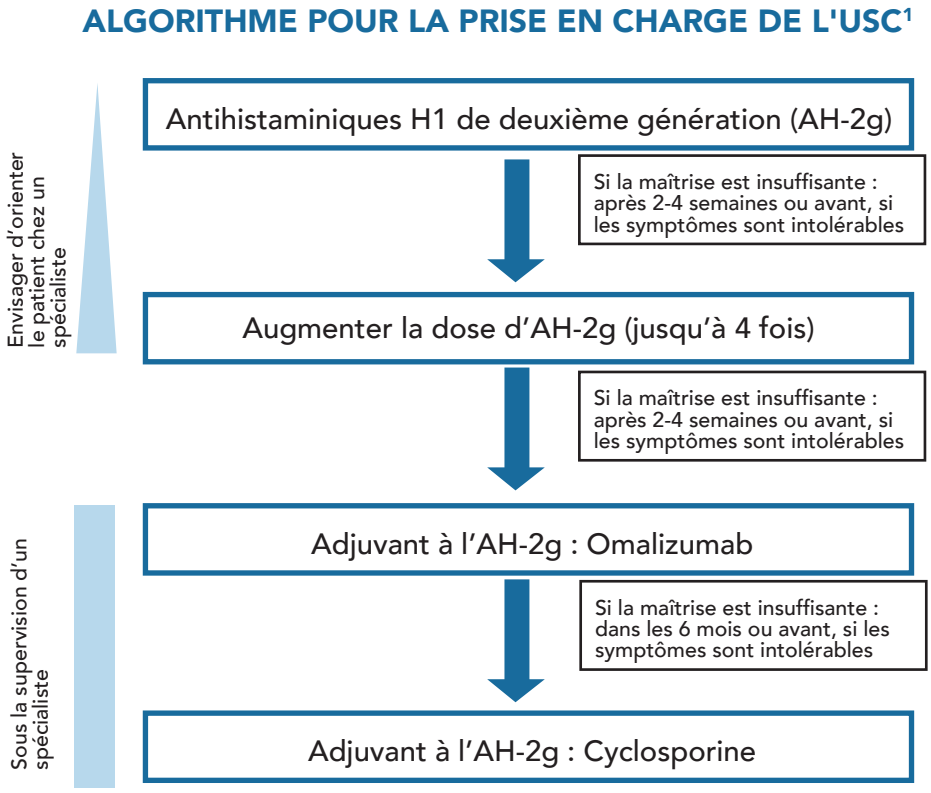


Figure 2. Algorithme du traitement recommandé de l'urticaire; d'après l'article de Zuberbeir et al., 2018.

Les antihistaminiques H1 de deuxième génération sont généralement bien tolérés par la plupart des patients, même à des doses élevées. Une analyse rétrospective récente a permis d'examiner les données d'un centre dans lequel les doses d'antihistaminiques étaient augmentées à plus de quatre fois la dose habituelle. L'objectif de cette étude était d'évaluer la fréquence de l'inefficacité du traitement par des antihistaminiques à raison d'une dose jusqu'à quatre fois la dose habituelle auprès de patients atteints d'USC, et de déterminer l'efficacité et l'innocuité du traitement antihistaminique à une dose quatre fois supérieure à la dose habituelle. D'après le rapport des chercheurs, sur les 200 patients sélectionnés, 178 ont été inclus dans l'analyse définitive, et le traitement initial consistait en une dose uniquotidienne d'antihistaminiques. Si les symptômes persistaient, la dose pouvait être augmentée jusqu'à quatre fois chez 138 (78 %) des patients, dont 41 (23 %) ont obtenu une réponse suffisante. L'augmentation de la dose d'antihistaminiques a été nécessaire chez 110 (80 %) patients ayant présenté des papules œdémateuses seulement ou des papules accompagnées d'un angio-œdème, et chez 28 (64 %) patients ayant présenté des EI seulement (p = 0,039); des effets secondaires ont été rapportés après l'augmentation de plus de quatre fois de la dose chez 10 % des patients (6/59)[26]. Cependant, comme il s'agit d'une seule étude, il n'est pas encore possible de recommander l'augmentation de plus de quatre fois de la dose actuelle.

