

# PRISE EN CHARGE DES MALADIES RESPIRATOIRES ALLERGIQUES

- Eviction allergénique
- Traitement pharmacologique
- Immunothérapie spécifique

- **Eviction allergénique**
- **Traitement pharmacologique**
- **Immunothérapie spécifique**

# Mesures pratiques d'éviction des allergènes domestiques

## Conseils en environnement intérieur nécessaires:

les conseillers en environnement interviennent sur le lieu de vie ou professionnel mais onéreux; Rôle de l'allergologue

- Acariens
- Animaux domestiques
- Blattes
- Moisissures

# Principales mesures d'éviction des acariens

L'infestation par les acariens est fonction:

- de la présence d'objets en **textile**
- du degré **d'humidité intérieure**

- Housses anti-acariens : matelas, oreillers et couvertures (conseiller celles testées cliniquement)
- Remplacer la moquette par du lino, du parquet vernis
- Lavage hebdomadaire draps, taies à 60°C minimum; couette à 40°C (essorage ++) tous les 2 mois
- Aspirateur muni d'un filtre HEPA 12 à 14
- Réduire l'humidité, la température dans la chambre

# Housses anti-acariens et acaricides

- Housses
  - Validation par étude contrôlée
  - Efficaces si utilisées pendant une longue période et associées à d'autres mesures
- Acaricides
  - Pas d'efficacité prouvée lors d'études contrôlées; les allergènes = déjections
  - Toxicité faible mais non définie à long terme

# Les animaux

Les plus fréquents : chat, chien, rongeurs ...

- La méthode d'éviction la plus efficace: **départ de l'animal du domicile**
- Persistance des allergènes ( > 6 mois) après le départ de l'animal (chat)
- Difficulté de la séparation animal-patient
  - Détérioration de la relation malade-médecin
  - Conflit familial

# Autres méthodes d'éviction

- Castration de l'animal (chat)
  - La production d'allergène majeur Fel d 1 est sous contrôle des hormone mâles
- Laver l'animal :
  - Réduction du taux d'allergène
  - Efficacité transitoire, résultats controversés
- Aspirateur : filtre moteur HEPA14

# Méthodes d'éviction des blattes

- Réduire les apports alimentaires
  - éliminer les déchets alimentaires
- Faire appel au service d'hygiène spécialisé: désinsectisation
- Insecticides :
  - diazinon; chlorpyrifos, acide borique
  - Efficacité pendant 2-3 mois
  - Renouveler les applications

# Les moisissures

## Réduction des déchets organiques

- Nettoyage des surfaces favorisant la croissance des moisissures
  - cuisine; salle de bains.
- Contrôle de l'humidité (VMC défaillante, fuite d'eau, végétaux en intérieur...)

*Réduire les polluants intérieurs domestiques  
(Formaldéhyde, fragrances...)*

# Eviction des pneumallergènes et stratégie de prévention

- Prévention primaire
- Prévention secondaire
- Prévention tertiaire

# Prévention primaire

## Prévenir l'apparition de l'asthme et de la rhinite : études publiées sur enfants à risque atopique

Si conjugaison de plusieurs mesures d'éviction :  
pneumallergènes, tabagisme passif, polluants intérieurs

Résultats : diminution de l'apparition de l'asthme chez  
enfants < 5 ans

La réduction de la charge allergénique entraîne:

- diminution des sensibilisations : IgE spécifiques; tests cutanés
- diminution des symptômes rhinite et/ou asthme

**Pour être efficace, la prévention primaire doit être globale**

*pas d'argument en faveur de l'allaitement > 4 mois ou de régime pauvre en  
allergènes alimentaires*

*SH Arshad et coll. Thorax 2003;58(6):489-93*

# Prévention secondaire

Prévenir l'asthme et de nouvelles sensibilisations  
chez l'atopique

Par la réduction de la charge allergénique chez des  
nourrissons ayant un eczéma atopique (non sensibilisés  
aux acariens) :

diminution de l'apparition

- de l'asthme
- des IgE spécifiques d'acariens

# Prévention tertiaire

## Réduire la sévérité des symptômes

### Séjour en altitude et éviction des acariens

Auteur	Site (altitude)	Etude (durée)	Résultats
Kerrebin	Davos, Suisse 1560 m	Enfants Acariens 1 an	Amélioration clinique Réduction HRB
Boner	Misurina, Italie 1756 m	14 enfants acariens 8 mois	Réduction des médicaments Réduction HRB
Valetta	Misurina, Italie 1756 m	12 enfants acariens 3 mois	Diminution variabilité DEP

*HRB: hyperréactivité bronchique*

# Atopie : un des facteurs de la persistance de l'asthme

Suivi d'enfants enrôlés dès naissance :

- 6 ans : Interrogatoire , Prick-tests aux aéroallergènes courants, EFR (test métacholine)...
- 22 ans : asthme persiste chez 21%

**Sensibilisation précoce aux aéroallergènes courants**  
(dont moisissure alternaria) parmi d'autres facteurs

*Stern DA et al. Lancet 2008;372:1058-64*

# Effets des mesures d'éviction allergénique

Seules les études d'éviction globale  
(ensemble des allergènes en cause,  
tabagisme passif, autres polluants intérieurs)

et

> 6 mois

donnent des résultats significatifs avec réduction  
des symptômes d'asthme et de rhinite

# Théorie hygiéniste

- . Environnement riche en allergènes microbiens (endotoxines bactériennes), milieu rural :
  - Diminution de la prévalence de l'atopie
  - moins de manifestation allergique
  - Augmentation des profils Th1
- Pas pour les sujets déjà atopiques

*Tsicopoulos, Von Mutuis*

# PRISE EN CHARGE

---

---

- Eviction allergénique
  - **Traitement pharmacologique**
  - Immunothérapie spécifique
-

# L'IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE (ITS)

---

---

- Principe de l'ITS
- Modes d'action
- Voies d'administration
- Pratiques de l'ITS
- Indications et contre-indications
- ITS du futur

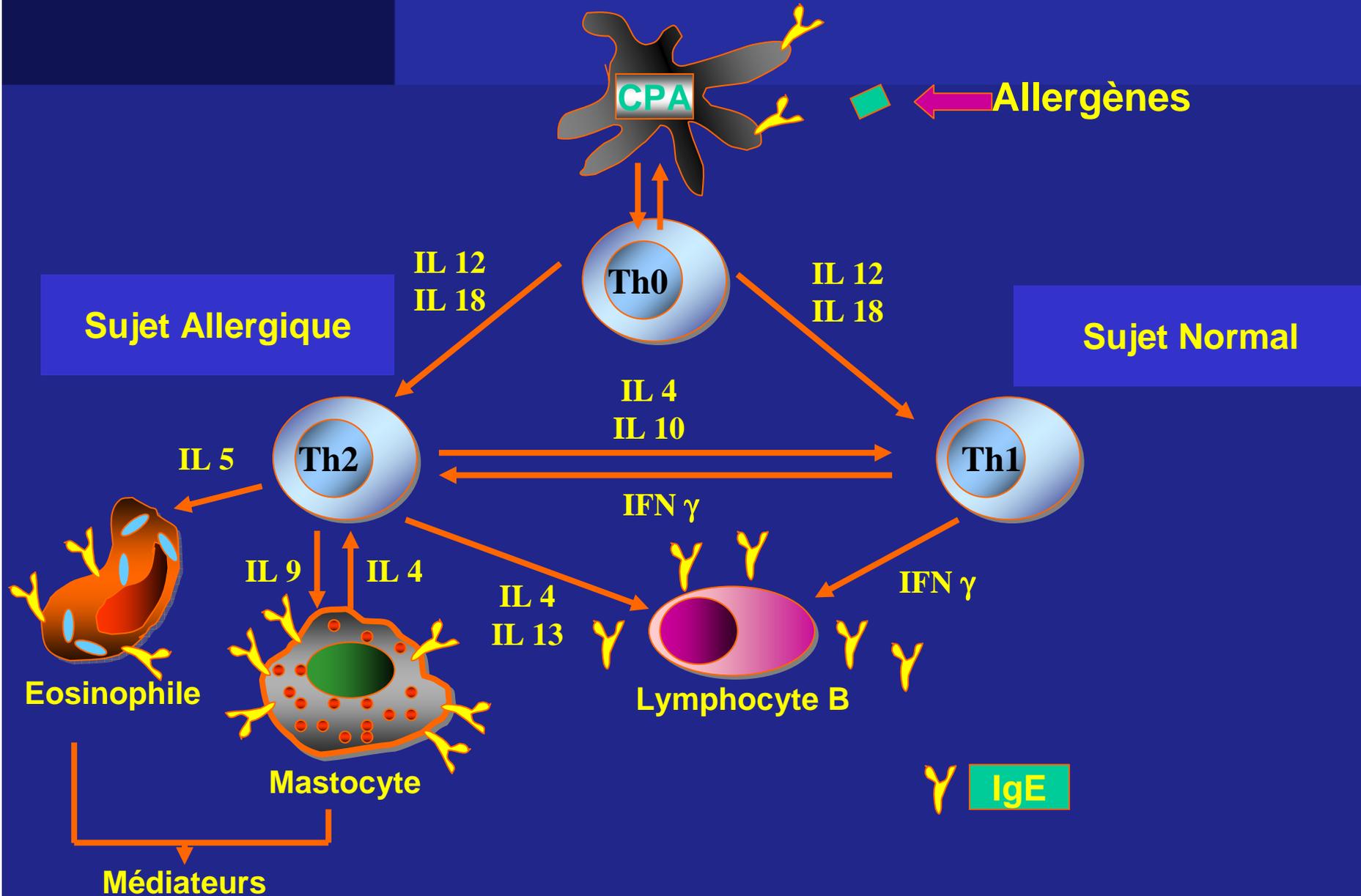
# Principe

- **Administration croissante d'allergène pour atteindre une dose efficace; induction de tolérance à l'allergène**
- **Pour réduire l'intensité des symptômes liés à l'exposition à l'allergène chez un sujet sensibilisé à cet allergène.**

