

A.M.M. EN ALLERGOLOGIE VÉTÉRINAIRE : UNE NOUVELLE ÈRE



**Dr Pascal Prélaud, spécialiste en dermatologie (Dipl. ECVD),
CHV Anicura ADVETIA**

L'allergologie vétérinaire a longtemps été marquée par une approche empirique, renforcée par une connaissance encore limitée des mécanismes allergiques et des allergènes impliqués. Alors qu'en médecine humaine, la standardisation des extraits allergéniques dès les années 1980 a permis d'améliorer considérablement la fiabilité du diagnostic et l'efficacité de l'immunothérapie allergénique (ITA), la discipline vétérinaire est restée dépendante d'extraits bruts aux compositions variables et peu maîtrisées

Entre extrapolations issues de la médecine humaine, conflits d'intérêts et attentes parfois irréalistes, ces pratiques ont durablement freiné le développement scientifique de l'allergologie vétérinaire. Heureusement, une évolution est en cours, comme en témoigne l'obtention progressive d'autorisations de mise sur le marché pour les tests allergologiques et les extraits thérapeutiques.

NÉCESSITÉ D'UNE STANDARDISATION

Une étude récente est venue jeter un coup de projecteur on ne peut plus salvateur sur les défauts de contrôle de qualité des extraits allergéniques¹. Dans cette étude comparant plusieurs lots d'extraits de *Dermatophagoides farinae* de 3 laboratoires différents, les compositions sont très variables d'une marque à une autre et parfois, pour un même producteur, d'un lot à l'autre. Les auteurs ont aussi mis en évidence de fortes variations de la concentration en deux fractions Der f 1 et Der f 2 entre les différents lots.

Encadré : nomenclature des fractions allergéniques

La nomenclature IUIS (*International Union of Immunological Societies*) est le système international officiel de dénomination des allergènes moléculaires. Selon cette nomenclature, chaque allergène est nommé à partir :

- 1.3 premières lettres du genre,
2. 1ère lettre de l'espèce,
- 3.1 numéro correspondant à l'ordre de découverte.

Par exemple :

Source allergénique	Allergène IUIS
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	Der p 1
<i>Dermatophagoides farinae</i>	Der f 2
<i>Betula verrucosa</i>	Bet v 1
<i>Phleum pratense</i>	Phl p 5
<i>Ambrosia artemisiifolia</i>	Amb a 1
<i>Ctenocephalides felis</i>	Cte f 1

Remarque : le fait de faire partie de cette nomenclature ne préjuge pas de l'importance clinique d'un allergène, tout comme son numéro d'ordre

Les conséquences de tels aléas de production sur la fiabilité des tests allergologiques est évidente, tout comme celle sur une ITA.

Le chantier est donc immense et ce d'autant plus que la définition même des allergènes majeurs pour le principal allergène (*Dermatophagoides farinae*) est encore largement discutée². Mieux, de nouvelles fractions allergéniques peu étudiées sont probablement aussi importantes³. Enfin, il reste tous les autres allergènes : acariens (*D. pteronyssinus*, *Tyrophagus sp.*, *Acarus sp.*, *Lepidoglyphus sp.*, *Blomia tropicalis*), pollens (graminées, arbres, herbacées)...

Les données sur les allergènes majeurs pour le chien sont très parcellaires aujourd’hui et ne font l’objet d’aucun consensus (**tableau 1**).

Tableau 1 : exemple d’allergènes majeurs reconnus chez l’Homme et suspectés chez le Chien⁴

Sources	Allergène majeur chez l’Homme	Allergène majeur chez le Chien	Allergène mineur chez le Chien	Remarques
<i>Acarus siro</i>	Aca s 13	?	?	
<i>Blomia tropicalis</i>	Blo t 5	?	?	
	Blo t 2	?	?	
<i>Dermatophagoides farinae</i>	Der f 1	-	-	
	Der f 2	Der f 2	Der f 2	Variable selon publications
		Der f 15	-	Réactions croisées avec <i>Toxocara</i>
		Der f 18	-	Réactions croisées avec <i>Toxocara</i>
		Zen 1	-	Réactions croisées avec <i>Toxocara</i>
			Der f 3	1 seule publication
			Der f 20	1 seule publication
			Der f 11	1 seule publication
			Der f 28	1 seule publication
			Der f 32	1 seule publication
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	Der p 1	-	-	
	Der p 2	-	-	
	Der p 23	-	-	
<i>Glycyphagus domesticus</i>	Gly d 2	?	?	
<i>Lepidoglyphus destructor</i>	Lep d 2	?	?	Acarien ayant le moins de réactions croisées avec les autres acariens chez le chien
<i>Tyrophagus putrescentiae</i>	Tyr p 2	-	Tyr p 4, Tyr p 8, Tyr p 11	
	(Tyr p 10)	-	-	
<i>Cryptomeria japonica (pollen)</i>	Cry j 1	Cry j 1	-	
	-	Cry j 2	-	
<i>Ambrosia artemisiifolia</i>	Amb a 1	Amb a 1	-	
<i>Phleum pratense</i>	Phi p 1	?	?	
	Phi p 5	?	?	
Bouleau	Bet v 1	?	?	