	Bilastine[27]	Cétirizine[28]	Desloratadine[29]	Fexofénadine[30]	Loratadine[31]	Rupatadine[32]
Délai d'action	1 heure	Délai de 0,7 heure avant la suppression des boules d'œdème et érythème cutanées[33]	En moins de 1 heure	1 à 2 heures[34]	1 à 3 heures	1 à 2 heures
Durée d'action	24 à 26 heures	Suppression pendant ≥ 24 heures des boules d'œdème et érythème cutanées[33]	24 heures	24 heures[34]	≥ 24 heures	24 heures
Absorption	Rapide	Rapide	Rapide	Rapide	Rapide (les aliments augmentent de 48 % la biodisponibilité totale)	Rapide
Liaison aux protéines	84 % à 90 %	93 %	82 % à 87 %	69,4 %	97 % à 99 % pour la loratadine, 73 % à 76 % pour le métabolite	98,5 % à 99 %
Métabolisme	Minime (~5 % de la dose) Aucune induction ni inhibition du CYP450	Hépatique limité	La desloratadine fait l'objet d'une transformation métabolique importante. L'enzyme responsable du métabolisme de la desloratadine n'a pas encore été identifiée	Le métabolisme de la fexofénadine est négligeable. L'ester méthylique de fexofénadine et le MDL 4829 sont les seuls métabolites possibles de la fexofénadine détectée.	Métabolisme hépatique important par les isoenzymes CYP2D6 et 3A4 produisant un métabolite actif	Principalement par l'isoenzyme CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par les CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6.
Biodisponibilité	~61 %	s.o.	s.o.	Estimée à ~33 %	s. o.	s. o.
Demi-vie	~14,5 heures	Enfants, 6,2 heures; Adultes, 8 heures	~27 heures	13 à 14 heures	7,8 à 11,0 heures pour la loratadine; 28 heures pour le métabolite	Enfants de 2 à 5 ans, 15,9 heures Enfants de 6 à 11 ans, 12,3 heures Adultes, 4,04 à 6,07 heures Personnes âgées, 8,7 heures
Délai avant l'atteinte de la Cmax	1,3 heure	1,1 heure	~3 heures	~1,5 heure	1,3 heure pour la loratadine, 2,3 heures pour le métabolite	0,75 à 1 heure
Somnolence (%)	4,0 %	9,6 %	1,9 %	1,3 %	8,0 %	2,0 %
Utilisation pendant la grossesse	À éviter	À éviter	Non recommandée	Seulement si les bienfaits potentiels du traitement l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.	Non recommandée	À éviter
Excrétion	Bilastine à 67 % sous forme inchangée dans les selles; Bilastine à 28 % sous forme inchangée dans l'urine	70 % dans l'urine (50 % sous forme inchangée), 10 % dans les selles	87 % (distribution égale dans l'urine et les selles sous forme de métabolites)	~11 % dans l'urine; 80 % dans les selles	40 % dans l'urine et 40 % dans les selles sous forme de métabolites	34,6 % dans l'urine, 60,9 % dans les selles
Enfants (< 12 ans)	L'innocuité n'a pas été établie	Non recommandée	L'innocuité n'a pas été établie	L'innocuité n'a pas été établie	Ne pas administrer aux enfants de 2 à 12 ans pendant plus de 14 jours	L'emploi des comprimés n'est pas recommandé > 2 ans et < 12 ans; la suspension doit être utilisée à leur place
Personnes âgées (> 65 ans)	Aucun ajustement posologique n'est justifié	Ajustements posologiques requis	Aucun ajustement posologique n'est justifié	Ajustements posologiques requis	Aucun ajustement posologique n'est justifié	Information limitée concernant l'utilisation chez les personnes de 65 ans ou plus

TRAITEMENT DE L'USC CHEZ LES ENFANTS

Les données obtenues jusqu'ici laissent entrevoir que la prévalence et les causes de l'USC sont similaires dans les populations d'enfants et d'adultes[35,36], et que les antihistaminiques de deuxième génération à longue durée d'action restent la pierre angulaire du traitement. Les antihistaminiques de première génération doivent être évités à cause de la fréquence accrue de leurs effets indésirables.

TRAITEMENT DE L'USC PENDANT LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT.

Les agents thérapeutiques utilisés pour maîtriser les symptômes, en particulier le prurit, doivent être utilisés avec modération pendant la grossesse. Les antihistaminiques H1 de deuxième génération peuvent être utilisés chez la majorité des patientes enceintes ou qui allaitent. On ne dispose d'aucune donnée sur le bien-fondé d'augmenter les doses d'antihistaminiques actuellement recommandées pendant la grossesse, et il est conseillé de discuter attentivement des bienfaits et des risques des options thérapeutiques disponibles.

POINTS DE PRATIQUE

✓ Les antihistaminiques de deuxième génération (non sédatifs) à longue durée d'action sont utilisés aux doses habituelles prescrites comme traitement de première intention des patients atteints d'urticaire spontanée chronique.

✓ Les antihistaminiques de deuxième génération (non sédatifs) à longue durée d'action sont utilisés à raison de deux, trois ou quatre fois la dose habituelle comme traitement de deuxième intention des patients atteints d'USC obtenant une réponse insatisfaisante à un traitement de première intention, et sont souvent administrés à raison d'une dose double, deux fois par jour.

✓ Les antihistaminiques sédatifs de première génération ne doivent pas être utilisés chez les patients atteints d'USC à cause de leurs effets secondaires significatifs et des préoccupations liées à l'innocuité.