- Principe de l'ITS
- **Mode d'action**
- Voies et modes d'administration
- Pratiques de l'ITS
- Indications et contre-indications
- ITS du futur

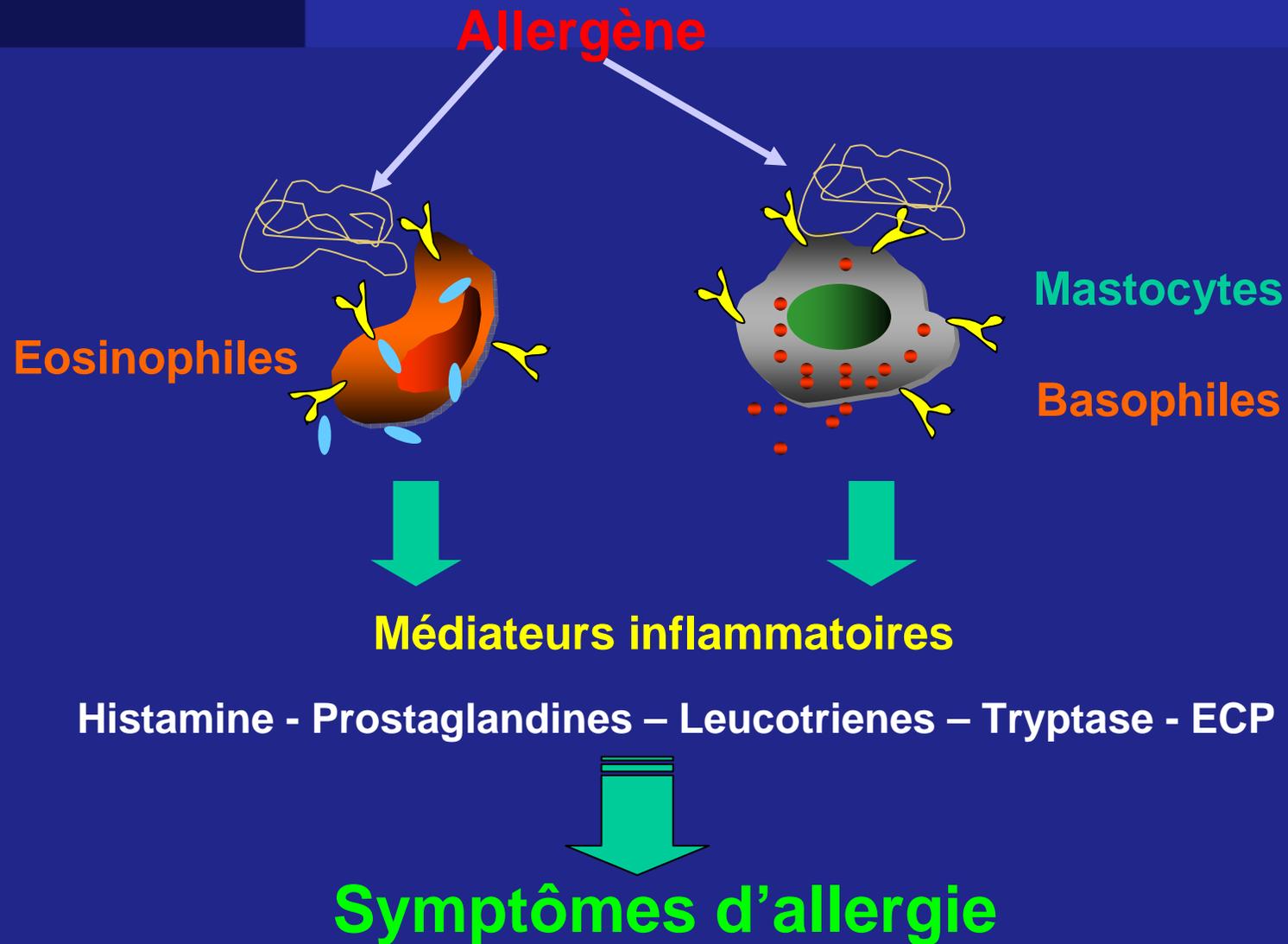
# Mécanisme de l'Allergie

## Phase de Sensibilisation



# Mécanisme de l'Allergie

## Phase d'activation



# Action anti-inflammatoire de l'ITS

- **La désensibilisation réduit la réaction inflammatoire allergique:**
  - **Diminue la sécrétion des médiateurs pro-inflammatoires**
    - Histamine; leucotriènes; prostaglandines; tryptase
  - **Diminue l'activation des cellules-cibles**
    - Mastocytes ; basophiles; éosinophiles

# Action immunomodulatrice de l'ITS

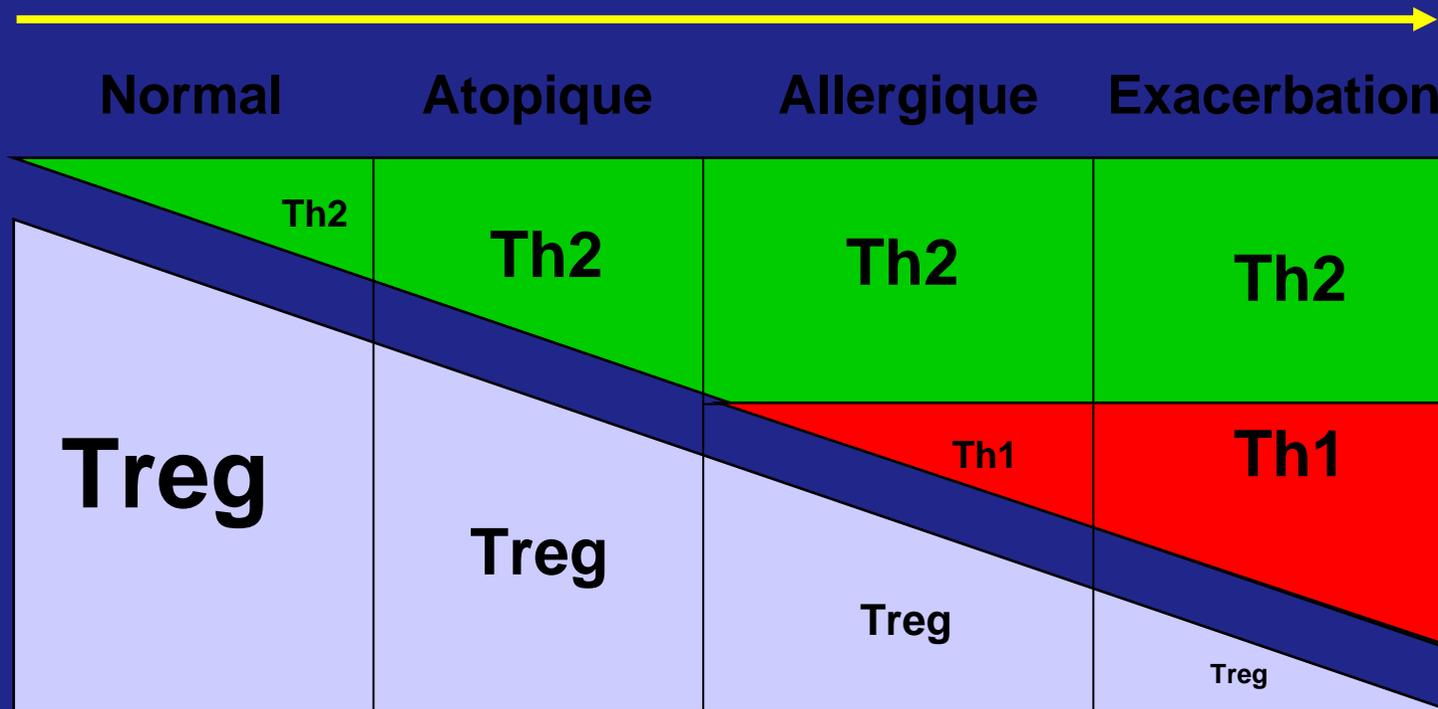
- Réduction de la synthèse de cytokines de type Th2
  - IL- 4 ; IL-13 ( synthèse d ' IgE)
  - IL- 5 (inflammation des voies aériennes)
- Stimulation de cytokines pro-Th1/ anti-inflammatoires
  - IL-12
  - IFN- $\gamma$  (effet inconstant)
  - IL-10

