

Actualités sur la désensibilisation

Claire MAILHOL – Alain DIDIER
Service de Pneumologie-Allergologie
Pôle des voies respiratoires
CHU Toulouse

Conflits d'intérêt

- Intérêts financiers : néant
- Liens durables ou permanents : néant
- Interventions ponctuelles : ALK, Stallergènes, Thermofisher scientific, Pierre Fabre, GSK
- Intérêts indirects : néant

JACI 2011

Leonard
Noon
1877-1913

John
Freeman
1877-1962



Immunothérapie: voie d'immunisation

- Peau → injections sous-cutanée
- Muqueuse orale
 - comprimés voie orale
 - Gouttes voie sublinguale
 - Comprimés voie sublinguale :
 - > forme lyo à dissolution flash
 - > forme comprimés à dissolution progressive
- Muqueuse nasale
 - Spray nasal
- Autres voies:
 - Voie intra lymphatique
 - Senti G et coll. Proc Natl Acad Sci 2008;105:17908-12*
 - Voie épicutanée (patch)
 - Senti G et coll. JACI 2009, Dupont*

La voie sous-cutanée

La voie sous-cutanée



- Montée de doses
- Administration hebdomadaire puis mensuelle
- Tolérance variable

La voie sous-cutanée



- Fait peu l'objet de nouvelles évaluations

- **Rhinoconjunctivite**

Efficacité sur les scores de symptômes de la et la quantification de la consommation médicamenteuse, la conjunctivite et la QDV

- méta-analyse Cochrane (51 études)
- 2871 patients (1645 traités, 1226 placebo),

