



L'avenir de la désensibilisation (immunothérapie spécifique)

Alain Didier

***- Pôle des Voies Respiratoires - Hôpital Larrey –
CHU de Toulouse***

***Xème Journée Toulousaine
de Pneumologie-Allergologie
Pédiatrique 2/10/09***

Immunothérapie spécifique

HISTORIQUE

1911 NOON et FREEMAN

1918 COOKE (techniques et hypothèses)

1980 - Standardisation des allergènes

- **Activité allergénique constante pour un extrait allergénique donné.**

1984/1990 – Début des études DBPC dans la désensibilisation

- **1984 : Les premières démonstrations pour l'ITS SC - Ortolani JACI**
- **1990 : Les premières études ITS SL - Tari Allergol Immunopathol**

**1990-98 Règles de bonne pratique
Rev fr Allergol 1990,30, 41-3**

WHO Position paper. Allergy 1998,53

1999-2006 validation de la désensibilisation sublinguale

Rationnel de l'utilisation l'immunothérapie spécifique dans le traitement des maladies allergiques

- Efficacité sur les symptômes et la
consommation médicamenteuse**
- Modification de l'histoire naturelle
de la rhinite par l'immunothérapie**
- Rapport bénéfice/risque (effets
secondaires)**

Immunothérapie: voie d'immunisation existantes

- **Peau** → injections sous-cutanée

- **Muqueuse orale**

→ comprimés voie orale : efficacité ???

→ Gouttes voie sublinguale

→ Comprimés voie sublinguale :

→ forme lyo à dissolution flash

→ forme comprimés à dissolution progressive

- **Muqueuse nasale**

→ Spray nasal

Immunothérapie spécifique: vers la voie sublinguale

Voie sous cutanée (SC)

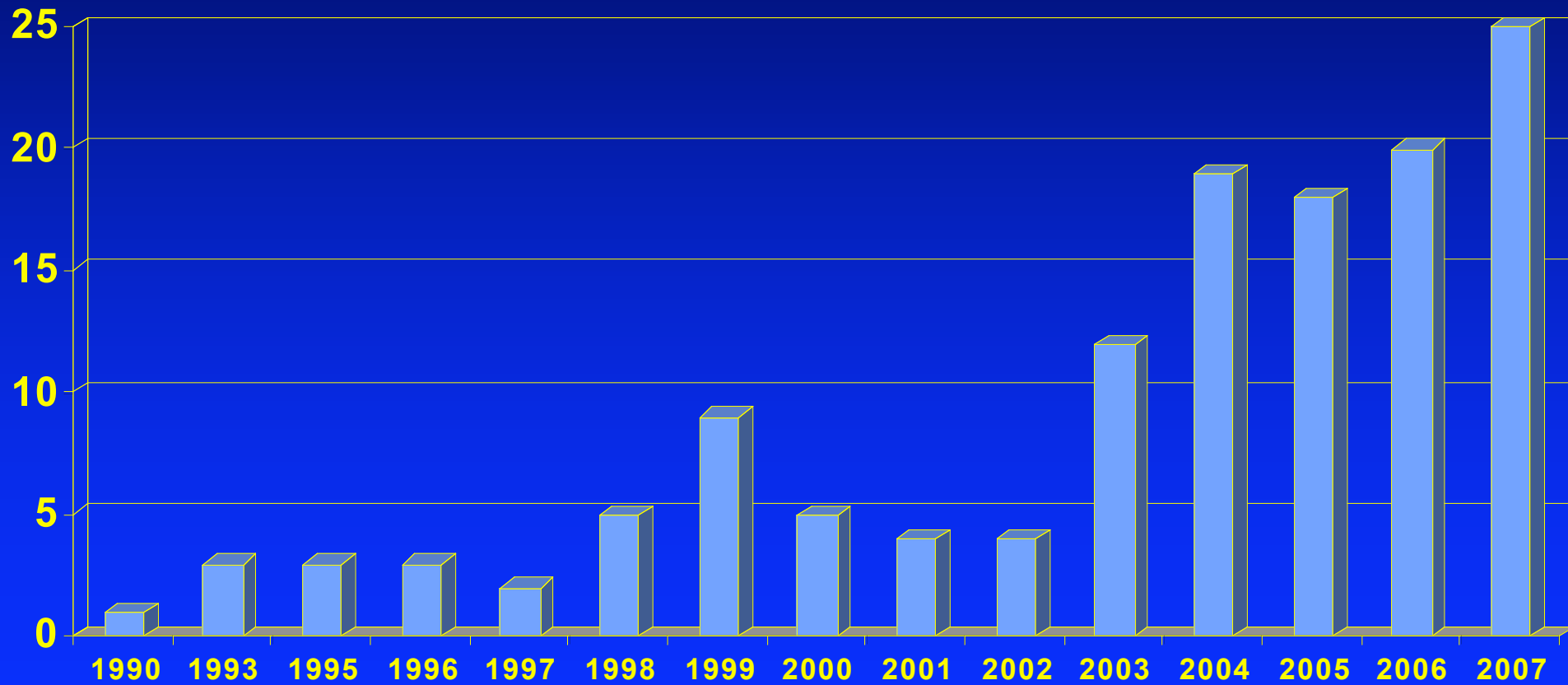
- **Référence historique**
- **Efficacité reconnue**
- **Injections multiples**
- **Choc anaphylactique**

Voie sublinguale (VSL)

- Efficacité clinique confirmée
- Meilleure tolérance (> 500 millions doses humaines)
- Amélioration rapport bénéfice/ risque



IT sublinguale - Publications Medline



Qualité méthodologique

Meta-analyse de l'efficacité de l'ITS sous cutanée dans l'asthme:
75 essais, 3506 asthmatiques

Abramson M, Cochrane database syst rev 2003 : 4 : CD001186

| Score Méthodologique | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Non évalu able |
|----------------------|----|----|----|----|---|----------------|
| Nombre d'études | 11 | 19 | 27 | 13 | 4 | 1 |

Meta-analyse de l'efficacité de l'ITSL dans l'asthme: 25 essais, 1706 asthmatiques

Allergy 2006;61:1162-1172

| Score méthodologique | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----------------------|---|---|---|---|----|
| Nombre d'études | 0 | 2 | 7 | 4 | 12 |