L 'ITS induit un rééquilibrage de la balance  
TH-1 / TH - 2 et l'activation des lymphocytes Tr

*Durham 2001*

# Mode d'action de l'ITS

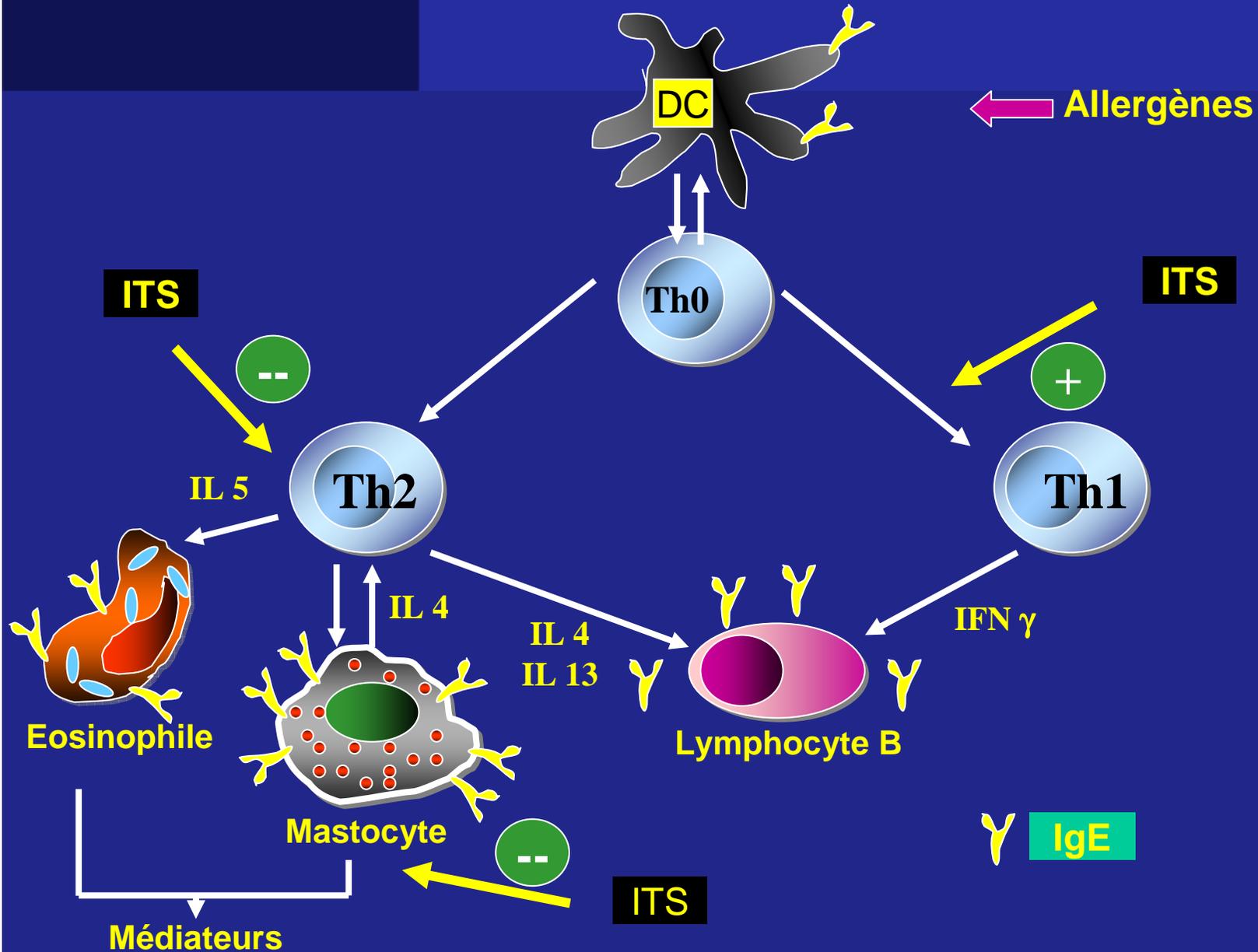
Impact sur les 3 dimensions de l'activation T dans les maladies allergiques



Is deficient tolerance the true paradigm for atopic diseases ?

*Magnan A, Humbert M. Clin Exp Allergy, 2005*

# La désensibilisation (ITS) a une action immunomodulatrice



# Immunomodulation au cours de l'immunothérapie sublinguale

## ITSL

- Augmentation des IgG4 spécifiques d'allergènes
- Parfois induction d'IgA spécifiques d'allergènes

Ces IgG et IgA entrent en compétition avec les IgE prévenant la dégranulation des mastocytes ...

- Diminution de la production d'IL13 et induction d'INF $\gamma$  par lymphocytes T chez des patients allergiques aux acariens (2 études)
- Augmentation de l'IL10 par lymphocytes T d'allergiques aux acariens avec ITSL suite à stimulation par antigènes de D pter

*(Ciprandi G & coll. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95:38:44)*

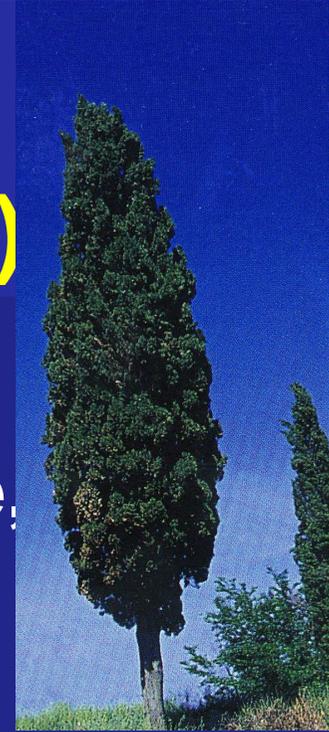
## L'efficacité de la désensibilisation se traduit par:

- Une diminution des symptômes de la rhino-conjonctivite et de l'asthme
- Une baisse de la consommation des anti-H1, corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs
- Une diminution de l'hyperréactivité nasale et bronchique spécifique

*Consensus OMS 1998  
Consensus ARIA 2001 - 2007*

# Effacité dans les allergies saisonnières (rhinite & asthme)

- Pollens d'arbres (bouleau, cyprès, frêne, ...)
- Pollens de Graminées ; Herbacées (ambroisie, armoise, pariétaire...)
- Moisissures (*Alternaria*)



***L'ITS est efficace***

*Consensus OMS 1998*  
*Consensus ARIA 2001*

# Effacité dans les allergies perannuelles (rhinite & asthme)

- Acariens



- Squames animales
  - chat



- ***L'ITS est efficace***

*Consensus OMS 1998*  
*Consensus ARIA 2001*

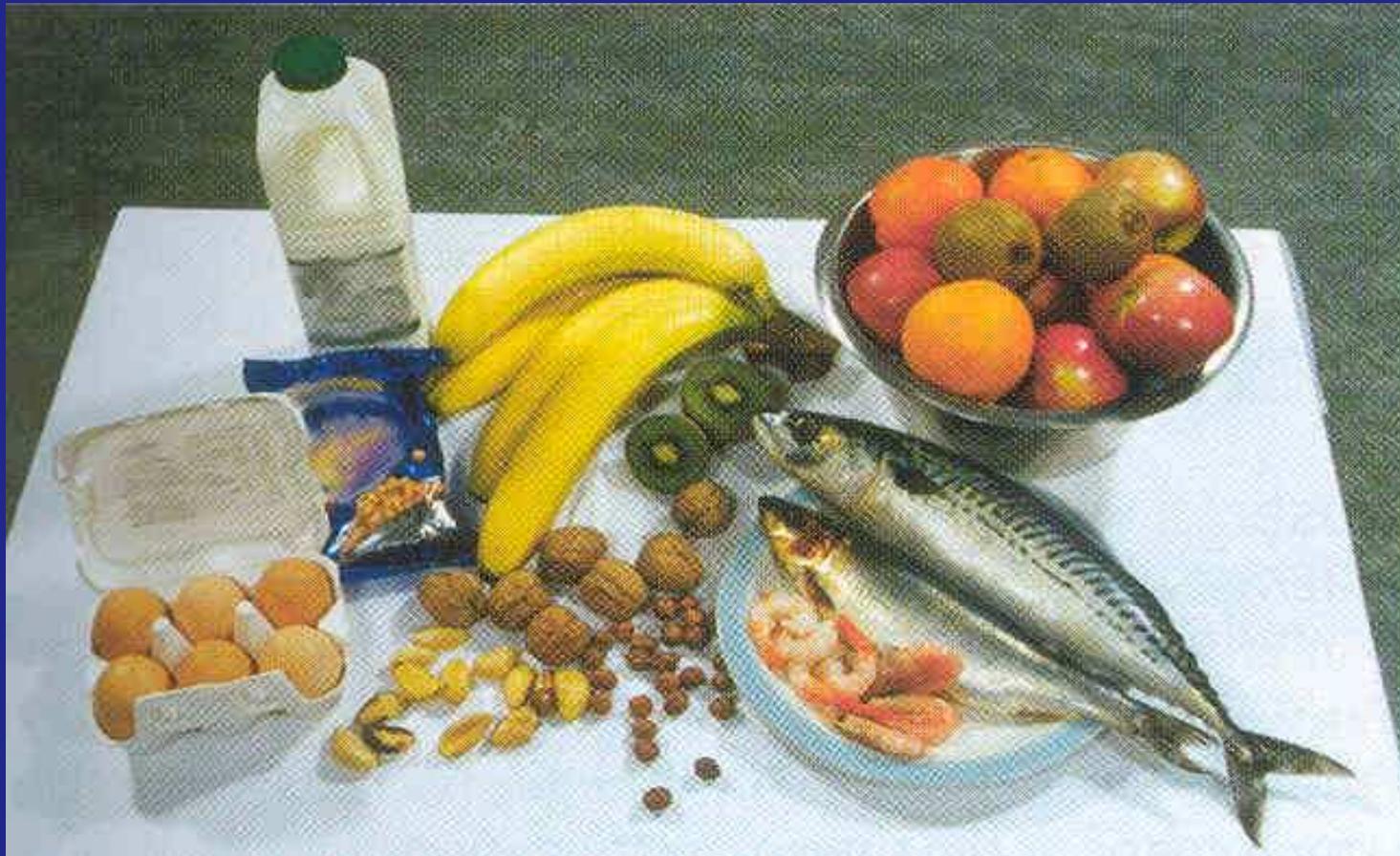
# Effacité dans l'allergie aux piqûres d'hyménoptères