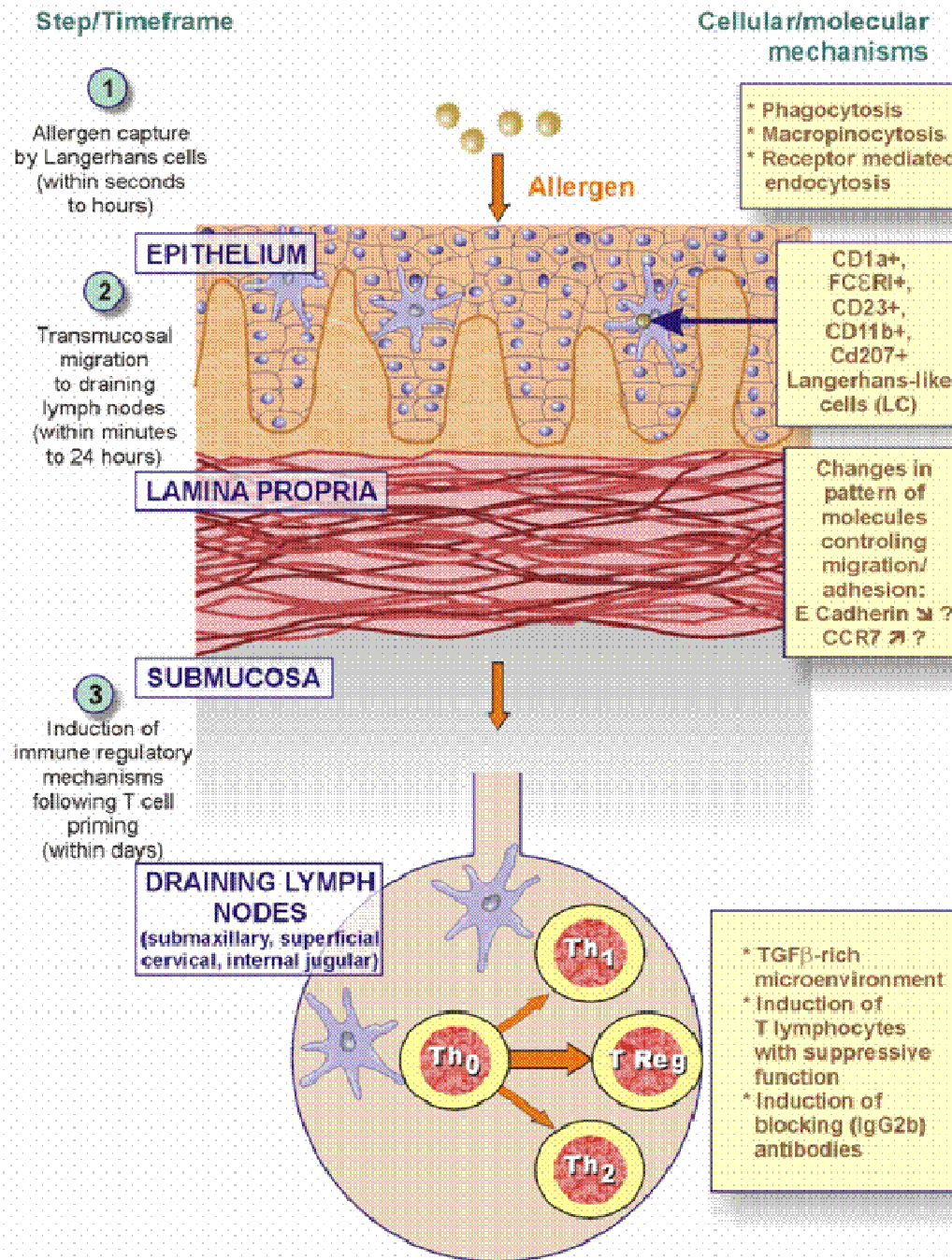
- **Asthme**

Efficacité sur les symptômes, diminution de la consommation médicamenteuse, réduction de l'HRB spécifique et non spécifique

- Meta-analyse de l'efficacité de l'ITS dans l'asthme: 88 essais
- 3792 asthmatiques (1954-2005)

La voie sublinguale

La voie sublinguale



- Capture par des cellules de Langerhans

Moingeon et al., Allergy. 2006, 61: 151-165.

La voie sublinguale: les solutions d'allergènes

- Développée à partir des années 1990
- Actuellement la voie la mieux validée
- APSI
- Gouttes déposées sous la langue, gardées en bouche pendant 2 minutes avant d'être dégluties
- Allergènes respiratoires
 - Acariens
 - Pollens
 - Moisissures
 - Phanères animales