Immunothérapie par voie sublinguale

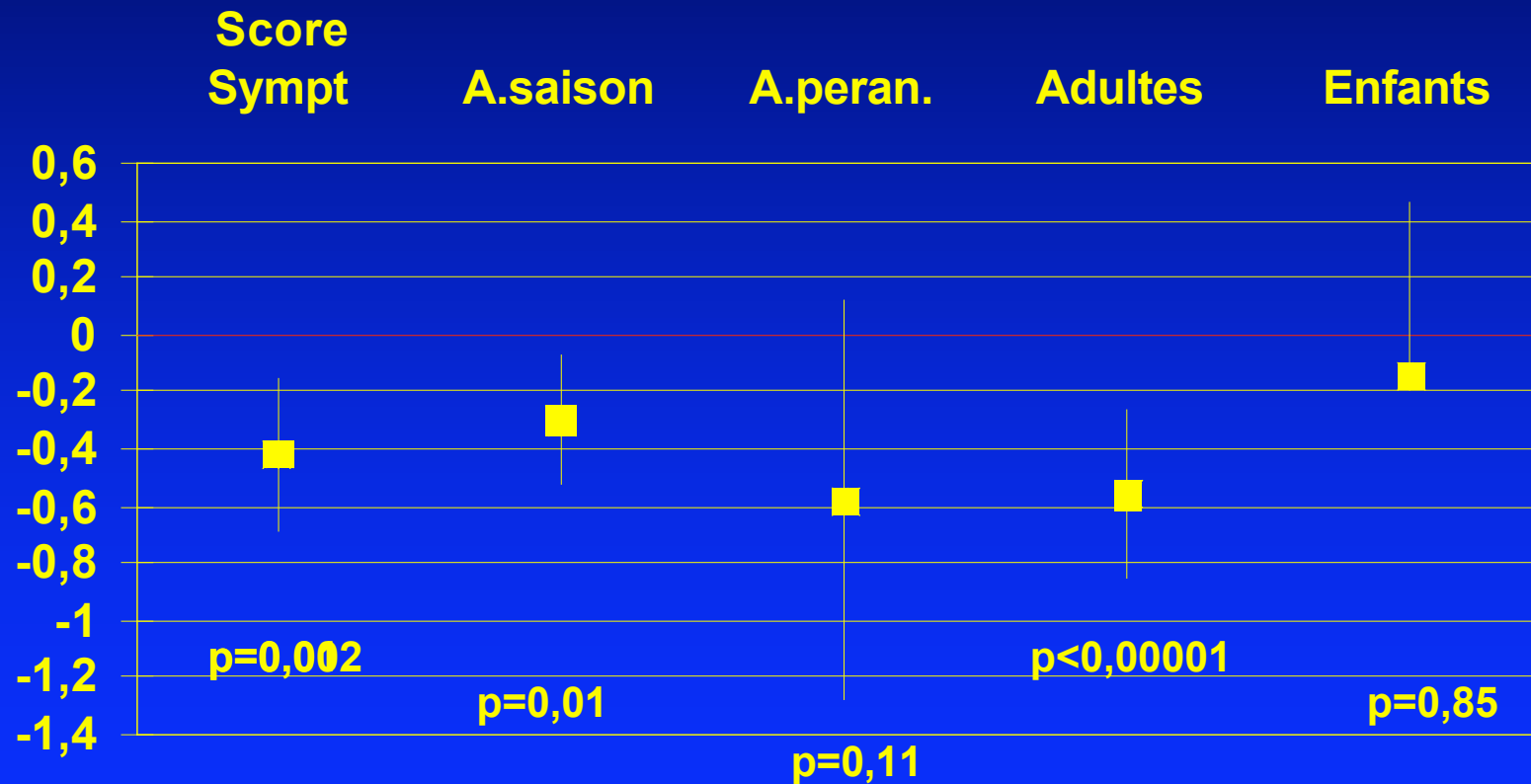
Niveau de preuve

Cochrane Review 2003 (Wilson DR et coll.)

- **Analyse de 33 études publiées: ITSublinguale et rhinite allergique**
- **22 études retenues (double aveugle versus placebo)**
- **Acariens = 6**
- **Graminées = 5**
- **Pariétaire = 5**
- **Olivier = 2**
- **Ambroisie, chat, bétulacées, cyprès =1**
- **979 patients (484 traités/475 placebo)**

Immunothérapie par voie sublinguale

Efficacité



Efficacité de l'IT sublinguale dans la population pédiatrique

- Etudes en double aveugle contre placebo 1966-2006 (age <18ans)
- 70 articles identifiés
- 10 retenus (484 patients)
- Réduction significative du score de symptômes: SMD -0,56 (1,01-0,10; p=0,2)
- Réduction significative du score médicamenteux: SMD - 0,76 (1,46-0,06; p=0,03)
- Efficacité liée à la durée (>18mois) et aux allergènes polliniques

*Penagos M et coll. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97:141-8
Méta-analyse en pédiatrie (3-18 ans)*

Review article

Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method

Background: Sublingual immunotherapy (SLIT) is effective and safe in the treatment of allergic rhinitis. However, there is no meta-analysis in asthma

Z. Calamita¹, H. Saconato²,
A. B. Pelá³, A. N. Atallah⁴

Conclusions: This meta-analysis found that SLIT is beneficial for asthma treatment albeit the magnitude of the effect is not very large. Moreover, it is a safe alternative to the subcutaneous route. More RCT with standardization of symptom scores and medications are needed in order to contribute further to this subject.



CHEST

Townley RG

Editorials

CHEST | Volume 133 | Number 3 | March 2008

**Is Sublingual Immunotherapy
“Ready for Prime Time”?**

especially for patients with asthma who are at greater risk for systemic and more severe reactions to immunotherapy.



CHEST

March 2008

Original Research

ASTHMA

**Metaanalysis of the Efficacy of
Sublingual Immunotherapy in the
Treatment of Allergic Asthma in
Pediatric Patients, 3 to 18 Years of Age***

*Martín Penagos, MD, MSc; Giovanni Passalacqua, MD; Enrico Compalati, MD;
Carlos E. Baena-Caguaní, MD; Socorro Orozco, MD; Alvaro Pedrosa, MD; and
Giorgio Walter Canonica, MD*