✓ Le choix d'un antihistaminique H1 de deuxième génération dépend dans une grande mesure de la préférence des médecins, et doit tenir compte des préférences du patient, des traitements antihistaminiques déjà utilisés, de l'âge du patient et des affections sous-jacentes telles que l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique et les cardiopathies, en plus des coûts.

✓ L'observance optimale des médicaments entraînera une maîtrise optimale des symptômes. Rien ne montre que l'observance de la pharmacothérapie (antihistaminiques à prise régulière comparativement à une prise au besoin) influe sur le cours naturel de l'USC, mais il a été montré qu'elle pouvait entraîner une amélioration de la qualité de vie[37].

✓ Les patients atteints d'USC qui ne répondent pas au traitement de deuxième intention en l'espace de deux semaines doivent être orientés chez un allergologue ou un dermatologue.

Références :

1. Zuberbier, Torsten, et al. "The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria." Allergy 73.7 (2018): 1393-1414.

2. Augustin, M., and S. Ehrle. "Safety and efficacy of desloratadine in chronic idiopathic urticaria in clinical practice: an observational study of 9246 patients." Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 23.3 (2009): 292-299.

3. Breneman, Debra L. "Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria." Annals of Pharmacotherapy 30.10 (1996): 1075-1079.

4. Finn Jr, Albert F., et al. "A double-blind, placebo-controlled trial of fexofenadine HCl in the treatment of chronic idiopathic urticaria." Journal of allergy and clinical immunology 104.5 (1999): 1071-1078.

5. Goh, C. L., W. K. Wong, and J. Lim. "Cetirizine vs placebo in chronic idiopathic urticaria--a double blind randomised cross-over study." Annals of the Academy of Medicine, Singapore 20.3 (1991): 328-330.

6. Grob, J. J., et al. "Quality of life in adults with chronic idiopathic urticaria receiving desloratadine: a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study." Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 22.1 (2008): 87-93.

7. Grob, J-J., et al. "How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life." Allergy 64.4 (2009): 605-612.

8. Juhlin, L., and C. Arendt. "Treatment of chronic urticaria with cetirizine dihydrochloride a non-sedating antihistamine." British Journal of Dermatology 119.1 (1988): 67-72.

9. Juhlin, L. "Cetirizine in the treatment of chronic urticaria." Clinical therapeutics 13.1 (1991): 81-86.

10. Kalivas, James, et al. "Urticaria: clinical efficacy of cetirizine in comparison with hydroxyzine and placebo." Journal of allergy and clinical immunology 86.6 (1990): 1014-1018.

11. Kaplan, Allen P., et al. "Once-daily fexofenadine treatment for chronic idiopathic urticaria: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study." Annals of Allergy, Asthma & Immunology 94.6 (2005): 662-669.

12. Kapp, Alexander, and Werner J. Pichler. "Levocetirizine is an effective treatment in patients suffering from chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel, multicenter study." International journal of dermatology 45.4 (2006): 469-474.

13. Kawashima, Makoto, and Shotaro Harada. "Efficacy and safety of fexofenadine HCl in Japanese patients with chronic idiopathic urticaria." International archives of allergy and immunology 124.1-3 (2001): 343.

14. Koti, I1, et al. "Disease activity only moderately correlates with quality of life impairment in patients with chronic spontaneous urticaria." Dermatology 226.4 (2013): 371-379.

15. Kulthanan, Kanokvalai, et al. "Multicenter study of the efficacy and safety of fexofenadine 60 mg. twice daily in 108 Thai patients with chronic idiopathic urticaria." Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmaihet thangphaet 84.2 (2001): 153-159.

16. Monroe, E. W., et al. "Relative efficacy and safety of loratadine, hydroxyzine, and placebo in chronic idiopathic urticaria." Arzneimittel-forschung 42.9 (1992): 1119-1121.

17. Monroe, E. W. "Relative efficacy and safety of loratadine, hydroxyzine, and placebo in chronic idiopathic urticaria and atopic dermatitis." Clinical therapeutics 14.1 (1992): 17-21.

18. Monroe, Eugene, et al. "Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial." Journal of the American Academy of Dermatology 48.4 (2003): 535-541.

19. Nettis, E., et al. "Levocetirizine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study." British journal of Dermatology 154.3 (2006): 533-538.

20. Monroe, Eugene W., et al. "Efficacy and safety of loratadine (10 mg once daily) in the management of idiopathic chronic urticaria." Journal of the American Academy of Dermatology 19.1 (1988): 138-139.

21. Nelson, Harold S., Robert Reynolds, and Jolene Mason. "Fexofenadine HCl is safe and effective for treatment of chronic idiopathic urticaria." Annals of Allergy, Asthma & Immunology 84.5 (2000): 517-522.

22. Ring, Johannes, et al. "Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study." International journal of dermatology 40.1 (2001): 72-76.

23. Spector, Sheldon L., et al. "The effect of fexofenadine hydrochloride on productivity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria." Cutis 79.2 (2007): 157-162.