Il est donc temps qu’un minimum de standardisation soit mis en place, en attendant le recours aux techniques de biologie moléculaire (standardisation sur la concentration en allergènes majeurs)⁵. C’est ce qu’apportent les contraintes liées à une AMM.

CE QU’APPORTE L’AMM

L’AMM apporte avant tout un contrôle de qualité sur la matière première et les adjuvants (**tableau 2**).

Tableau 2 : Intérêts et inconvénients des adjuvants présents dans les extraits d’ITA disponibles en Europe⁶⁻⁹ :

Hydroxyde d’alumine Al(OH) ₃	Favorise une réponse Th2 initiale (risque de réaction syndromique et stimulation de la production d’IgE)
	Permet une libération lente de l’allergène
	Peut induire inflammation locale aiguë ou chronique
	Biodégradabilité faible → accumulation possible après injections répétées
	Induction Th1/Treg (ne stimule pas la production d’IgE)
Phosphate de calcium Ca ₃ (PO ₄) ₂	Biodégradable → pas d’accumulation
	Activité adjuvante plus faible mais meilleure biocompatibilité
	Permet également une libération lente de l’allergène

Les fournisseurs d’extraits de pollens ou d’acarien sont autorisés, qualifiés et audités par l’ANSES. Sont contrôlés dans leurs produits :

- ⊗ L’absence d’agents infectieux à risque pour le chien, le chat et le cheval
- ✔ La reproductibilité de lot à lot
- ✔ La stabilité des extraits à plus d’un an
- ✔ L’innocuité des adjuvants

Lors de la production des extraits à usage diagnostique ou thérapeutique, la teneur en **protéines** est contrôlée, de même que celle en **fractions allergéniques d’intérêt**. Puis l’innocuité des produits finaux est testée.

AMM DIAGNOSTIQUES

Sur le plan diagnostique, des AMM ont été développées pour des extraits à usage *in vivo* (intradermoréactions) et *in vitro* (mesures d'IgE plasmatiques pour chien, cheval et chat)

AMM THÉRAPEUTIQUES

Côté immunothérapie allergénique, les AMM ne concernent pas seulement les extraits prescrits mais aussi les protocoles. Ainsi les protocoles à dose croissante simplifiés et les protocoles dits monodoses ont une AMM.

→ Ces AMM thérapeutiques imposent :

- ✓ Des mélanges d'au maximum 5 allergènes
- ✗ L'absence de mélanges comportant des moisissures ou des corps d'arthropode.

Seuls les extraits adjuvés au phosphate de calcium ont obtenu une AMM. Les extraits contenant de l'hydroxyde d'alumine n'en ont pas en France (ce qui peut se comprendre, **cf tableau 2**), ni ceux par voie orale ou intralymphatique.

CE QUI VA CHANGER AU QUOTIDIEN

A l'image de l'allergologie humaine, le renforcement des procédures s'accompagne d'une **réduction du nombre d'allergènes** disponibles et notamment la disparition de ceux qui participaient au folklore anthropomorphique (ex : squames de chien ou de chat). Ceux qui pouvaient détruire par leur contenu protéasique le contenu d'un autre extrait thérapeutique ne seront plus associés à ces extraits¹⁰. Le changement le plus troublant dans la pratique est **l'abandon des mélanges** (pollens de Graminées, arbres, herbacées, moisissures...) Ainsi, au lieu d'un mélange de Graminées, on choisira une Graminée comme *Dactylis* ou *Phleum*. Autre particularité de ces AMM, les noms des allergènes sont en latin ! Ça fleure bon la flore de Gaston Bonnier. Pour les béotiens du latinisme botanique, les versions des principales plantes sont résumées dans le **tableau 3**.

Donc, en pratique, un chien présentant une polysensibilisation aux acariens domestiques et aux pollens de Graminées pourrait être traité avec un extrait contenant *D. farinae* (allergène qui a le plus de fractions communes avec les autres acariens) et *Phleum pratense* ou bien un mélange *D. farinae*, *Tyrophagus*, *Acarus*, *Phleum* et *Dactylis* par exemple.