**Métaanalyse
Efficacité
ITSL dans l'asthme**

**Penagos M et coll.
Chest 2008;133:599-
609**

**9 études
441 patients
(232 traités,
209 placebo)**

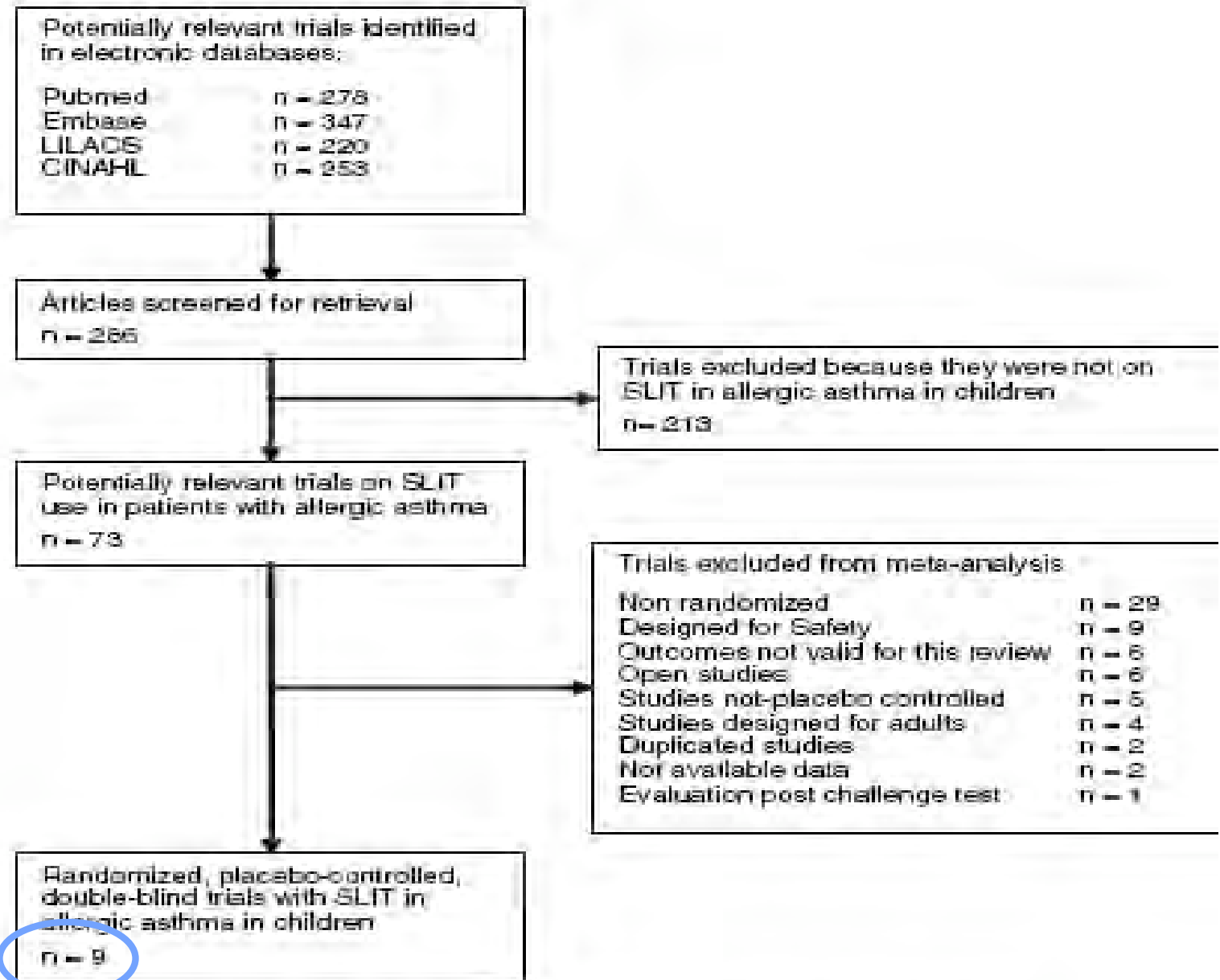
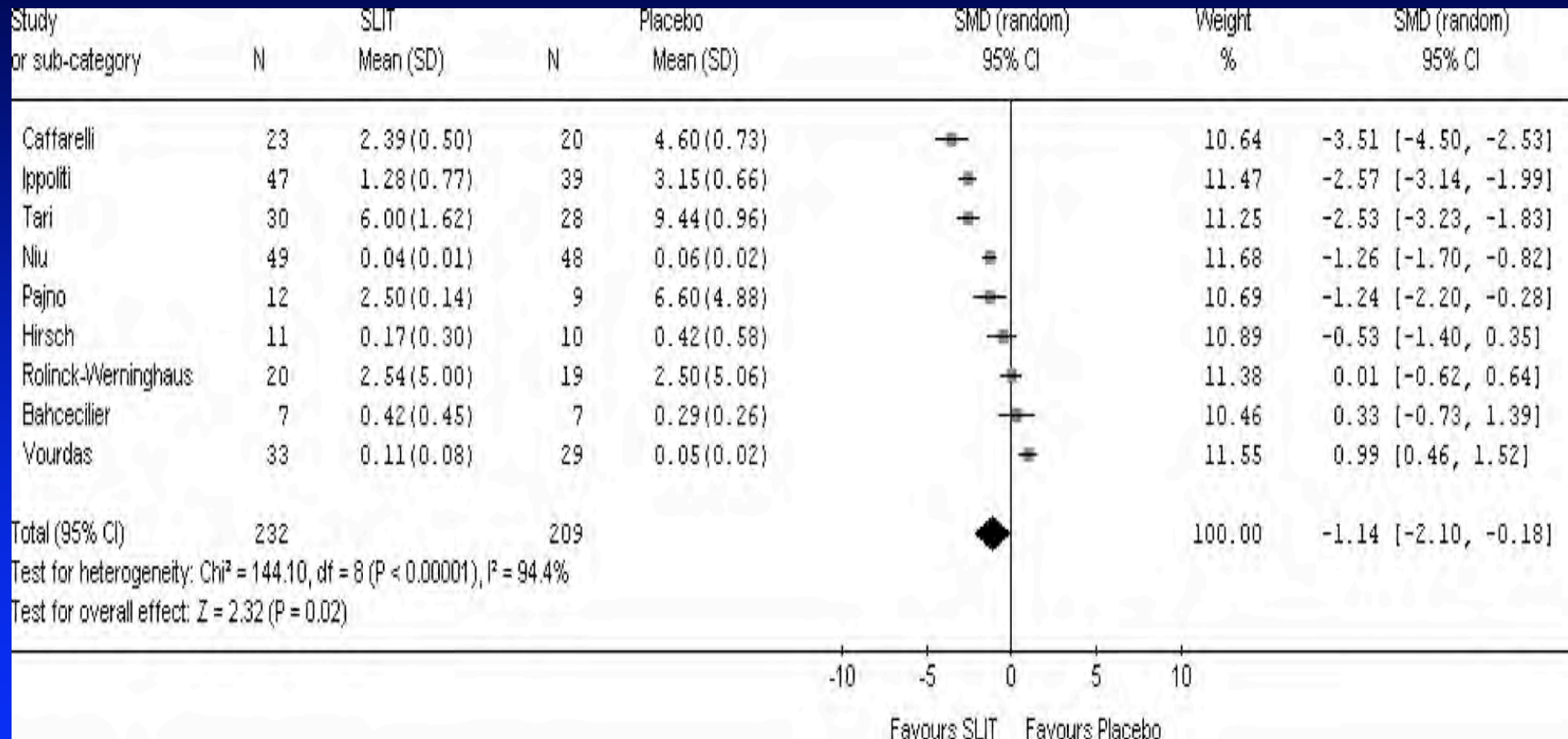


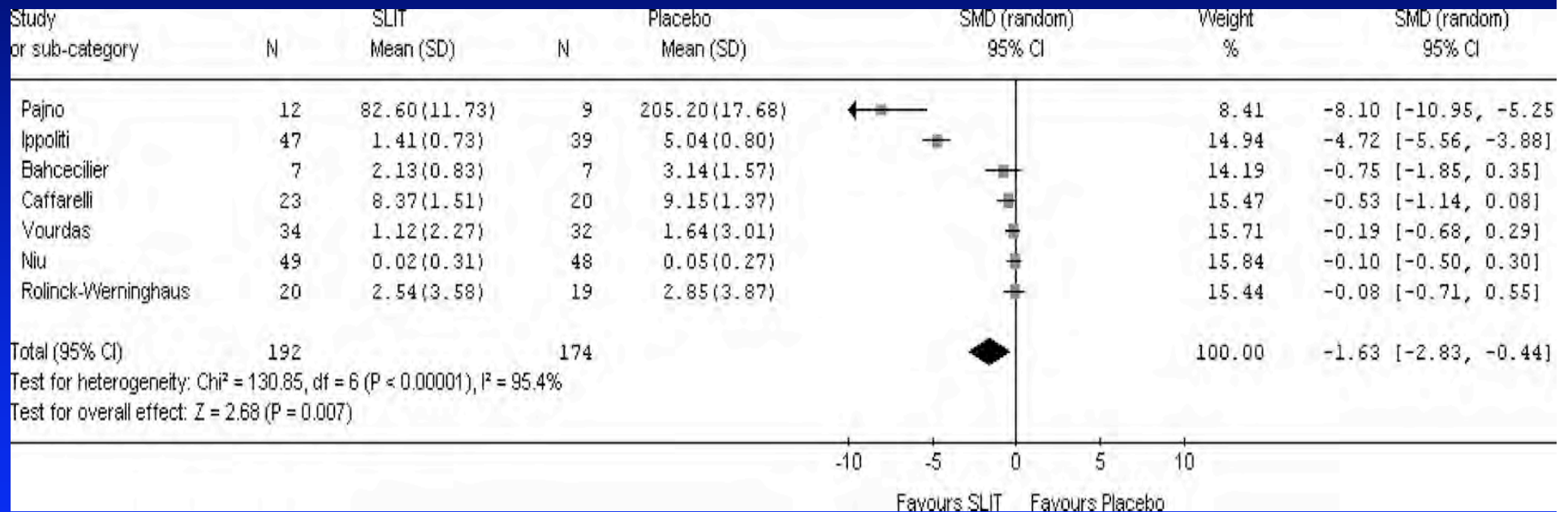
FIGURE 1. Handling of trials identified through a search of studies.