24. Thompson, Ann K., Albert F. Finn, and William F. Schoenwetter. "Effect of 60 mg twice-daily fexofenadine HCl on quality of life, work and classroom productivity, and regular activity in patients with chronic idiopathic urticaria." Journal of the American Academy of Dermatology 43.1 (2000): 24-30.

25. Ortonne, Jean-Paul, et al. "Efficacy and safety of desloratadine in adults with chronic idiopathic urticaria." American journal of clinical dermatology 8.1 (2007): 37-42.

26. van den Elzen, Mignon T., et al. "Effectiveness and safety of antihistamines up to fourfold or higher in treatment of chronic spontaneous urticaria." Clinical and translational allergy 7.1 (2017): 4.

27. Bilastine Product Monograph; Aralez Pharmaceuticals Canada Inc.; Date of Revision:

July 10, 2018

28. Cetirizine Product Monograph; McNeil Consumer Healthcare division of Johnson & Johnson Inc.; Date of Revision: August 16, 2017

29. Desloratadine Product Monograph; Bayer Inc.; Date of Revision: May 3, 2019

30. Fexofenadine Product Monograph; Sanofi-Aventis Canada Inc.; Date of Revision : September 8, 2006

31. Loratadine Product Monograph; Bayer Inc.; Date of Revision: May 16, 2019

32. Rupatadine Product Monograph; Medexus Pharmaceuticals Inc.; June 2, 2020

33. Simons, F. Estelle R. "H1-receptor antagonists: safety issues." Annals of Allergy, Asthma & Immunology 83.5 (1999): 481-488.

34. Simons, F. Estelle R., et al. "H1-antihistaminic activity of cetirizine and fexofenadine in allergic children." Pediatric allergy and immunology 14.3 (2003): 207-211.

35. Maurer, Marcus, Martin K. Church, and Karsten Weller. "Chronic urticaria in children: still itching for insight." JAMA dermatology 153.12 (2017): 1221-1222.

36. Caffarelli, Carlo, et al. "Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline." Italian journal of pediatrics 45.1 (2019): 101.

37. Grob, J-J., et al. "How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life." Allergy 64.4 (2009): 605-612.

À PROPOS DE L'AUTEUR

Collin Terpstra, M.D.



Le Dr Collin Terpstra est un médecin praticien dans un cabinet communautaire de l'extérieur de la région de Waterloo. Ses domaines d'intérêt clinique comprennent les allergies alimentaires traitées dans une clinique d'immunothérapie orale spécialisée à l'hôpital Grand River de Kitchener; les allergies médicamenteuses traitées dans une clinique de l'hôpital général de Stratford; les produits biologiques et l'urticaire. Il est professeur auxiliaire à l'Université McMaster où il a également terminé sa bourse de recherche en allergologie et en immunologie clinique, en plus d'avoir obtenu un baccalauréat en éducation de l'Université Western. Il est le fier récipiendaire du prix JB Walker et du précepteur spécialiste de l'année du Centre for Family Medicine. Il est actif dans son domaine de spécialité et membre de la Société Canadienne d'Allergie et d'Immunologie Clinique, de l'ACAAI et de l'AAAAI.

RÉINTRODUCTION DES ALIMENTS DANS DES CAS DE SEIPA

INTRODUCTION

Le syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) s'inscrit dans le spectre des allergies alimentaires non médiées par les IgE. Son diagnostic repose sur un examen clinique axé sur des antécédents reproductibles évocateurs de ce syndrome. Les lymphocytes T sont les médiateurs probables du SEIPA; on soupçonne également un mécanisme neuro-endocrinien, mais nous sommes encore très loin de saisir la physiopathologie du SEIPA. Le SEIPA consiste en une réaction gastro-intestinale d'apparition tardive, généralement de 1 à 4 heures après l'ingestion, dont la durée et la gravité des symptômes peuvent varier. Il peut se manifester par l'un des symptômes suivants ou une association de ceux-ci : vomissements en fusée, diarrhée, douleur abdominale, léthargie, teint pâle et grisâtre, hypotension, et même hypothermie. Les plaintes d'urticaire et de nature respiratoire ne sont pas caractéristiques de ce syndrome. N'importe quel aliment peut être un déclencheur, et le syndrome peut toucher des sujets de n'importe quel âge, bien qu'il soit plus fréquent chez les enfants. Les cliniciens doivent soupçonner un SEIPA chez tout patient présentant des antécédents constants et reproductibles lorsque le sujet est en contact avec un aliment précis. En raison du manque de connaissances sur ce syndrome, celui-ci peut faire l'objet d'un diagnostic erroné, notamment dans la population adulte; par exemple, il peut être diagnostiqué à tort comme une intoxication alimentaire causée par des fruits de mer. Contrairement aux allergies médiées par les IgE, le SEIPA se résorbe habituellement plus tôt dans la population pédiatrique, à un âge moyen d'environ trois ans. Il existe d'excellentes ressources permettant de différencier le spectre des allergies alimentaires, notamment celles du spectre non médié par les IgE[1-4].