- Standardisation pour certains
- Durée 3 ans



ITS sublinguale

- Voies d'amélioration techniques centrées sur la **disponibilité et le temps de contact de l'allergène avec la muqueuse buccale**
 - adjuvants et vecteurs
- Pour améliorer
 - Efficacité
 - Sécurité
 - Observance

La voie sublinguale: les comprimés



- Simplification de la prescription, de l'administration, des conditions de conservation
- Régularité de la dose administrée
 - standardisation de l'allergène majeur
- Simplification du schéma thérapeutique
 - Montée de dose sur 3 jours pour Oralair® pleine dose d'emblée pour Grazax®

Pollens de graminées



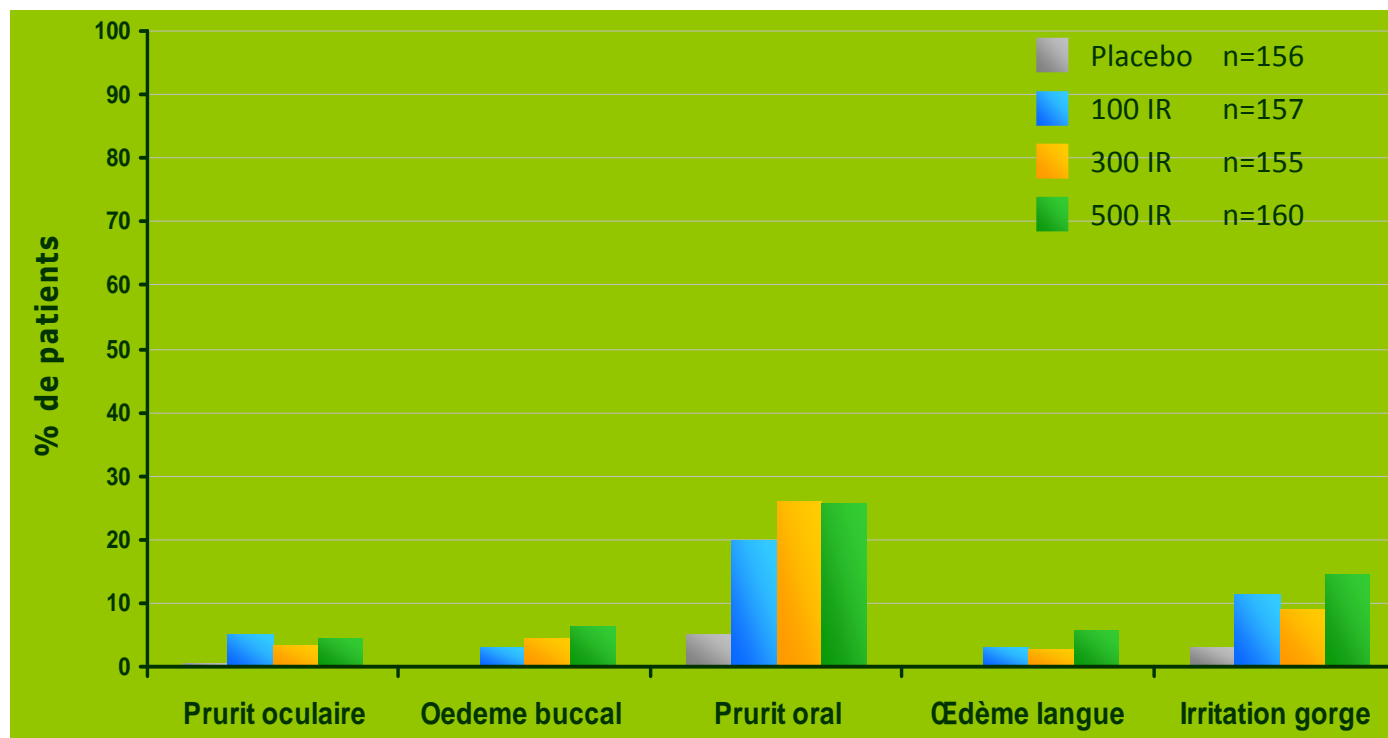
- Comprimés acariens en cours de développement