Outcome: asthma score



Penagos, M. et al. Chest 2008;133:599-609

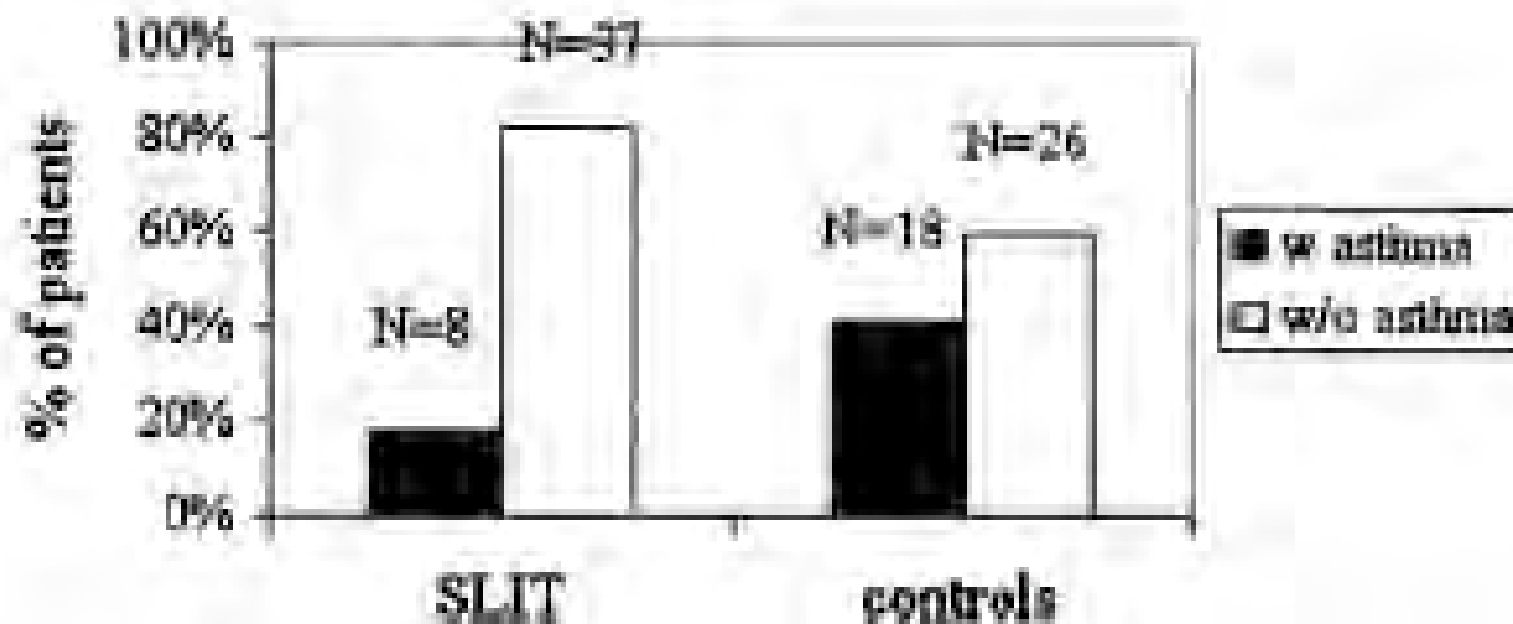
Outcome medication score



Penagos, M. et al. Chest 2008;133:599-609

Modification de l'histoire naturelle de la rhinite par l'immunothérapie sublinguale

Age and centre adjusted odds-ratio = 3,8 (1,5-10,0)



Résultats à trois ans

113 enfants

RA sans asthme à l'inclusion

Novembre E et coll. JACI 2004;114:851-7

Modification de l'histoire naturelle de l'allergie

- **511 patients: rhinite allergique ± asthme intermittent, suivi 3 ans, étude ouverte**
 - 319 patients IT sublinguale + trt médicamenteux
 - 192 patients: trt médicamenteux seul
- **Apparition de nouvelles sensibilisations cutanées à 3 ans**
 - Groupe traitement seul : 38%
 - Groupe ITSL + traitement : 5,9% (p=0,01)

Le comprimé



- Simplification de la prescription, de l'administration, des conditions de conservation
- Régularité de la dose administrée
- Simplification du schéma thérapeutique

Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis

Ronald Dahl, MD,^a Alexander Kapp, MD,^b Giselda Colombo, MD,^c Jan G. R. de Monchy, MD,^d Sabina Rak, MD,^e Waltraud Emminger, MD,^f Montserrat Fernández Rivas, MD,^g Mette Ribel, MSc,^h and Stephen R. Durham, MDⁱ Aarhus and Hørsholm, Denmark, Hannover, Germany, Milan, Italy, Groningen, The Netherlands, Gothenburg, Sweden, Vienna, Austria, Madrid, Spain, and London, United Kingdom

JACI 2006; 118:434-40

Original article

Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis

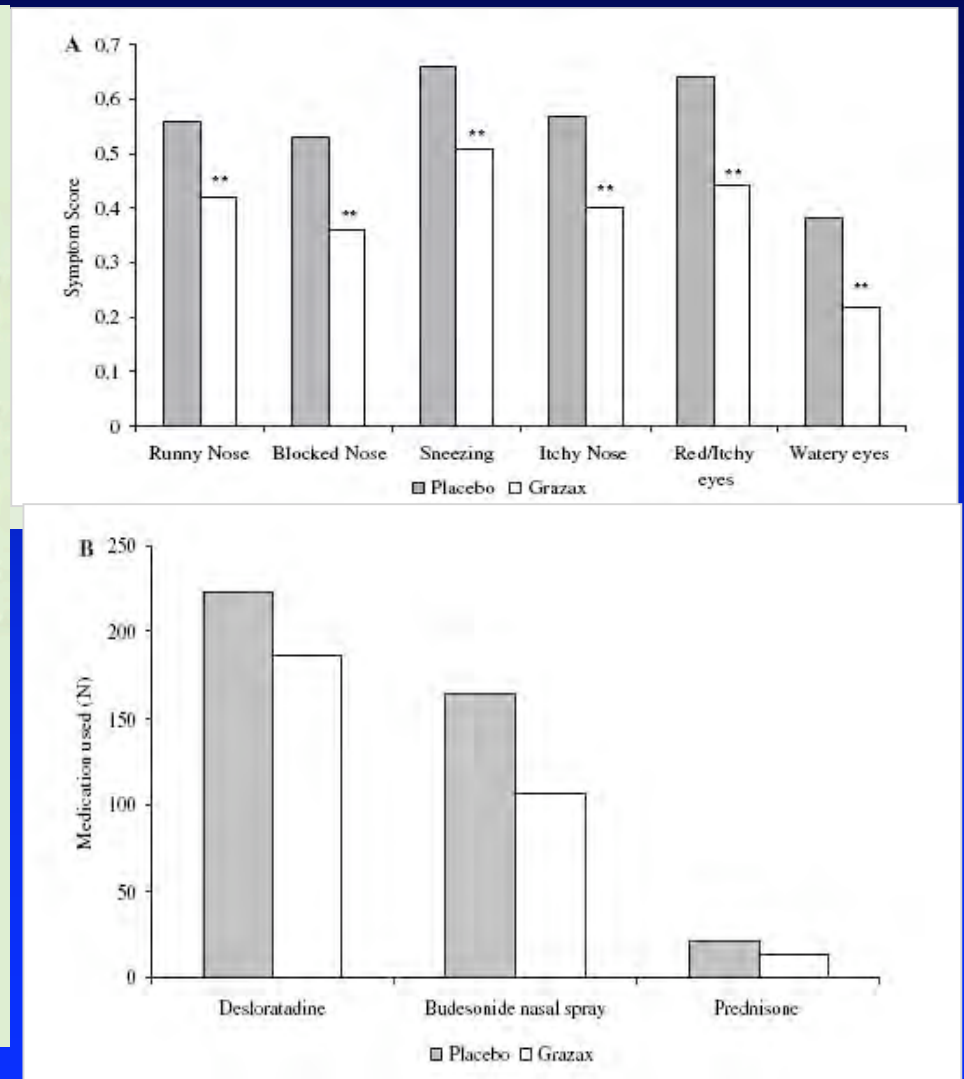
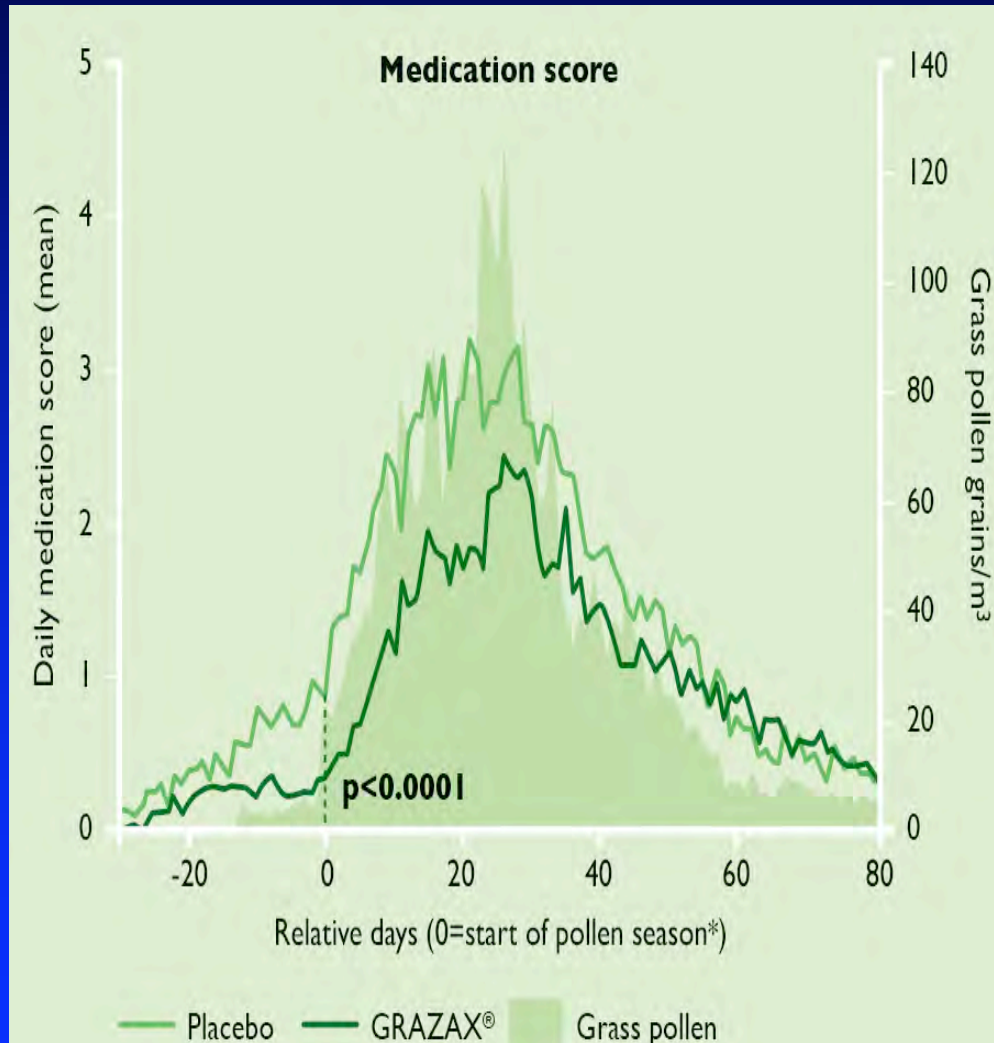
Alain Didier, MD,^a Hans-Jürgen Malling, MD,^b Margitta Worm, MD,^c Friedrich Horak, MD,^d Siegfried Jäger, PhD,^e Armelle Montagut, PhD,^f Claude André, MD,^g Olivier de Beaumont, MD,^g and Michel Melac, MD^g Toulouse, Meylan, and Antony, France, Copenhagen, Denmark, Berlin, Germany, and Vienna, Austria