La majorité des cas de SEIPA (65 à 80 %) sont relativement évidents lorsque le déclencheur est unique. Le SEIPA est plus difficile à distinguer chez les personnes sensibilisées à plus d'un déclencheur, ou lorsque l'allergène alimentaire est consommé sur une base régulière, donnant lieu à un SEIPA chronique. D'après les données empiriques, les aliments qui sont les plus susceptibles de déclencher le syndrome varient selon la géographie et l'âge du patient, alors que le SEIPA concerne souvent des aliments qui ne sont pas généralement perçus comme des allergènes courants. Le lait est de loin l'allergène le plus fréquent et le mieux établi dans les publications. Il n'existe aucun outil diagnostique objectif permettant de confirmer le SEIPA, à l'exception d'un test de provocation alimentaire en milieu clinique. Les épisodes aigus peuvent se traduire par des signes sérologiques comme une neutrophilie, une thrombocytose, une méthémoglobinémie ou une acidémie; les IgE peuvent être détectées par un test sérique spécifique ou un test de la piqûre épidermique. Il importe de noter que même en présence d'IgE, le SEIPA n'est pas médié par ces immunoglobulines. Aucun de ces tests n'est utile pour confirmer ou prévoir le SEIPA. Le seul traitement de ce syndrome consiste à éviter les aliments en cause, et il n'existe aucun autre algorithme thérapeutique établi.

Le SEIPA chronique peut être plus insidieux et passe souvent inaperçu. Il peut se manifester par des changements dans la consistance

des selles ou de la fréquence du transit intestinal; une constipation pouvant apparaître notamment après un épisode de diarrhée; un reflux pouvant nécessiter des médicaments pour sa prise en charge; une douleur gastro-intestinale pouvant entraîner des réveils nocturnes fréquents. En outre, les entéropathies risquent de perturber la croissance d'un enfant; si les courbes de croissance d'un enfant chutent significativement, ce phénomène peut s'expliquer par une malnutrition résultant d'une allergie alimentaire à médiation cellulaire. Dans les cas de SEIPA, le seuil d'une réaction peut être très faible. Bien que cette éventualité soit rare, une alimentation maternelle incluant l'aliment en cause peut suffire à déclencher des réactions chez les nourrissons les plus sensibles exclusivement nourris au sein[5]. Les cas avancés de SEIPA chronique peuvent entraîner des symptômes plus significatifs et des changements dans les analyses de laboratoire tels que la leucocytose, l'éosinophilie et même un retard très prononcé de la croissance. Dans ces situations, il est difficile de distinguer le SEIPA des entéropathies éosinophiliques ou des entéropathies provoquées par des protéines alimentaires. Il ne sera pas question ici de ces autres affections, mais elles pourraient s'inscrire le long d'un continuum ou d'un spectre d'allergies alimentaires non médiées par les IgE.

L'objectif du présent article est d'informer les médecins sur une stratégie sûre et fiable d'introduction d'aliments dans le contexte du SEIPA. Cette méthode peut être employée pour confirmer le diagnostic dans un cas soupçonné, ou pour confirmer la persistance du SEIPA. Il est recommandé d'effectuer un test de provocation qui permettra de confirmer et d'établir un diagnostic, et d'éviter de devoir inutilement se priver d'aliments qui ne sont pas en cause[2]. En fin de compte, la décision d'effectuer un test de provocation revient au patient/à sa famille et au clinicien, notamment lorsque la réaction initiale a été sévère. Contrairement aux allergies médiées par les IgE, dans les cas de SEIPA, un test de provocation ne doit jamais s'inscrire dans le cadre d'un protocole thérapeutique; l'immunothérapie orale n'est pas applicable au SEIPA. L'immunothérapie orale (ITO) peut servir à traiter les allergies médiées par les IgE. Si un test de provocation alimentaire a provoqué une réaction, les cliniciens peuvent envisager de passer à l'ITO pour traiter l'allergie. Le SEIPA peut être symptomatique ou asymptomatique. En cas d'échec du test de provocation ou de la réintroduction alimentaire dans un cas de SEIPA, les cliniciens peuvent y mettre fin et faire une autre tentative ultérieurement.

RÉINTRODUCTION D'ALIMENTS

Il pourrait être préférable d'utiliser le terme « réintroduction » plutôt que « provocation » dans le contexte du SEIPA, car il devrait s'agir d'un processus plus lent. Ci-dessous, je présente quatre éléments importants de la réintroduction alimentaire. La phase initiale de quiescence des symptômes d'un patient doit être clairement établie avant toute réintroduction. Si un SEIPA chronique est soupçonné, il est recommandé de reporter la réintroduction d'aliments; le meilleur traitement du SEIPA reste l'éviction et/ou l'élimination du ou des aliments en cause. Les cliniciens doivent savoir que le SEIPA chronique peut entraîner d'autres problèmes de santé si l'inflammation chronique devient un foyer morbide propice aux sensibilisations ultérieures, ou qu'elle retarde la résolution spontanée de l'affection.