L'AVENIR DE L'ALLERGOLOGIE VÉTÉRINAIRE

L'allergologie vétérinaire avait besoin de se doter d'exigences qualitatives solides. Pendant longtemps, la variabilité et les défauts de production des extraits allergéniques ont constitué un frein majeur à son développement : les tests diagnostiques n'utilisaient pas toujours les mêmes extraits que ceux employés en immunothérapie, et des différences entre lots pouvaient entraîner des réactions cliniques inconsistantes. Dans ces conditions, la réalisation d'études fiables restait difficile.

Nous assistons aujourd'hui aux prémices d'un renouveau, avec l'espoir que les années à venir permettront d'identifier de manière consensuelle les allergènes majeurs et de mettre en place un véritable système de standardisation de la puissance allergénique des extraits. À ce jour, seul le laboratoire CEVA a engagé cette démarche en proposant des tests *in vitro*, des solutions pour intradermoréaction et des allergènes thérapeutiques adjuvés au phosphate de calcium*. Il est désormais essentiel que l'ensemble des acteurs du secteur s'inscrive dans cette dynamique.

* RCP des spécialités BIOGENIX ® Cure Initiation, BIOGENIX ® Cure Maintenance, BIOGENIX ® Cure Monodose

Références : 1. Welters M, Mas-Fontao A, Auxilia ST, et al. Composition Heterogeneity and Low-Molecular-Weight Allergen Content of Dermatophagoides farinae House Dust Mite Allergen Extracts Used in Veterinary Medicine. *Vet Sci* 2025; 12: 20250827. DOI: 10.3390/vetsci12090824. 2. Saridomichelakis M and Prélard P. Controversies in veterinary dermatology: Canine atopic dermatitis-pathogenesis, diagnosis, and management. In: 34th European Veterinary Dermatology Congress Gothenburgh, 2023, p.124. 3. Khantavee N, Reamtong O, Sookrun N, et al. Allergen components of Dermatophagoides farinae recognised by serum immunoglobulin (Ig)E in Thai dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2021; 32: 338-e394. 20210517. DOI: 10.1111/vde.12967. 4. Mueller RS, Janda J, Jensen-Jarolim E, Rhymer C, Marti E. Allergens in veterinary medicine. *Allergy*. 2016 Jan;71(1):27-35. 5. Drouet L. Allergen-specific immunotherapy in dogs: The necessity for harmonisation of EU, Legislation Regulatory Rapporteur 2018-05 6. Lin YJ, Zimmermann J and Schulke S. Novel adjuvants in allergen-specific immunotherapy: where do we stand? *Front Immunol* 2024; 15: 1348305. 20240223. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1348305. 7. Zubeldia JM, Ferrer M, Davila I, et al. Adjuvants in Allergen-Specific Immunotherapy: Modulating and Enhancing the Immune Response. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2019; 29: 103-111. 20181112. DOI: 10.18176/jiaci.0349. 8. Sokolowska M, Boonpiyathad T, Escribese MM, et al. Allergen-specific immunotherapy: Power of adjuvants and novel predictive biomarkers. *Allergy* 2019; 74: 2061-2063. DOI: 10.1111/all.13973. 9. Moni SS, Abdelwahab SI, Jabeen A, et al. Advancements in Vaccine Adjuvants: The Journey from Alum to Nano Formulations. *Vaccines (Basel)* 2023; 11: 20231109. DOI: 10.3390/vaccines11111704. 10. DeBoer DJ. Protease content of veterinary allergen extracts. In: WCVD8 Bordeaux, 2016.

Tableau 3 : noms français et latins des principaux pollens bénéficiant d'une AMM

Nom français	Nom latin
Ivraie	<i>Lolium perenne</i>
Fléole	<i>Phleum pratense</i>
Pâturin	<i>Poa pratensis</i>
Fétuque	<i>Festuca pratensis</i>
Dactyle	<i>Dactylis glomerata</i>
Blé	<i>Triticum aestivum</i>
Mais	<i>Zea mays</i>
Avoine	<i>Avena sativa</i>
Seigle	<i>Secale cereale</i>
Armoise	<i>Artemisia vulgaris</i>
Oseille	<i>Rumex crispus</i>
Plantain	<i>Plantago lanceolata</i>
Ortie	<i>Urtica dioica</i>
Chénopode	<i>Chenopodium album</i>
Ambrosie	<i>Ambrosia artemisiifolia</i>
Colza	<i>Brassica spp.</i>
Saule	<i>Salix nigra</i>
Bouleau	<i>Betula pendula</i>
Noisetier	<i>Corylus avellana</i>
Olivier	<i>Olea europaea</i>
Platane	<i>Platanus occidentalis</i>
Chêne	<i>Quercus rubra</i>
Cyprès	<i>Cupressus arizonica</i>
Frêne	<i>Fraxinus americana</i>
Hêtre	<i>Fagus grandifolia</i>
Peuplier	<i>Populus nigra</i>
Aulne	<i>Alnus serrulata</i>