JACI 2007, 120: 1338-45



Efficacité de l'ITS sublinguale comprimé (Phléole, GRAZAX)

efficacité de 30 à 40 % en moyenne sur tous les signes de la rhinite



Placebo n= 318, GRAZAX n= 316

D'après Dahl R et coll. JACI 2006;118:434-40

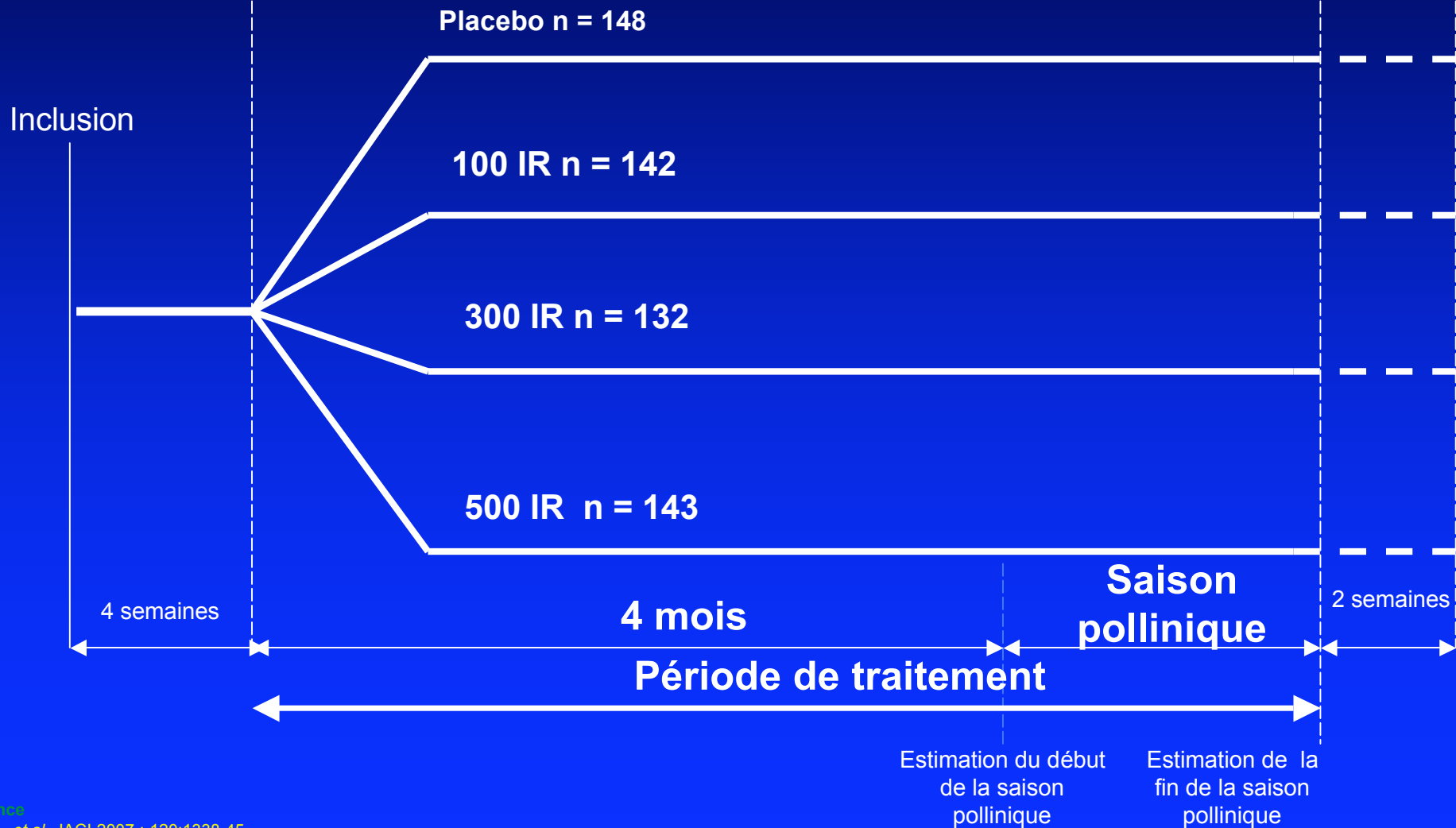
Efficacité de l'ITS sublinguale comprimé (5 graminées, ORALAIR)

Méthodologie de l'étude (N = 569)