- Allergie au venin d'abeille
- Allergie au venin de guêpe

***La désensibilisation est le seul traitement curatif de cette allergie comportant des risques mortels***

*Consensus OMS 1998*

# Quelques études par voie sublinguale dans l'allergie alimentaire (lait de vache, noisette, arachide ...)



**L'ITS modifie l'histoire  
naturelle de l'allergie**

# L'ITS prévient l'apparition de nouvelles sensibilisations allergéniques

% de patients monosensibilisés aux acariens ayant développés de nouvelles sensibilisations après 3 – 4 ans

<b>Auteurs</b>	<b>Patients traités par ITS</b>	<b>Patients non traités par ITS</b>	
<b><i>Des Roches (1997)</i></b>	<b>54 % (n=22)</b>	<b>100 % (n = 22)</b>	<b><i>p &lt; 0,001</i></b>
<b><i>Pajno (2001)</i></b>	<b>25 % (n=69)</b>	<b>67 % (n = 54)</b>	<b><i>p &lt; 0,0002</i></b>
<b><i>Purello-d'Ambrosio (2001)</i></b>	<b>27 % (n=7182)</b>	<b>77 % (n=1214)</b>	<b><i>p &lt; 0,0001</i></b>

# Modification de l'histoire naturelle de l'allergie : nouvelles sensibilisations

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

# Modification de l'histoire naturelle de l'allergie : HRB et asthme

Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitis individuals with bronchial hyperresponsiveness

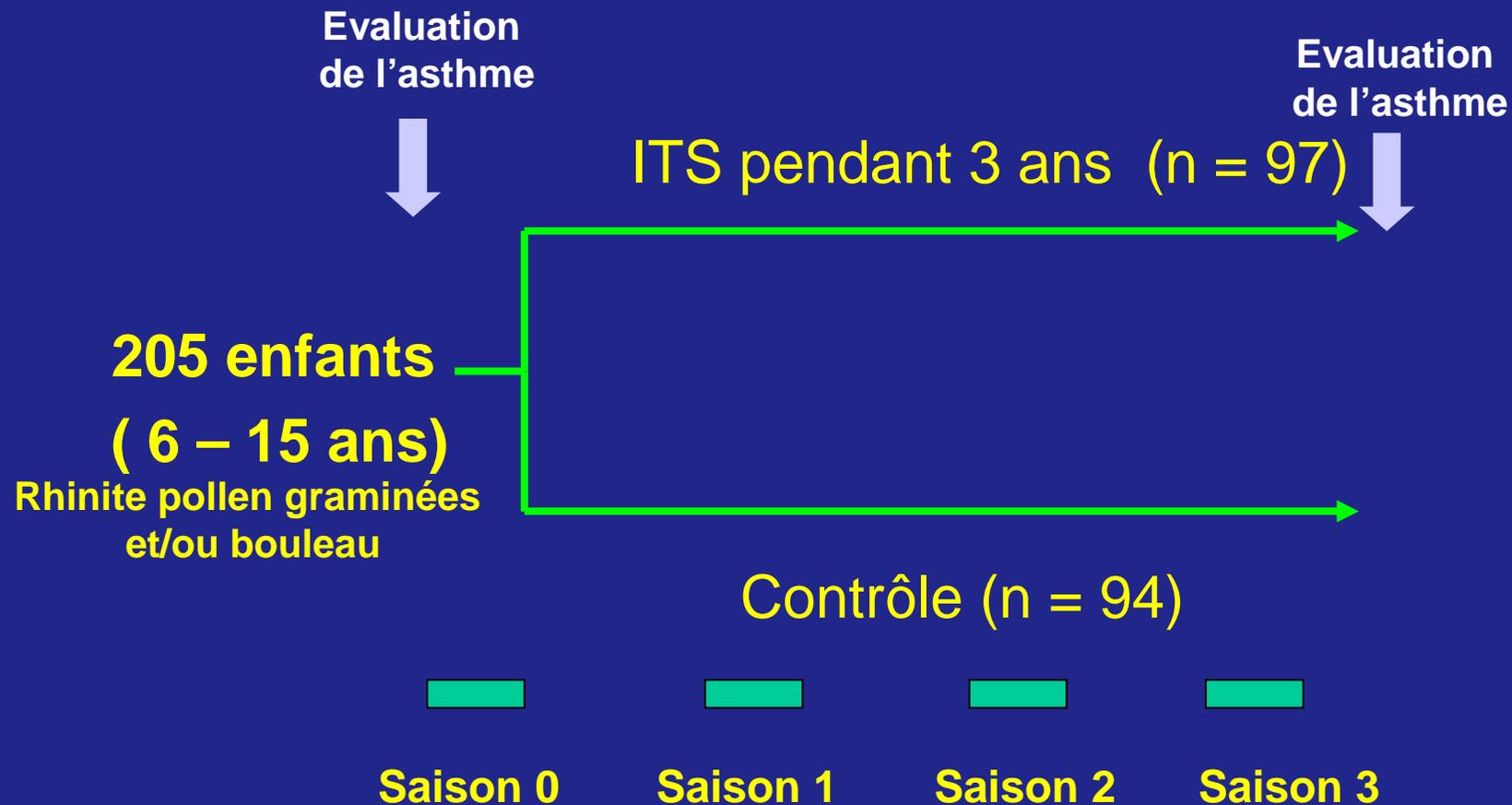
**SIT administered to monosensitized patients with perennial allergic rhinitis, reduces non specific airwayresponsiveness**