La voie sublinguale: les comprimés - AMM



- Traitement de la rhinite allergique, avec ou sans conjonctivite,
- Aux pollens de graminées,
- Symptomatologie clinique significative
- Confirmation diagnostique par un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées.
- Initiée 4 mois avant la saison pollinique
- 3 ans

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

La voie sublinguale

Efficacité

- **Rhinoconjonctivite**

L'efficacité sur les scores de symptômes de la et la quantification de la consommation médicamenteuse.

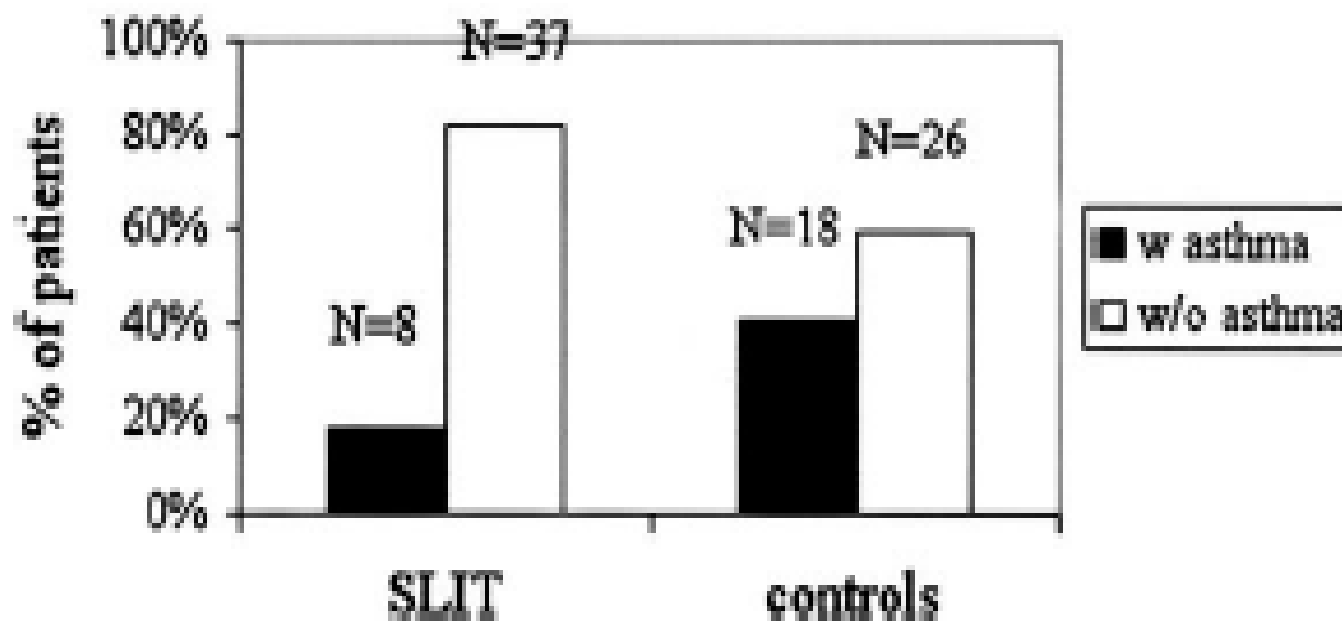
- revue systématique
 - 60 études , 4500 patients
 - efficacité de la désensibilisation par voie sublinguale.
- symptômes oculaires
 - méta-analyse 46 études (suspension ou comprimés)
 - efficace sur le score global des symptômes oculaires
 - Efficace sur les scores de symptômes individuels (larmoiement, prurit oculaire. . .).
- Chez l'enfant,
 - méta-analyse 484 patients
 - Efficace sur les symptômes et sur la consommation médicamenteuse.
- Comprimés: données d'efficacité disponibles chez l'adulte sur une période de 3 ans de traitement et 2 années de suivi.