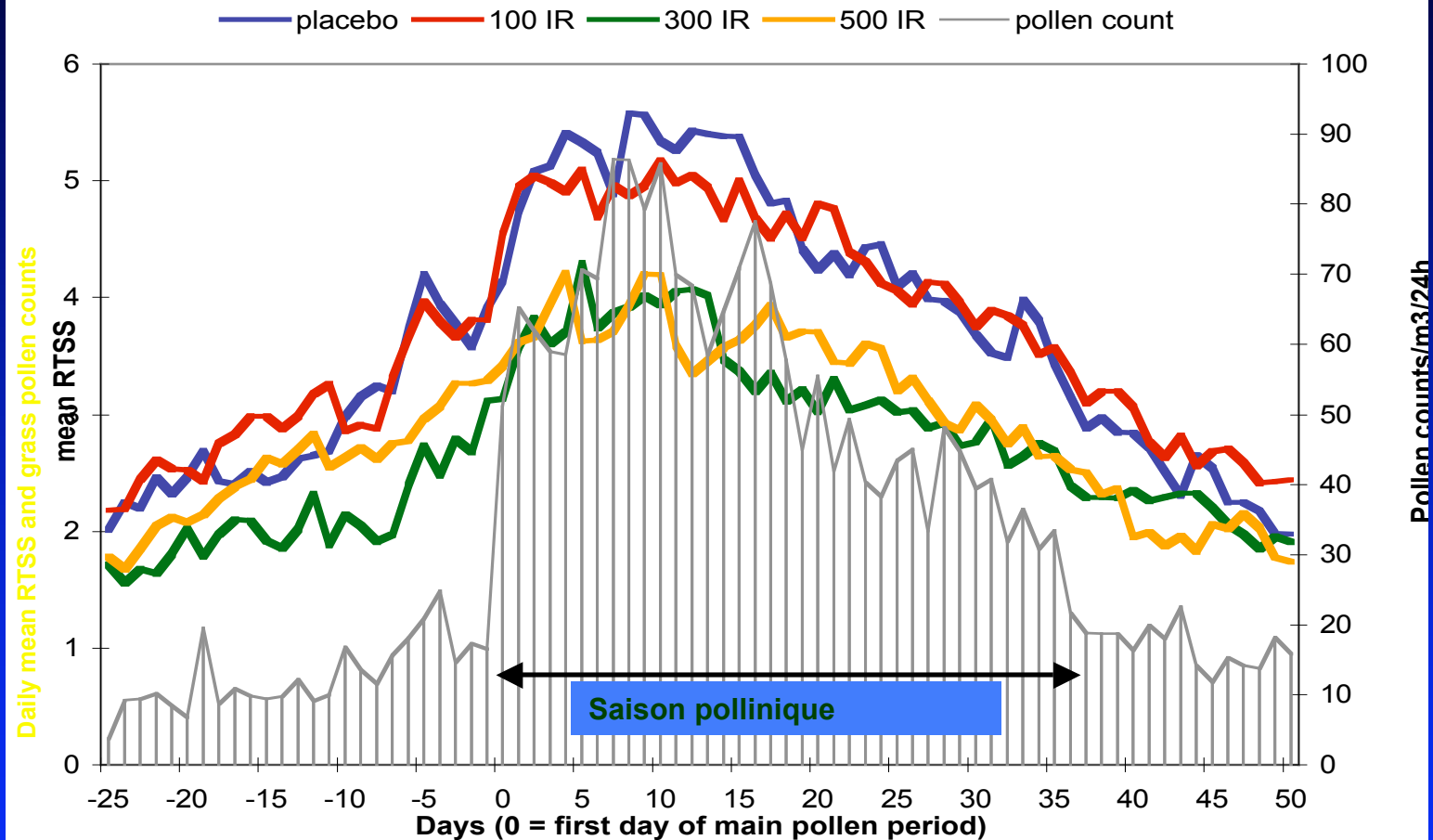
Randomisation

Fin de la saison pollinique

Fin de l'étude



Critère primaire d'efficacité: score RTSS



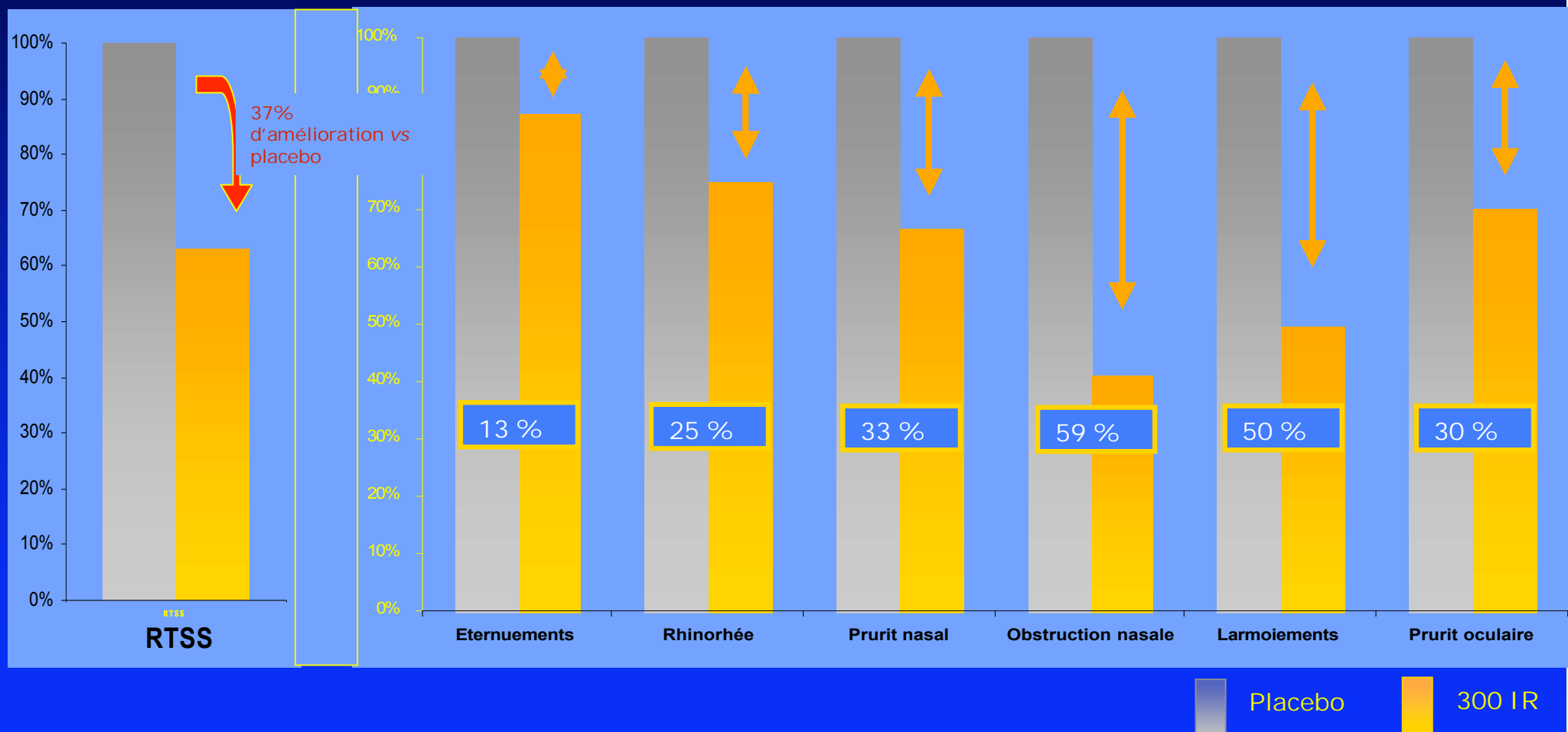
Daily mean symptom scores are plotted as one curve by treatment group with the corresponding scale on the left vertical axis.
Daily mean grass pollen counts are plotted as vertical lines and the corresponding scale is on the right vertical axis.

⇒ Efficacité significative des doses 300 IR et 500 IR dès le 1^{er} jour et durant toute la saison pollinique y compris au moment du pic

Reference

Didier A. et al. JACI 2007 ; 120:1338-45

Scores individuels sur chacun des symptômes (ITT) pour le groupe 300 IR



➤ Efficacité significative sur tous les symptômes nasaux et oculaires

Reference

D'après Didier A et al. JACI 2007 ; 120:1338-45

Immunotherapy

Immunotherapy articles

Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years

Ronald Dahl, MD,^a Alexander Kapp, MD,^b Giselda Colombo, MD,^c Jan G. R. de Monchy, MD,^d Sabina Rak, MD,^e Waltraud Emminger, MD,^f Bente Riis, PhD,^g Pernille M. Grønager, MSc,^g and Stephen R. Durham, MD^h

Aarhus and Hørsholm, Denmark, Hannover, Germany, Milan, Italy, Groningen, The Netherlands, Göteborg, Sweden, Vienna, Austria, and London, United Kingdom