1) LIEU les tests de provocation supervisés par un médecin sont caractéristiques; selon la gravité de la réaction initiale, il peut certainement être justifié de passer ces tests dans un milieu supervisé. Toutefois, des changements récents dans la manière de prodiguer des soins médicaux en contexte de pandémie ont fait en sorte que les tests de provocation en ligne sont plus fréquents et admissibles. Ces tests peuvent être effectués sans danger à condition que les familles/patients soient adéquatement informés des risques et des avantages, et si la réaction initiale n'est pas sévère[4]. Dans les cas de SEIPA, une réintroduction alimentaire à domicile pourrait mieux convenir étant donné que :

a) À cause des contraintes de temps, les intervalles d'administration en cabinet médical ne sont pas pratiques puisque les symptômes peuvent prendre des heures à apparaître entre deux doses. Il n'existe aucun consensus quant au délai que les patients devraient attendre entre l'administration de deux doses, car celui-ci varie selon les antécédents du patient.

b) Les patients pourraient être le plus à l'aise à leur domicile si une réaction devait se produire. Des vomissements ou une diarrhée prolongés peuvent durer des heures. Un patient présentant de tels symptômes ne serait pas du tout à l'aise dans les toilettes d'un cabinet occupé.

c) Les réactions au test peuvent être gênantes vis-à-vis des autres patients et du personnel. Par ailleurs, le contact avec des liquides corporels peut exposer d'autres personnes à un risque, y compris le personnel chargé du nettoyage.

d) Aucun cas avéré de décès n'a encore été rapporté dans les publications relativement au SEIPA.

e) La majorité des réactions se seront produites à domicile. Compte tenu de l'absence de traitement normalisé du SEIPA, et sachant que les réactions initiales utilisées pour établir le diagnostic clinique se seront forcément résolues spontanément, il devrait être raisonnable de présumer que la réintroduction alimentaire à domicile est sans danger.

2) MOMENT : après avoir clairement évité l'aliment suspect, il est habituellement possible d'essayer de le réintroduire tous les 6 à 18 mois. Étant donné que le moment de la résolution spontanée varie, il n'existe aucune règle infaillible permettant de prévoir ce moment.

a) Le risque d'ingestion accidentelle peut écarter la nécessité d'une réintroduction planifiée. Par exemple, le taux annuel moyen d'ingestion accidentelle d'arachides est de 12,4 % d'après une vaste cohorte canadienne[6]. L'ingestion d'arachides est un bon exemple de référence car il s'agit d'un allergène connu. Les aliments courants comme le soja ou le lait peuvent être plus susceptibles de faire l'objet d'une ingestion accidentelle, et peuvent de ce fait servir à assurer la planification de consultations de suivi tous les 6 à 12 mois dans la population pédiatrique, sachant qu'un grand nombre d'enfants y auront été exposés.

b) Tout projet de réintroduction doit tenir compte de la nécessité d'un aliment particulier pour l'alimentation du sujet. Par exemple, les crevettes n'étant pas un aliment essentiel, il se peut qu'un adulte refuse d'y être exposé de manière intentionnelle. Pour planifier le moment de réintroduire un aliment, il faut tenir compte des contraintes nutritionnelles et budgétaires d'une famille puisque les régimes d'éviction peuvent occasionner des coûts additionnels si les substituts sont onéreux.

c) Les réintroductions doivent être prévues en tenant compte des horaires de garderie, d'école ou de travail au cas où des symptômes surviendraient.

3) CHOIX DE PRODUIT :
a) Certaines protéines sont dénaturables, notamment celles faisant partie du spectre des aliments liquides du SEIPA. Les outils UK Milk Ladder et Egg Ladder sont des ressources très utiles et facilement accessibles concernant les protéines dénaturables. Chaque catégorie d'une échelle correspondrait à une réintroduction.

b) En présence de plus d'un déclencheur, commencer par l'aliment le moins réactif d'après les antécédents du patient. La réintroduction réussie d'un aliment peu allergène peut également refléter une tolérance graduelle.

c) La réintroduction réussie d'un aliment dans l'alimentation permet au patient et à sa famille d'élargir les choix alimentaires, en plus de leur procurer un sentiment d'accomplissement et de renforcement positif. Il est important d'éviter de commencer par un échec de la réintroduction alimentaire.

d) Si possible, un seul produit doit être utilisé pour la réintroduction, par exemple un fromage au lieu de la pizza ou du lait de soya au lieu de croquettes de poulet.

e) Il est aussi important d'utiliser un produit de base de l'alimentation (p. ex., un beurre d'arachide plutôt qu'une protéine d'arachide). Bien que la réaction provoquée sera due à la protéine, il est inutile d'isoler cette protéine pour effectuer une réintroduction. La modification des protéines peut changer la réactivité, comme l'indique l'échelle Dairy Ladder.

f) Rarement, si l'allergène peut déclencher des symptômes par l'allaitement, il est tout à fait admissible d'entamer la réintroduction dans l'alimentation maternelle. Cette situation peut constituer une exception au chapitre de la planification d'une réintroduction beaucoup plus tôt pour éviter d'arrêter l'allaitement et/ou de restreindre l'alimentation maternelle.