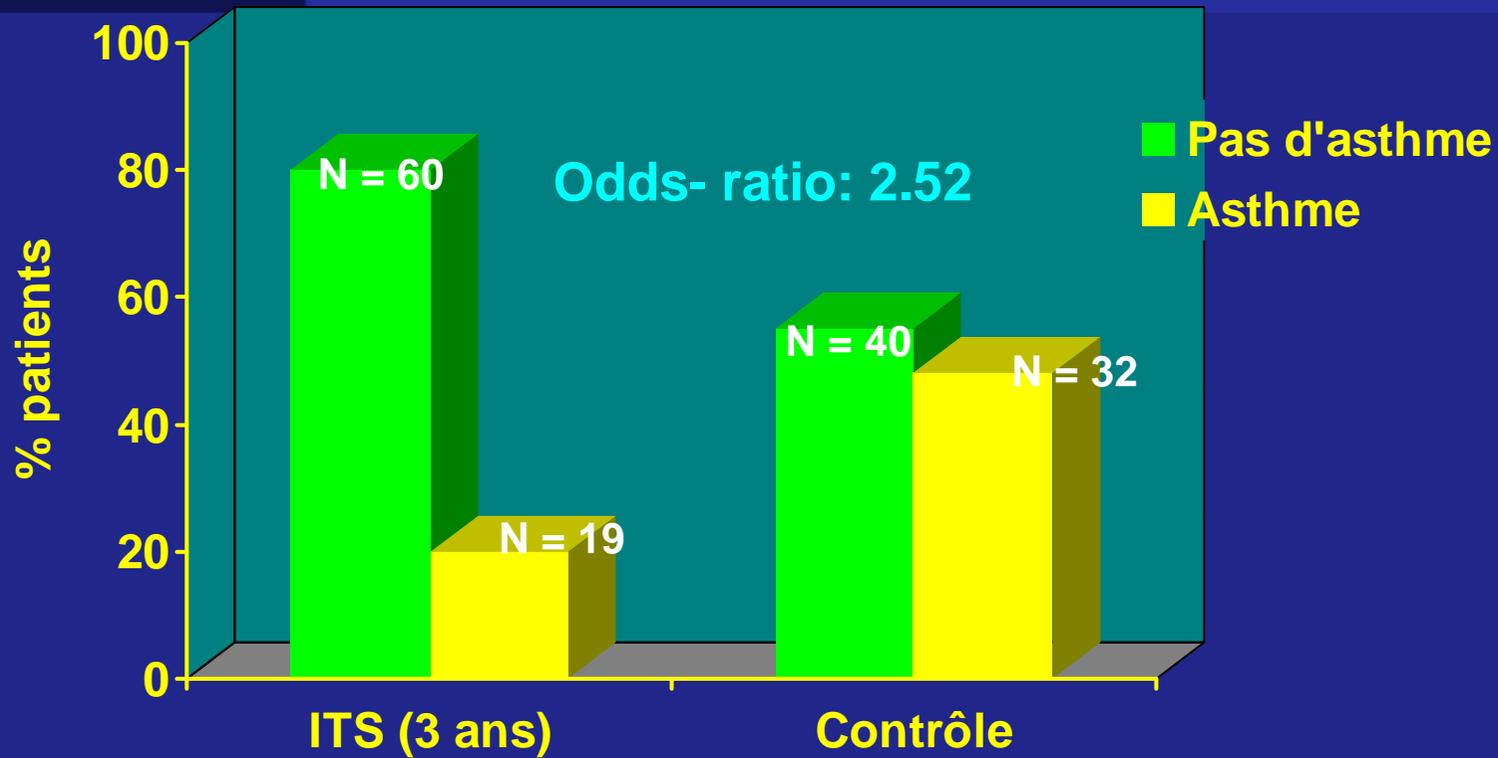
*Grembiale R.D. et al. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162 : 2048-2052*

Botturi K, Vervloet D, Magnan A. T cells and allergens relationships: Are they that specific? Clin Exp Allergy 2007;37:1121-3

# L'immunothérapie au pollen réduit la survenue de l'asthme chez les enfants ayant une rhinite allergique

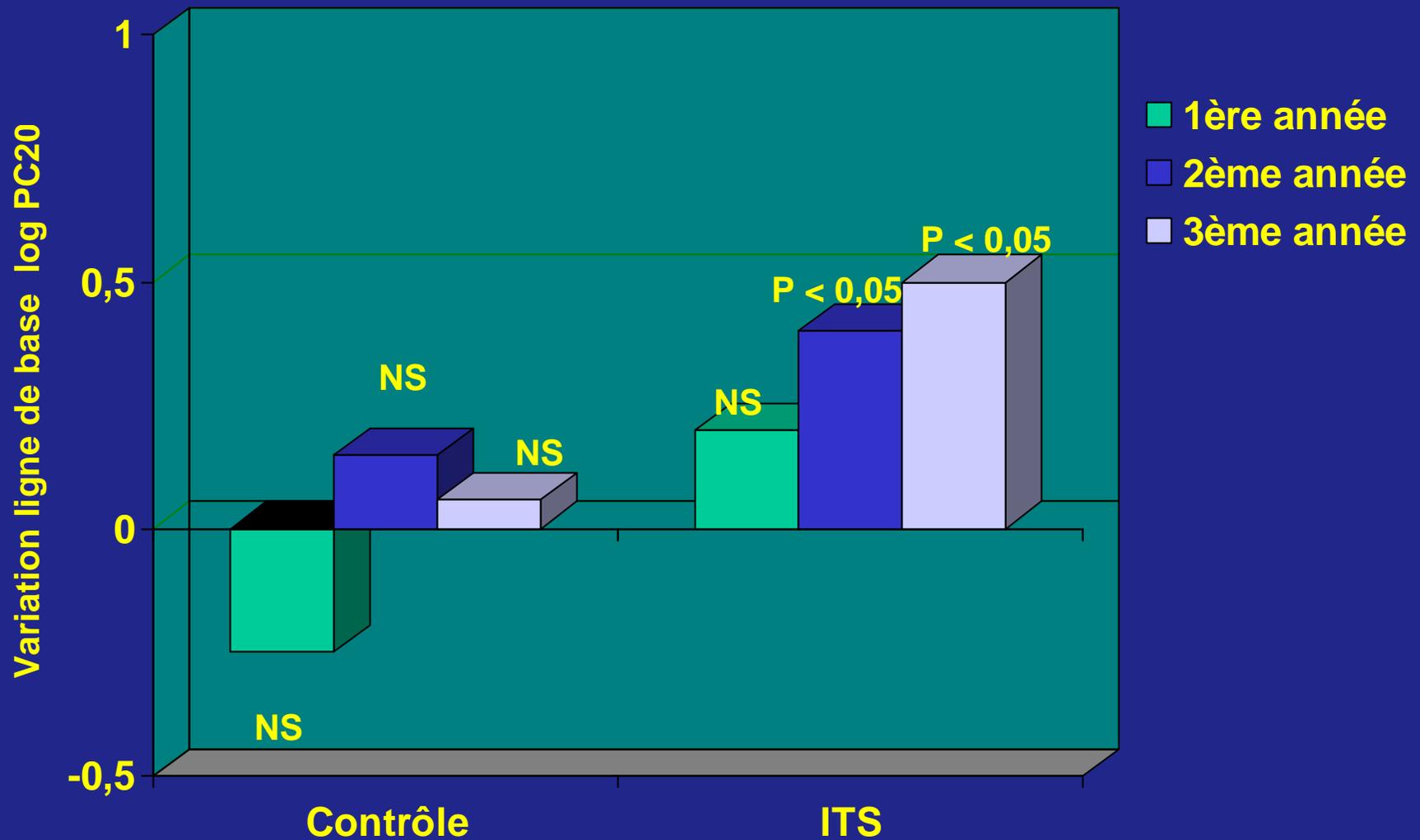
*Möller et al J Allergy Clin Immunol 2002*





**Le nombre d'enfants ayant développé un asthme après 3 ans est significativement plus élevé dans le groupe non traité par ITS (contrôle)**

## Variation du seuil de réactivité bronchique à la méthacholine pendant la saison pollinique



## Effets à long terme de l'ITS

<i>Auteurs</i>	<i>Allergène</i>	<i>Evaluation après arrêt ITS</i>
<i>Ariano, 1999</i>	<i>Pariétaire</i>	<i>4 ans</i>
<i>Durham, 2000</i>	<i>Graminées</i>	<i>3 ans</i>
<i>Eng, 2002</i>	<i>Graminées</i>	<i>3 ans</i>

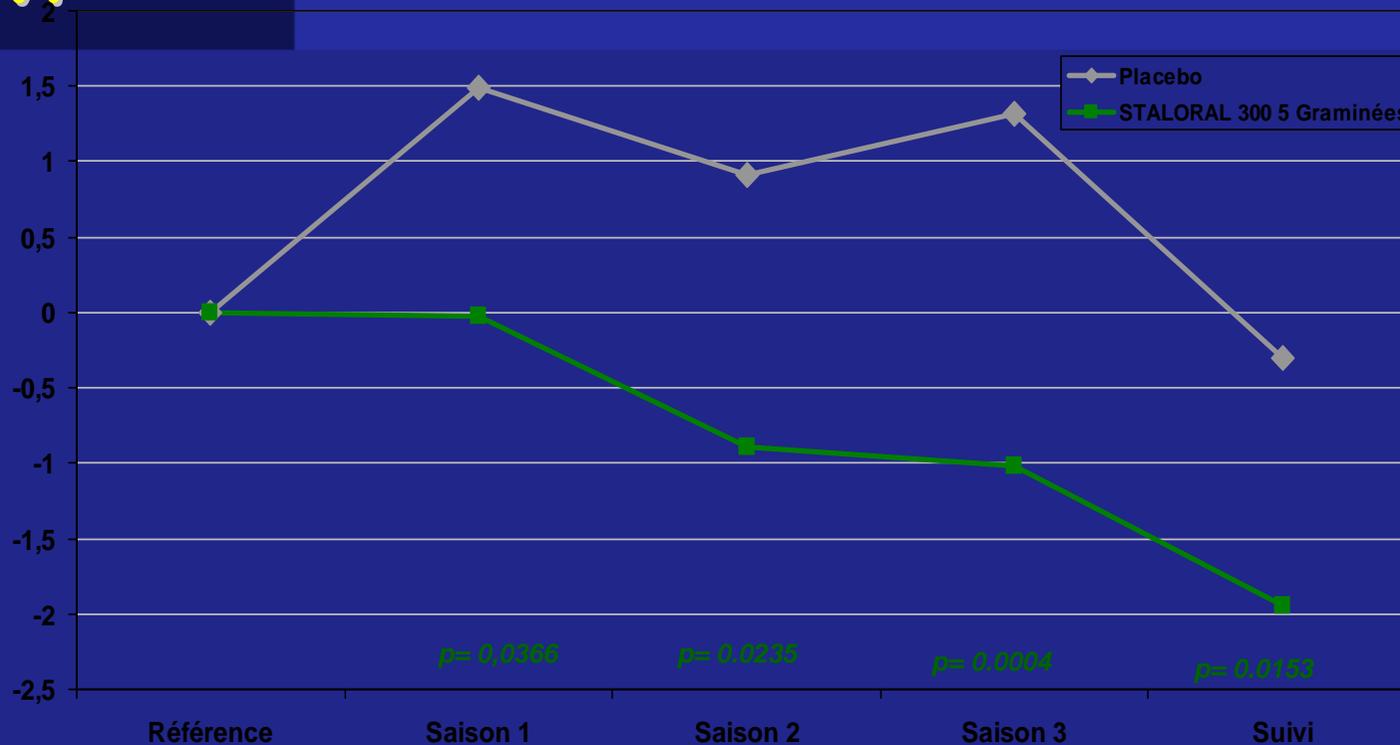
**L'efficacité de l'ITS persiste après l'arrêt du traitement (suivi < 5 ans)**