JACI 2008;121:512-8

306 patients

Placebo = 137

Grazax = 169

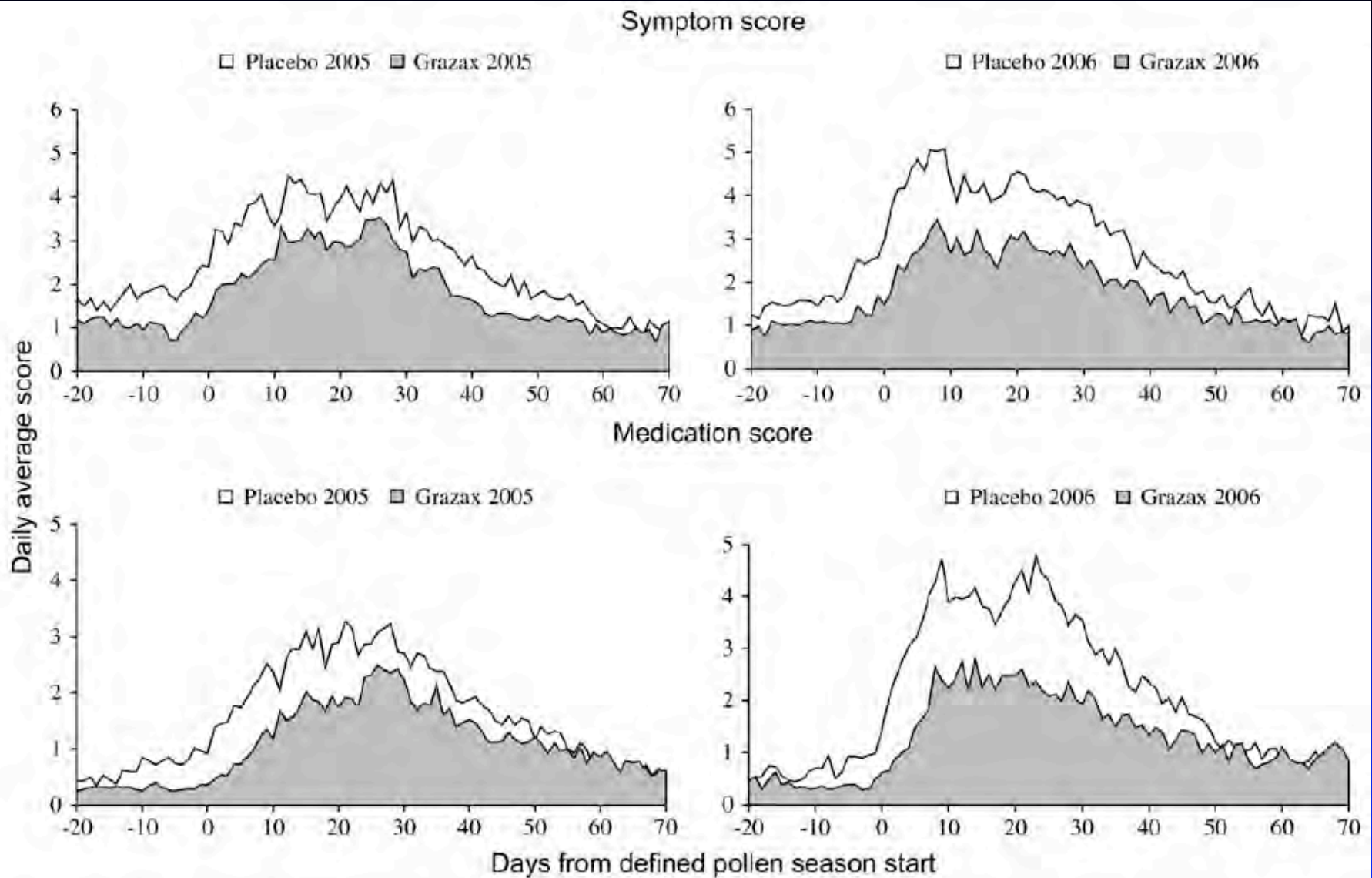
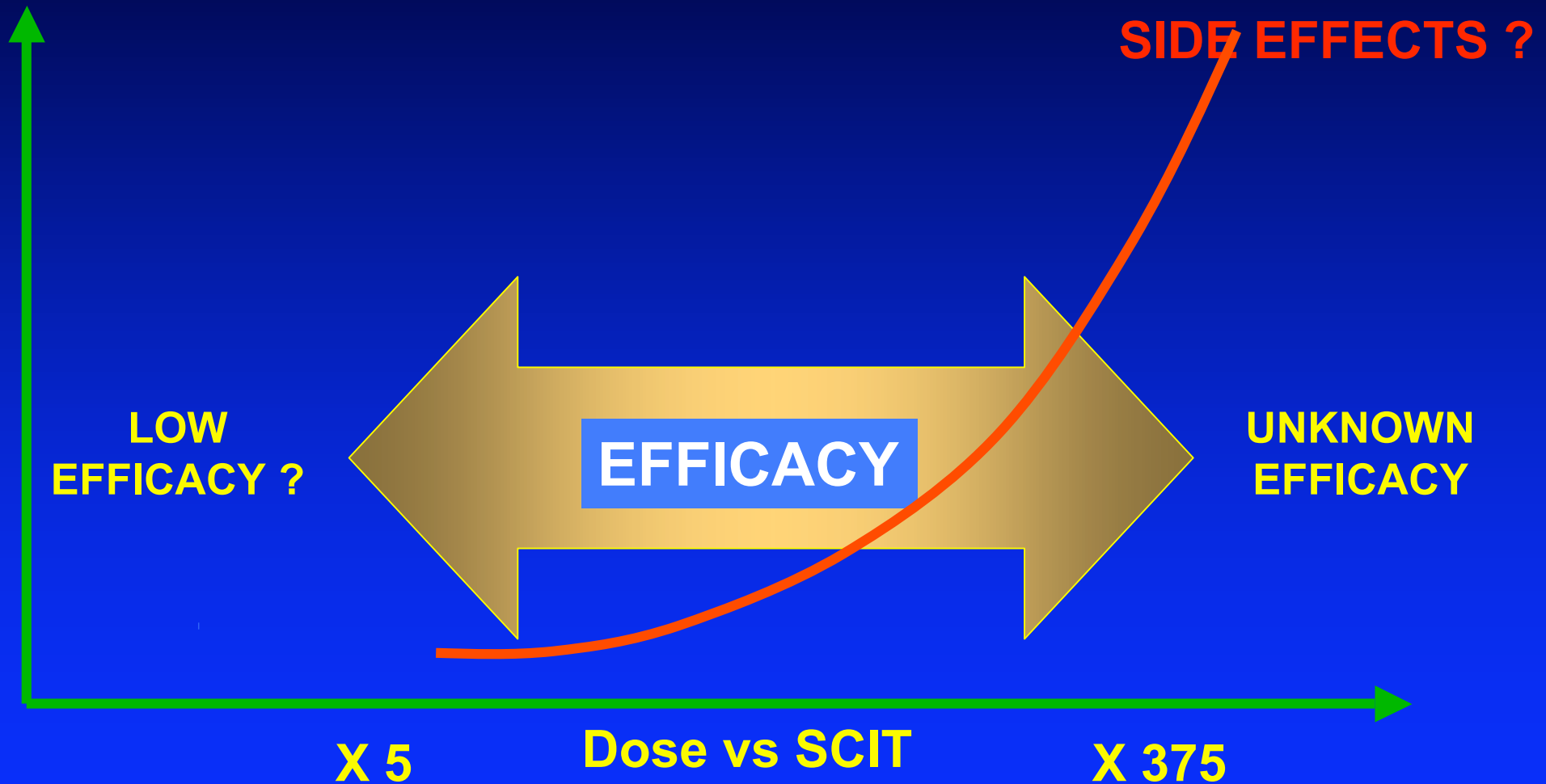