4) PROTOCOLE : il existe peu d'articles publiés montrant la façon optimale d'effectuer une provocation ou de réintroduire l'aliment à l'origine d'une allergie non médiée par les IgE. Un protocole adapté au SEIPA recommande une dose cible basée sur le poids de 0,06 à 0,6 g/kg de poids corporel[3]. La dose cible est fractionnée en trois mesures égales à consommer sur une période de 30 à 45 minutes, généralement sans dépasser un total de 3 g de protéines ou 10 g d'aliments en tout (100 mL de liquide). Notons que des doses inférieures sont utilisées dans les tests de provocation menés chez les patients ayant des antécédents de réactions sévères. En outre, ce protocole recommande d'installer un accès intraveineux et de

mesurer la formule sanguine complète initiale avant le test de provocation.

a) Commencer par des concentrations en dessous du seuil (dose la plus faible n'entraînant aucune réaction observée). Cette méthode permet de limiter la gravité des réactions, mais indique également au patient et à sa famille quelles concentrations sont admissibles dans l'alimentation.

b) La dose initiale réelle doit être la plus faible possible, et peut dépendre de la concentration de protéine. Ce rapport sera différent entre le tofu et le lait de soya. Avec le tofu, même un simple contact sur la langue peut suffire à déclencher des symptômes. En général, 2 mg de protéines est un bon point de départ.

c) Les doses peuvent être multipliées par deux ou cinq à chaque intervalle, selon le poids ou le volume, en fonction du produit. Des analogies visuelles peuvent être utilisées, par exemple, la taille d'un grain de riz, d'une amande, d'une noix, etc. Il peut être utile de remettre au patient ou à sa famille un document imprimé concernant les réintroductions alimentaires à domicile **(figure 1)**.

d) Des essais peuvent être effectués pendant quelques jours seulement, avec une seule dose quotidienne. Les antécédents peuvent indiquer un délai d'apparition des symptômes après une heure environ; des symptômes plus légers peuvent apparaître plus tard lorsque les doses sont inférieures.

e) Si un protocole plus rapide est souhaitable, l'intervalle d'administration doit être le double de celui déjà utilisé chez le patient. Autrement dit, si le délai d'apparition d'une réaction était d'une heure après l'ingestion, administrer la dose toutes les deux heures.

f) Les réintroductions à domicile nécessitent une communication directe avec le médecin. Il faut avertir les familles et les patients de communiquer avec le cabinet du médecin en cas de symptômes. Il se peut que les symptômes plus légers passent inaperçus à domicile alors qu'ils seraient identifiables par un médecin. Le niveau réactogène le plus faible observé par le patient pourrait ne pas être aussi manifeste que lors de la ou des réactions antérieures. Une liste précise de symptômes à surveiller peut être fournie au patient ou à sa famille avant la réintroduction.

RÉSUMÉ

Le SEIPA est un syndrome fascinant dans le spectre des allergies alimentaires. Il est généralement caractérisé par des antécédents clairs et une reproductibilité. La réintroduction d'aliments suspects peut servir à confirmer le diagnostic ou la persistance du SEIPA, mais un protocole pragmatique et prudent est recommandé. La décision d'effectuer une réintroduction doit être prise conjointement avec le médecin et le patient/sa famille, et l'utilité de la réintroduction d'un aliment doit être clairement justifiée. Les risques associés à la réintroduction peuvent être mitigés par l'établissement judicieux du moment, du lieu et du rythme de réintroduction.

Références :

1. Sampson, Hugh A., et al. "Food allergy: a practice parameter update—2014." Journal of Allergy and Clinical Immunology 134.5 (2014): 1016-1025.

2. Panel, NIAID-Sponsored Expert. "Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel." Journal of Allergy and Clinical Immunology 126.6 (2010): S1-S58.

3. Leonard, Stephanie A., et al. "Management of Acute FPIES Emergencies at Home and in a Medical Facility." Annals of Allergy, Asthma & Immunology (2021).

4. Bird, J. Andrew, et al. "FPIES Oral Food Challenge: Time for a Change?." Annals of Allergy, Asthma & Immunology (2021).