# Modification de l'histoire naturelle de l'allergie

*Etude ECRIT : efficacité d'une immunothérapie sublinguale aux pollens de graminées au cours de 3 saisons consécutives et après arrêt du traitement.*

- Etude multicentrique, randomisée, en double-aveugle contrôlée *versus* placebo menée en Allemagne
- 213 patients adultes présentant une rhino-conjonctivite allergique aux pollens de graminées
- 2 groupes: placebo *vs* Staloral® 300 (extrait standardisé de pollen de 5 graminées)

# Variations du score symptomatique (VAS) au cours du traitement et de la période de suivi



- Diminution progressive des scores symptomatiques des patients traités par ITSL au cours du traitement
- Différences significatives par rapport au placebo au cours de chaque saison pollinique et **durant la saison suivant l'arrêt du traitement**
- Différence significative entre la 3ème saison de traitement et la référence ( $P = 0.0019$ )
- Amélioration de 33,9% du score symptomatique en faveur de la SLIT ( $P = 0.0366$ ) dès la première année

# Effet de l'ITS sur l'immunité innée ?

Immunothérapie spécifique des allergènes : un modèle unique d'induction de tolérance chez l'homme

*K. Botturi a,b,c, A. Pipet a,b,c, J. Birnbaum d,e, Y. Lacoeyille a,b,c, D. Vervloet d,e, A. Magnan*

*Disponible sur Internet le 27 février 2009*

**« L'ITS est le seul traitement  
qui modifie l'histoire naturelle  
de la maladie allergique »**

*Nécessité d'études prospectives longues  
pour évaluer la durée du bénéfice de l'ITS*

- Place de l'ITS
- Mode d'action
- **Voies et Modes d'administration**
- Pratiques de l'ITS
- Indications et contre-indications
- ITS du futur

# Immunothérapie: voies d'immunisation existantes

- **Peau** → injections sous-cutanée
- **Muqueuse orale**
  - comprimés voie orale : efficacité ???
  - Solution (gouttes) voie sublinguale
  - Comprimés voie sublinguale :
    - forme lyo à dissolution flash
    - forme comprimés à dissolution progressive
- **Muqueuse nasale** → Spray nasal
- **Autre voie : Injection intra lymphatique**

## Voie insolite : injection intralymphatique

165 patients rhinite allergique au pollen de graminées

- Comparaison ITS voie sous cutanée (54 injections sur 3 ans) versus 3 injections intra ganglionnaire en 2 mois (étude ouverte)
- Evaluation à 4 mois, 1 an et 3 ans: clinique, test de provocation nasal, tests cutanés, Ig E spécifiques.
- Efficacité supérieure significative sur tous les items
- Effets secondaires moins fréquents ( $p=0,001$ ) par ITS intraganglionnaire

*Senti G et coll. Proc Natl Acad Sci 2008;105:17908-12*

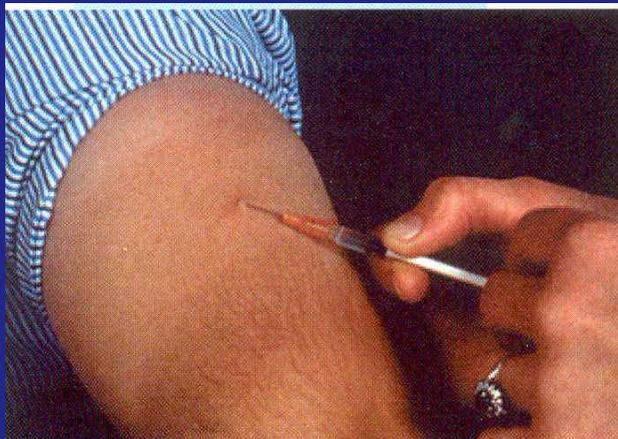
# Immunothérapie

## spécifique:

## vers la voie sublinguale

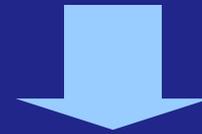
### Voie sous cutanée (SC) depuis 1911

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

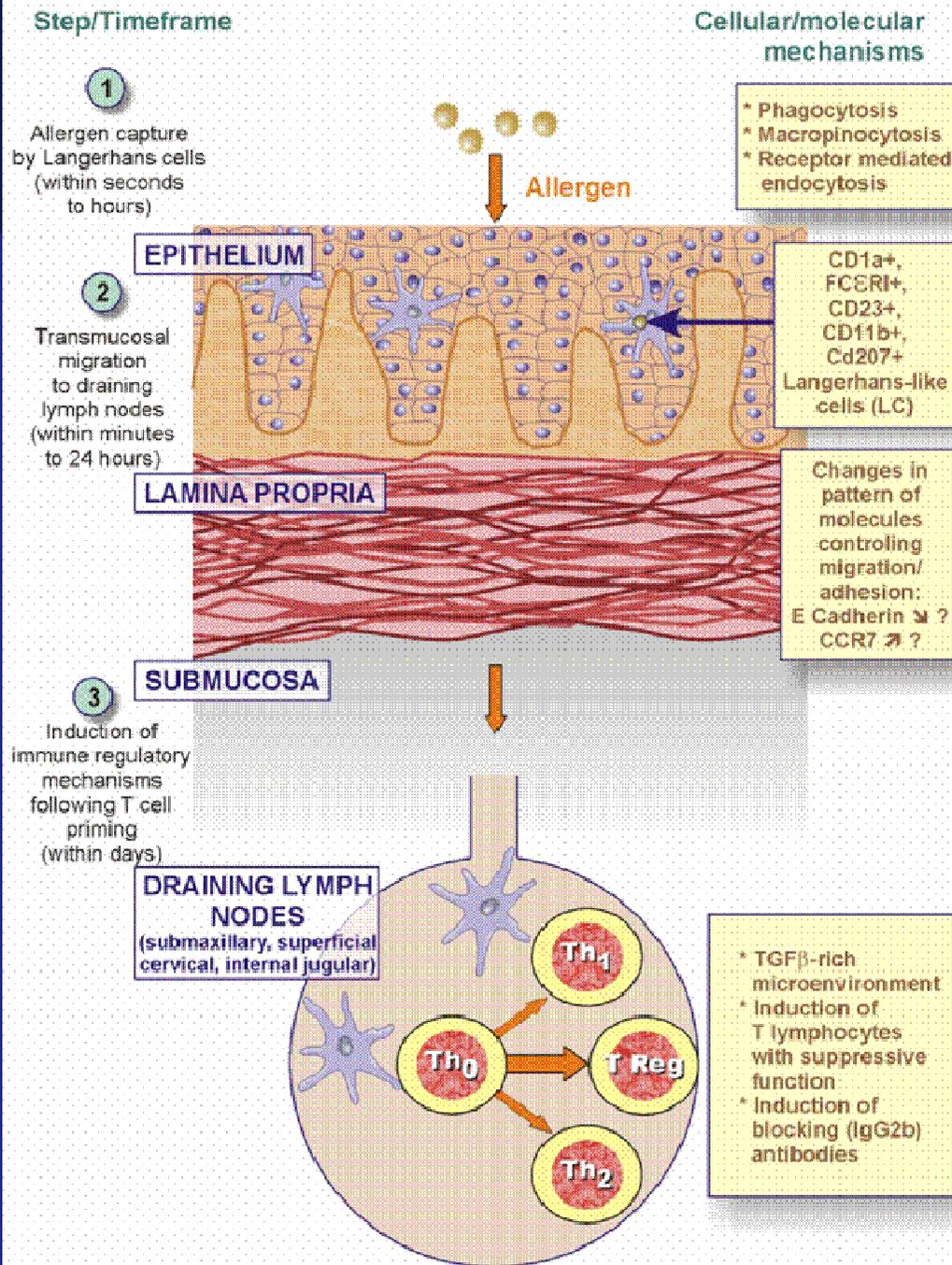


### Voie sublinguale (VSL) depuis 1992

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



# Immunsation sublinguale



- Caractéristiques des cellules de Langerhans buccales CLb :
  - Récepteur FcεR1 (I. Acquise)
  - Toll-Like Récepteur 4 (TLR4)
- Capture par les CLb :
  - Activation des TLR4 → phénotype tolérogène