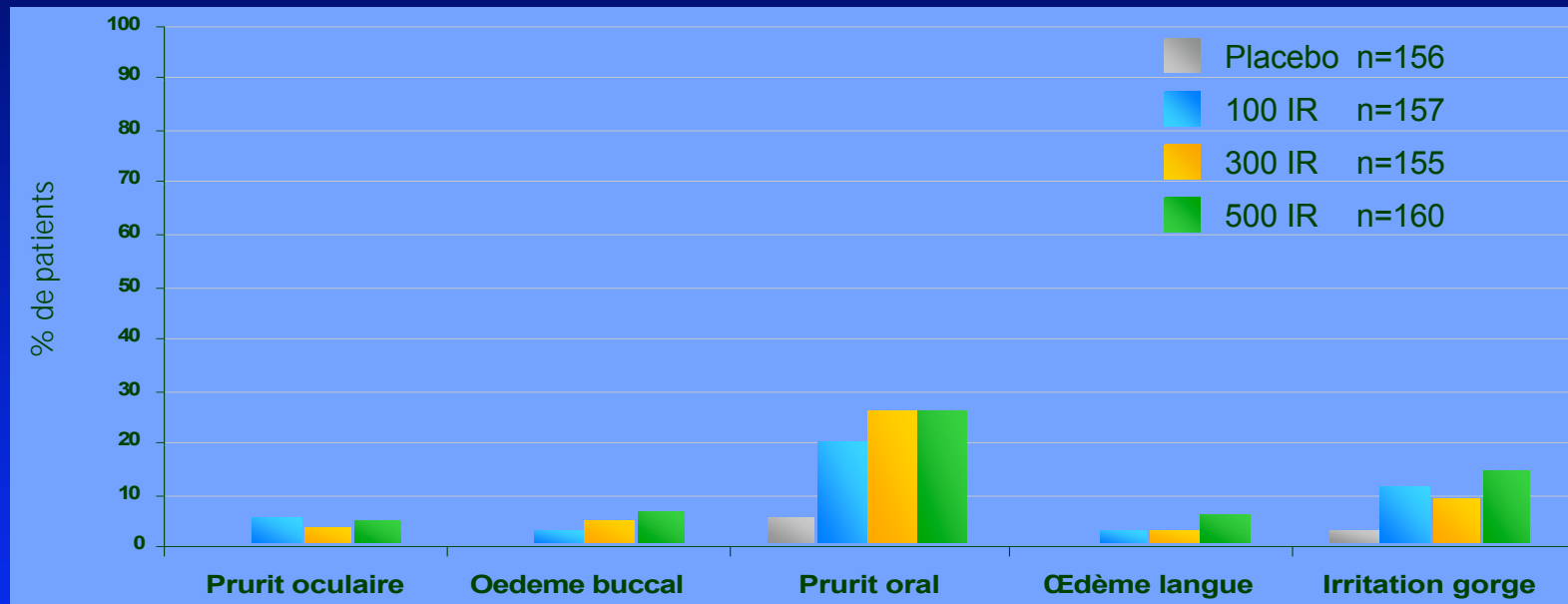
FIG 2. Daily averaged scoring of symptoms and medication in both treatment years (2005 and 2006).

Relation dose-effet en immunothérapie Voie injectable versus sublinguale



Canonica GW, Passalacqua G. JACI 2003;111:437-48

Tolérance et sécurité du comprimé sublingual de désensibilisation



- Effets locaux attendus, principalement en début de traitement en majorité d'intensité légère ou modérée sans effet dose

Reference

Didier A *et al.* JACI 2007 ; 120:1338-45

L'immunothérapie spécifique sublinguale: Niveau de preuve d'efficacité croissant

| | ARIA 2001 | ARIA 2007 |
|--|-----------|-----------|
| <i>Efficacité rhinite adulte</i> | lb | la |
| <i>Efficacité asthme adulte</i> | - | la |
| <i>Efficacité rhinite enfant</i> | - | la |
| <i>Prévention asthme</i> | - | lb |
| <i>Efficacité long terme</i> | - | IIa |
| <i>Prévention nouvelles sensibilisations</i> | - | IIa |

Ia : preuve de méta-analyse d'études randomisées contrôlées

Ib : preuve d'au moins 1 étude randomisée contrôlée

IIa : preuve d'au moins 1 étude contrôlée sans randomisation

Shekelle BMJ 1999

- [Le niveau de preuve de l'ITS par voie SL est désormais supérieur à celui de la voie SC
- [Il s'établit un rythme d'études cliniques de plus en plus amples et méthodologiquement indiscutables des dossiers d'AMM pour les comprimés.

Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract

Ernesto Enrique, MD, PhD,^a Fernando Pineda, PhD,^b Tamim Malek, MD,^a Joan Bartra, MD, PhD,^c Maria Basagaña, MD,^d Raquel Tella, MD,^e José Vicente Castelló, MD,^a Rosario Alonso, MD,^d José Antonio de Mateo, MD,^a Teresa Cerdá-Trias, MD,^e María del Mar San Miguel-Moncin, MD,^d Susana Monzón, MD,^d María García, PhD,^a Ricardo Palacios, PhD,^b and Anna Cisteró-Bahima, MD, PhD^d *Castellón, Madrid, Girona, and Barcelona, Spain* **JACI 2005.116:1073-9**



Immunothérapie sublinguale vers de nouvelles indications ?

22 patients:
allergie alimentaire à la noisette
55 % syndrome oral
45 % anaphylaxie

Immunothérapie sublinguale (n=11)
(nCor a 1 + n Cor a 8)
Placebo (n=11)

Test de provocation oral
(double aveugle, placebo contrôlé)
Avant puis à 8 -12 semaines
de traitement

Réaction systémique mineure: 0,2%
(3/1466 doses)

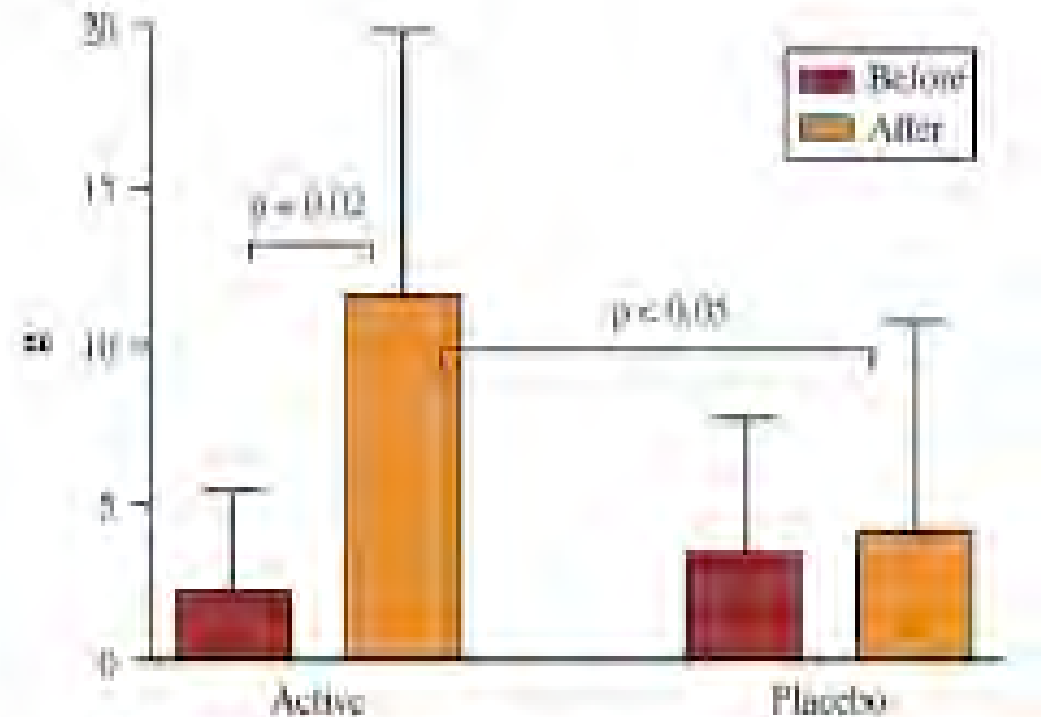


FIG 2. Oral challenge tests: mean food amounts tolerated in patients with hazelnut SLIT and placebo SLIT before and after immunotherapy.

Immunothérapie : Perspectives

- **Augmentation du nombre de patients traités**
 - Amélioration du rapport bénéfice /risque
 - Amélioration galénique : comprimé
 - » Essai cliniques de qualité
 - » Facilité de prise
 - » Stabilité, dose définie
 - Nouvelles indications ? (allergie alimentaire)
- **Optimisation de l'efficacité**
 - Nouvelles formulations facilitant contact, présentation et capture de l'allergène par les cellules présentatrices de la muqueuse
 - » Razafindratsita A et coll. JACI 2008; 120:278-85
 - Passage d'extraits biologiques à des allergènes recombinants