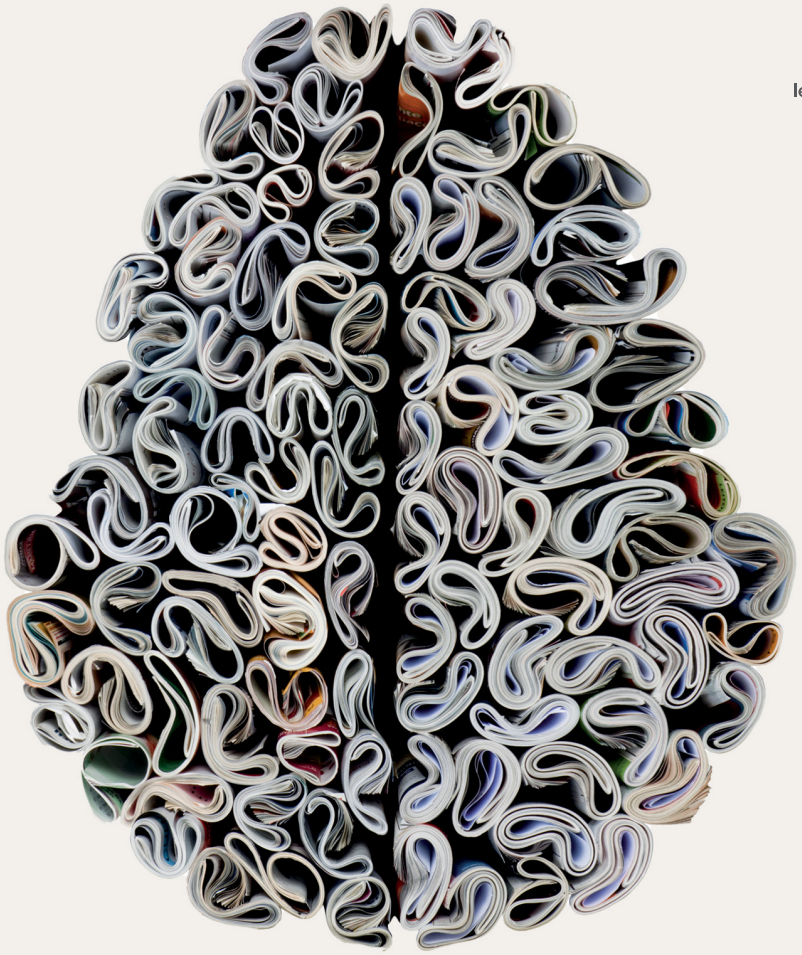
5. Mack, Douglas P., et al. "Virtually-supported home peanut introduction during COVID-19 for at-risk infants." The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice (2020).

6. Monti, Giovanna, et al. "Food protein-induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through breast milk." Journal of allergy and clinical immunology 127.3 (2011): 679.

7. Cherkaoui, Sabrine, et al. "Accidental exposures to peanut in a large cohort of Canadian children with peanut allergy." Clinical and translational allergy 5.1 (2015): 16.

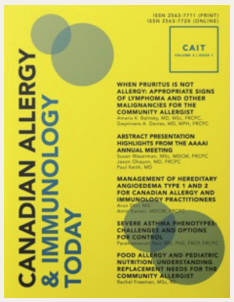
catalytic health

les esprits médicaux se réunissent ici



Les esprits médicaux se réunissent ici.

En tant que plus grand éditeur médical indépendant au Canada, nos revues scientifiques en libre accès et évaluées par les pairs constituent une ressource pratique pour les professionnels de la santé canadiens. Nous publions actuellement des revues spécialisées dans les domaines de l'allergie et de l'immunologie, de la dermatologie, de l'hématologie, de l'ophtalmologie, de la diabétologie et de l'endocrinologie, de la gastroentérologie, des soins primaires, de la santé des femmes, de la rhumatologie et de l'oncologie, de la pneumologie. Notre catalogue ne cesse de s'agrandir avec de nouveaux titres prévus.







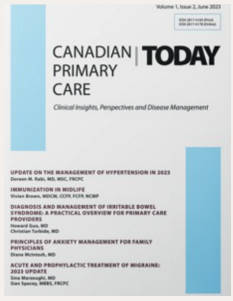




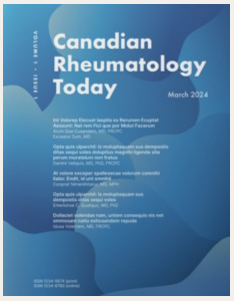


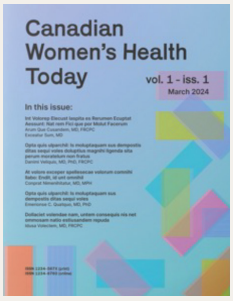












ACTUALITÉ EN ALLERGOLOGIE ET EN IMMUNOLOGIE AU CANADA

CAIT
VOLUME 1 | NUMÉRO 1

POUR VOUS INSCRIRE ET RECEVOIR LES PROCHAINS NUMÉROS DE L'ACTUALITÉ EN ALLERGOLOGIE ET EN IMMUNOLOGIE AU CANADA, VEUILLEZ VISITER LE SITE CANADIANALLERGYANDIMMUNOLOGYTODAY.CA