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

# Pratique de l'ITS

# Quels allergènes pour l'ITS ?

- **Extraits allergéniques standardisés ++: qualité**
- **Extraits aqueux: voie injectable & sublinguale**
- **Extraits modifiés :  
voie injectable**
  - Adsorbés sur hydroxyde d'aluminium ou phosphate de calcium; d'autres en Europe...
  - *Antigènes recombinants bouleau (étude r Bet v1 phase III)\**

\* G. Pauli et coll



# Bonnes pratiques de l'ITS injectable

- Voie sous-cutanée stricte
- Les injections doivent être effectuées sous surveillance médicale +++
- La réalisation est confié généralement au médecin traitant
- Le médecin pratiquant l'injection doit avoir à sa disposition une trousse d'urgence +++

# Trousse d'urgence pour immunothérapie injectable

- Adrénaline aqueuse injectable
- Antihistaminiques injectables :  
POLARAMINE\*
- Corticoïdes injectables  
β2 mimétiques en spray + chambre  
d'inhalation : VENTOLINE\*
- Cathéters pour abord veineux + soluté de remplissage
- Matériel pour oxygénothérapie

# Bonnes pratiques de l'ITS injectable

- **Avant l'injection**

- Examen clinique; mesure du DEP en cas d'asthme; bilan de tolérance des injections précédentes; reporter l'injection si besoin

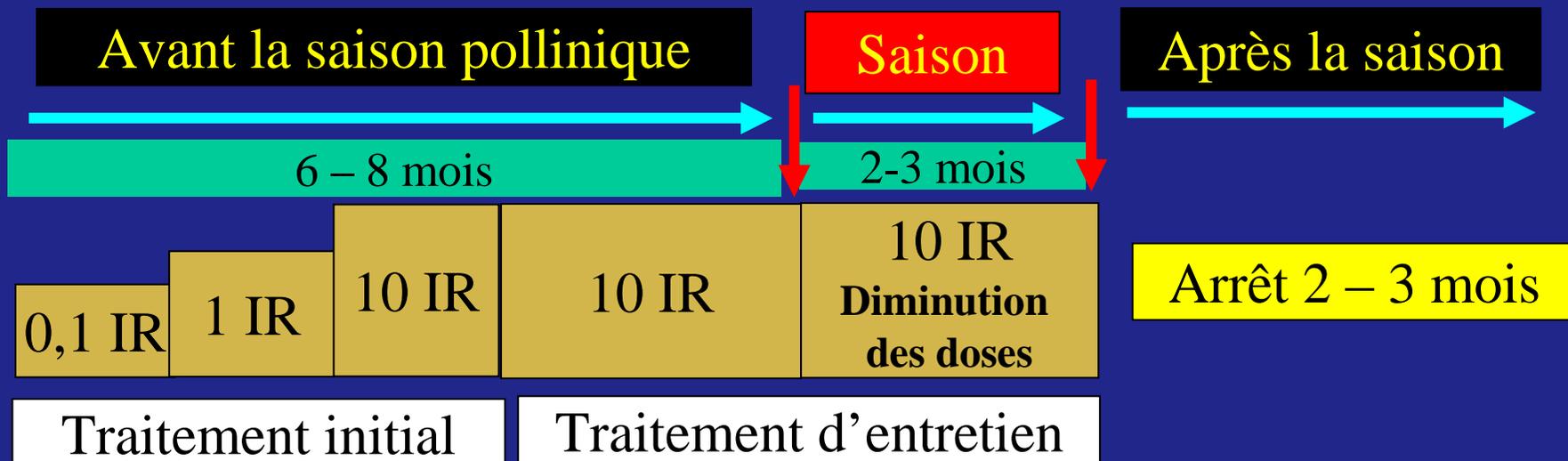
- **Après l'injection**

- **Surveillance systématique du patient pendant 30 min au moins (*risque de choc dans les 30 min*)**
- **Trousse (anti-H1, CSI, Bronchodilatateur) : réactions modérées dans les 24H00**

# Désensibilisation injectable

## Exemple de protocole de traitement

- Dans le cas d'une allergie saisonnière (pollens)



1 injection hebdomadaire 1 injection / 15 jours ou / mois

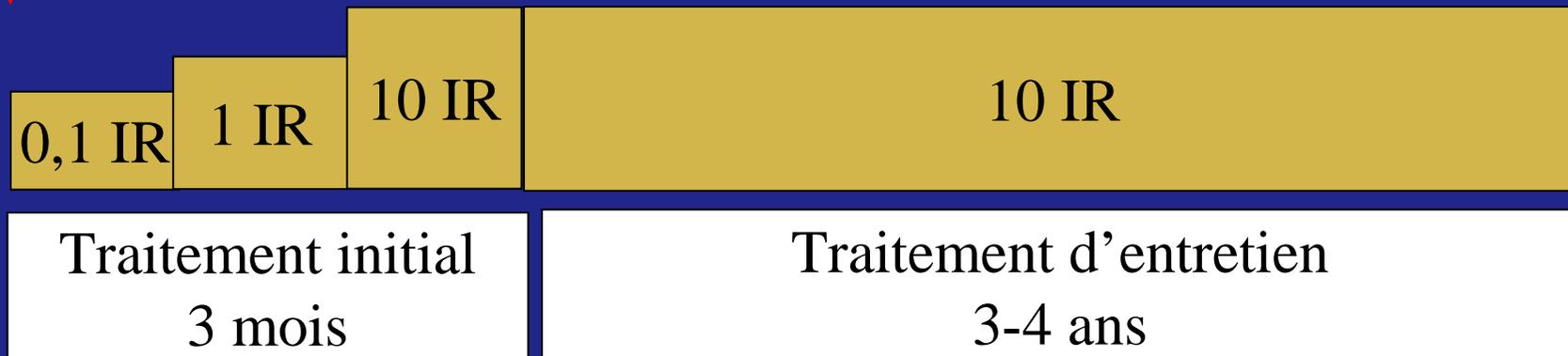
Si l'arrêt dure moins de 2 mois, le traitement est repris à la dose d'entretien (1 injection/mensuelle), mais plus prudent de reprendre la progression des doses

# Désensibilisation injectable

## Exemple de protocole de traitement

- Dans le cas d'une allergie perannuelle (acariens, chat, ...)

Début du traitement



1 injection hebdomadaire

1 injection mensuelle

## De l'ITS Injectable vers l'ITS par Voie Sublinguale

- ITS injectable: efficacité prouvée mais effets secondaires systémiques parfois graves.

### Intérêt de l'ITS Sublinguale

- Facilité d'administration: traitement pris à domicile
- Peu de contraintes: déplacement-attente en consultation - surveillance.
- Pédiatrie: refus des injections chez les enfants.

# OMS Position Paper 1998 EAACI & ESPACI Position Paper 1998

« Properly controlled, well-designed studies employing sublingual immunotherapy provide evidence that this form of therapy may be a viable alternative to parenteral injection therapy »

*L'ITSL est validée et reconnue*



## **A.R.I.A Position Paper 2001... 2007**

### **Recommandations pour l'ITS sublinguale**

- **Indications identiques à celles de l'ITS injectable.**
- **Chez les patients présentant des effets secondaires à l'ITS injectable ou la refusant.**
- **Les doses doivent être 50 à 100 fois plus élevées que celles de l'ITS injectable.**

# Immunothérapie par voie sublinguale

## Niveau de preuve

Total 979 patients (484 traités / 475 placebo)

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 dont 2 avec asthme
  - Graminées = 5
  - Pariétaire = 5
  - Olivier = 2
  - Ambroisie, chat, bétulacées, cyprès = 1

# Modalités d'Administration

- Le traitement est confié au patient et pris au domicile.
- Un schéma de traitement est remis au patient.
- La solution ou le comprimé d'extraits allergéniques est déposé sous la langue et le patient garde ces extraits pendant 2 min avant de les avaler ou les cracher.