Immunothérapie sublinguale dans l'asthme efficacité dans les études comprimés phléole

- Objectif secondaire (sous groupe de patients)
 - *Bufe A et col. JACI 2009*
 - 253 enfants (Asthme = 42%)
 - Score asthme groupe traité/placebo : - 64% (p=0,0034)
 - Blaiss M JACI 2011
 - 345 enfants (Asthme 26%)
 - Score asthme groupe traité/placebo: -21% (NS)
 - Nelson HS JACI 2011
 - 431 adultes (Asthme 23%)
 - Score asthme groupe traité/placebo : -24% (p=0,04)
 - Score médicament asthme : -46% (p=0,01)

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

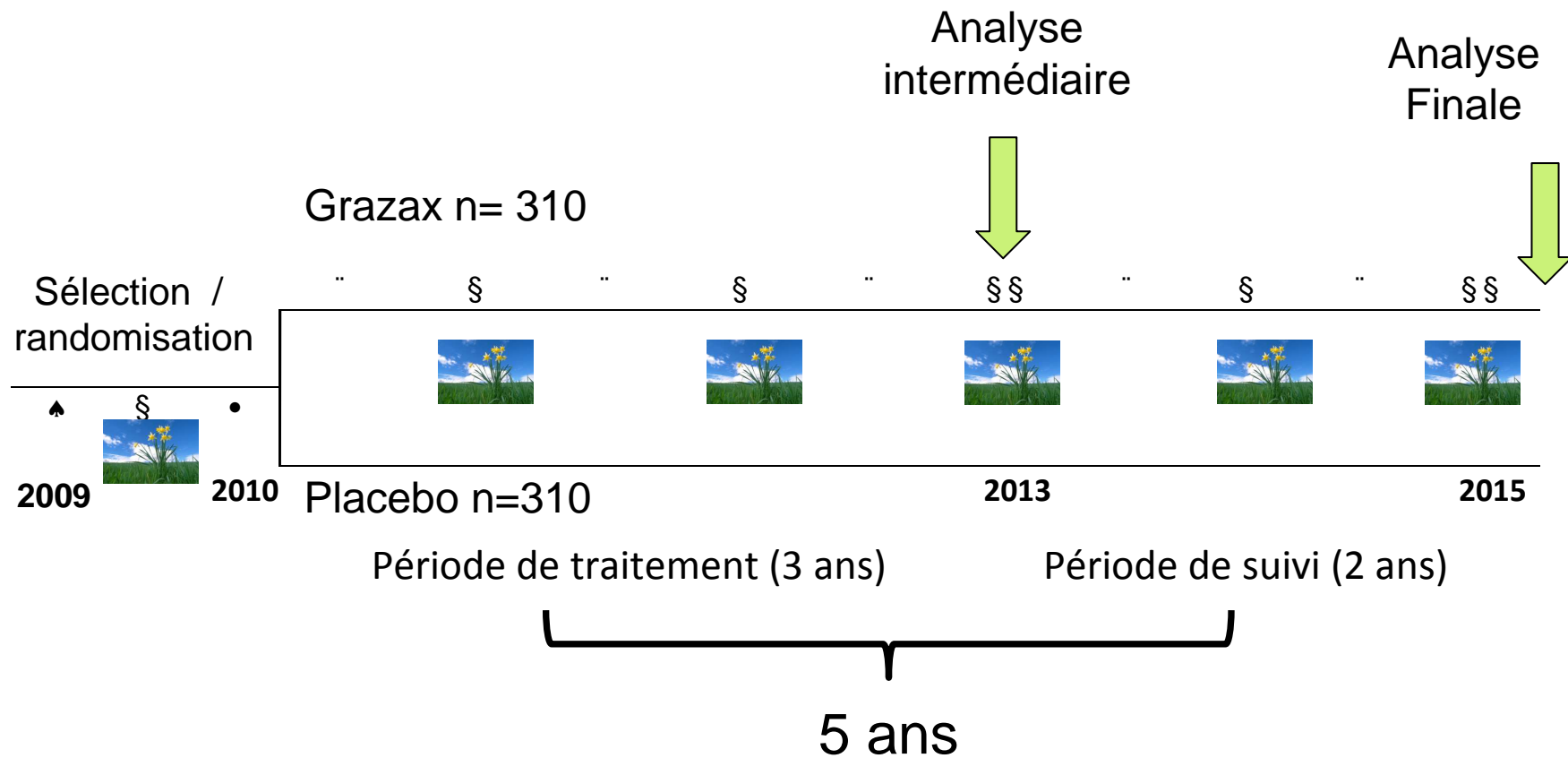
113 enfants

RA sans asthme à l'inclusion

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

Etude GAP en cours

**Etude multicentrique, internationale,
randomisée, groupes parallèles, double-insu, versus placebo,
de l'efficacité préventive de Grazax
sur le risque de développer un asthme**



Effets long terme de l'ITS

Persistance de l'effet à l'arrêt du traitement

- Voie injectable
 - au-delà de la troisième année 326
 - pollen de graminées
 - effet sur les symptômes comparable si arrêt ou non

- Voie sublinguale
 - maintien de l'effet dans le groupe traité
 - un an et deux ans après l'arrêt du traitement par rapport au groupe placebo

*Durham Allergy 2011;66:50—2 et JACI 2010;125:131—8. (comprimé phléole)
Didier A et coll CEA 2013 (comprimé 5 graminées)*

Les voies alternatives

La voie intraganglionnaire



- Pratiquée chez l'animal et chez l'homme par une équipe.

Allergie respiratoire

- Chez l'homme,
- 3 injections intraganglionnaires de pollens de graminées
- Seraient aussi efficaces sur les symptômes de rhinoconjonctivite que trois ans d'IT par voie sous-cutanée

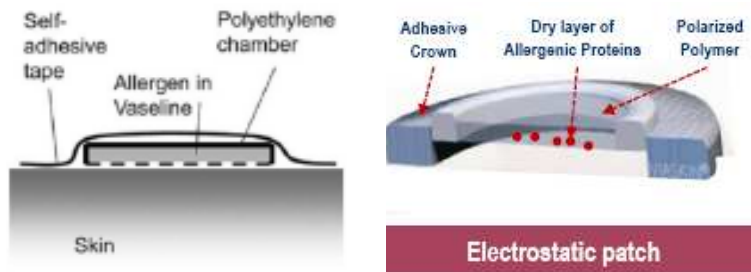
Martínez-Gómez JM, Johansen P, Erdmann I, et al. Intralymphatic injections as a new administration route for allergen-specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:59—65.

Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I, et al. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:17908—12.

La voie épicutanée



- L'épiderme:
 - un site facile d'accès -> observance?
 - un site riche en cellules dendritiques -> efficacité?
 - un site non vascularisé -> sécurité?
- Dans l'allergie alimentaire, le risque anaphylactique peut être important
-> désensibilisation épicutanée intéressante



Allergie respiratoire

Effet dose-réponse Sur symptômes de pollinose par rapport aux années précédentes

Senti G. JACI 129, no 1 (2012): 128-135.

Allergie alimentaire

Etude pilote chez 18 enfants allergiques au lait
TPO moyen 23.6 ml of milk, contre 1.8 ml au départ.

Dupont et al. 2010

L'immunothérapie spécifique dans le traitement de l'allergie respiratoire

- Voie sublinguale+++ (solutions et comprimés)
- Efficacité démontrée sur les symptômes et la consommation médicamenteuse
- Rapport bénéfice/risque très acceptable
- Effets long terme
 - Persistance de l'effet à l'arrêt du traitement
 - Prise en charge globale de l'allergie respiratoire : prévention de l'asthme (nez/bronches)
 - Modification de l'histoire naturelle de la rhinite

Futur: Autres voies? Galénique?