# Durée du traitement

- **Entre 3 à 5 ans: durée optimale**
- **En cas d'absence d'amélioration:**
  - **Après 6-9 mois de traitement pour une allergie perannuelle; attendre 12 mois si patient motivé**
  - **Après 2 années consécutives de traitement pour une allergie saisonnière**

***Il faut reconsidérer le traitement***

- Place de l'ITS
- Mode d'action
- Modes d'administration
- **Indications et contre-indications**
- ITS du futur



## Place de la désensibilisation dans la prise en charge de la rhinite allergique

*Consensus ARIA 2001 ... 2007*

**Rhinite  
légère  
intermittente**

**Rhinite modérée/  
sévère  
intermittente**

**Rhinite  
légère  
persistante**

**Rhinite  
modérée/  
sévère  
persistante**

**Corticoïdes par voie nasale**

**Cromones par voie nasale**

**Antihistaminique H1 (oral ou local)**

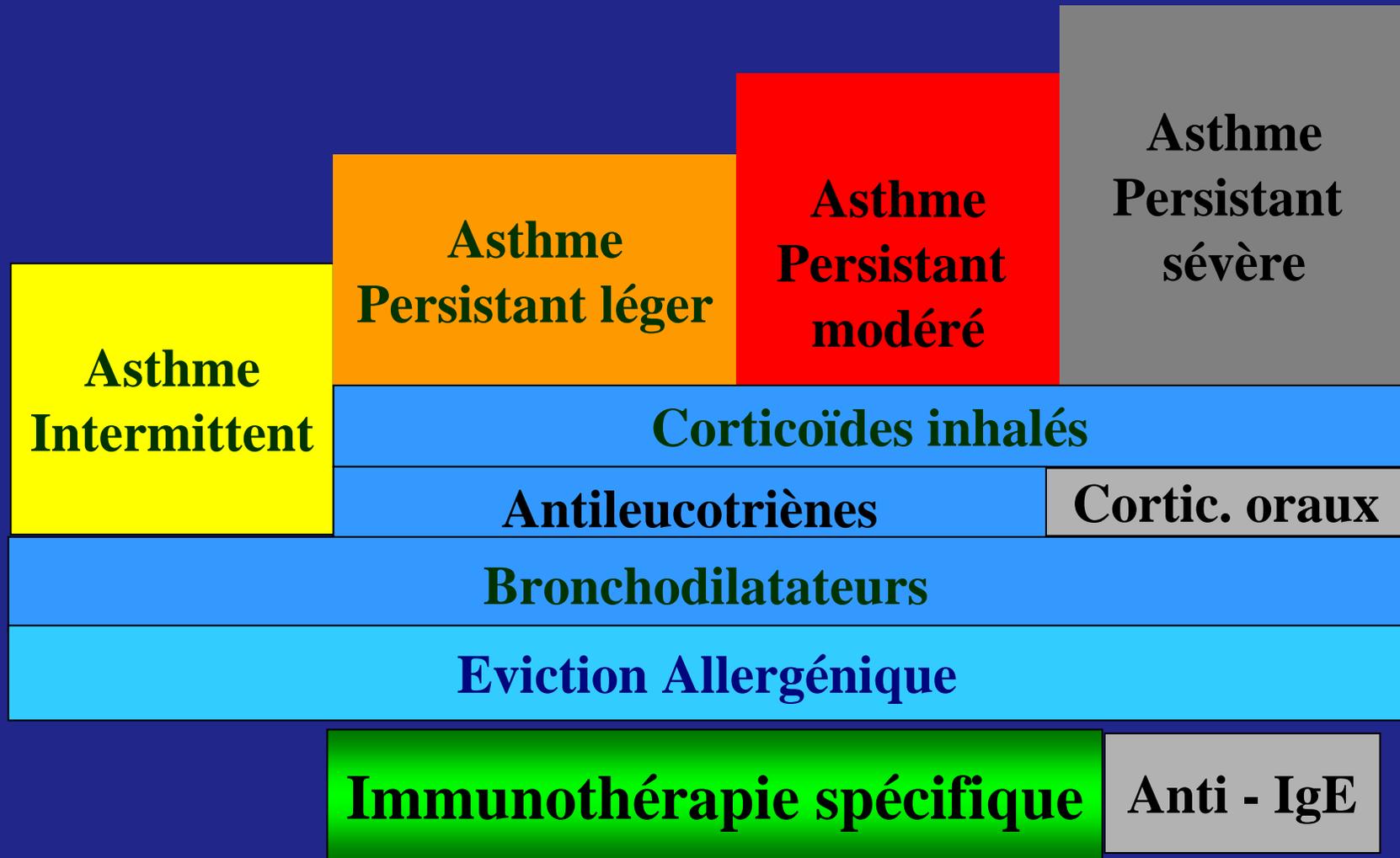
**Décongestionnant nasal ou oral (< 10 jours)**

**Eviction allergénique**

**Immunothérapie spécifique**

# Place de la désensibilisation dans la prise en charge de l'asthme allergique

*Consensus OMS*



# Les contre-indications à la désensibilisation

- Asthme sévère ou non contrôlé
- Maladies dysimmunitaires
- Déficit immunitaire grave
- Affections néoplasiques
- Traitement par  $\beta$ -bloquant; IMAO
- Age < 5 ans
- Grossesse
  - Pas de mise en route d'une ITS
- Traitement par IEC
  - favorise l'apparition d'œdème de Quincke lors d'une IT aux venins d'hyménoptères (CI relative)

# Le rôle de l'allergologue

- L'indication d'une ITS ne peut être posée que par l'allergologue d'autant que l'atopique est le plus souvent polysensibilisé
  - Allergies croisées ou cosensibilisations ?
  - Risque de sensibilisation si ITS mal posée
- Le patient est informé des modalités de suivi, de la durée et des risques potentiels du traitement (*consentement éclairé du patient ou des parents pour l'ITS injectable*)
- L'allergologue informe le médecin traitant des modalités de suivi du protocole

# Bonne pratique de l'immunothérapie injectable

- Avant l'injection

- Examen clinique; mesure du DEP en cas d'asthme; bilan de tolérance des injections précédentes

- Pendant l'injection

- Injection face externe deltoïde
- vérifier si pas d'infraction veineuse

- Après l'injection

***Surveillance systématique du patient pendant 30 minutes au moins***

# Immunothérapie par voie sous-cutanée: effets secondaires

- Réactions locales
  - Œdème + érythème
  - Nodules sous-cutanés
- Réactions « syndromiques »
  - Rhino-conjonctivite ; asthme
- Réactions systémiques (14% des cas)
  - Urticaire ; Œdème de Quincke
  - **Choc anaphylactique (< 30 min)**

# Bonne pratique de l'immunothérapie par voie sublinguale (ITSL)

- **Arrêt immédiat de l'ITSL si plaie ou** effraction muqueuse buccale (soins dentaires ou stomatologiques, blessure buccale...)
- **Si arrêt, quelqu'en soit le motif, ne pas reprendre le traitement sans l'autorisation de l'allergologue**

# ITSL: Effets Secondaires

- Plus fréquents: réactions locales
  - Prurit endo-buccal
  - Œdème bucco-labial
- Moins fréquents:
  - Troubles digestifs
  - Rhino-conjonctivite
- Rares:
  - Urticaire
  - Asthme léger
- 1 choc anaphylactique rapporté à ce jour : *erreur du patient (mais ITSL sans surveillance médicale)*

# IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE DU FUTUR

- EFFICACITE : Augmenter l'immunogénicité
  - TOLERANCE : Réduire l'allergénicité

## LES NOUVEAUX ALLERGENES

- Pureté et stabilité des allergènes fabriqués
- Codage d'allergènes ou de peptides recombinants

# Le futur de l'ITS

... à 1 an

- Amélioration de la forme galénique :  
**comprimés sublinguaux** (demande d'AMM en cours)
- Protocoles plus courts pour les allergies polliniques

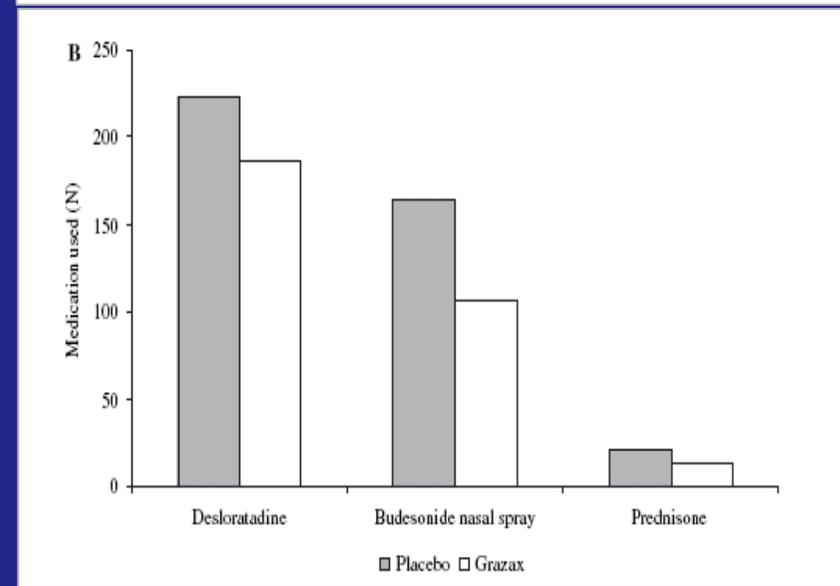
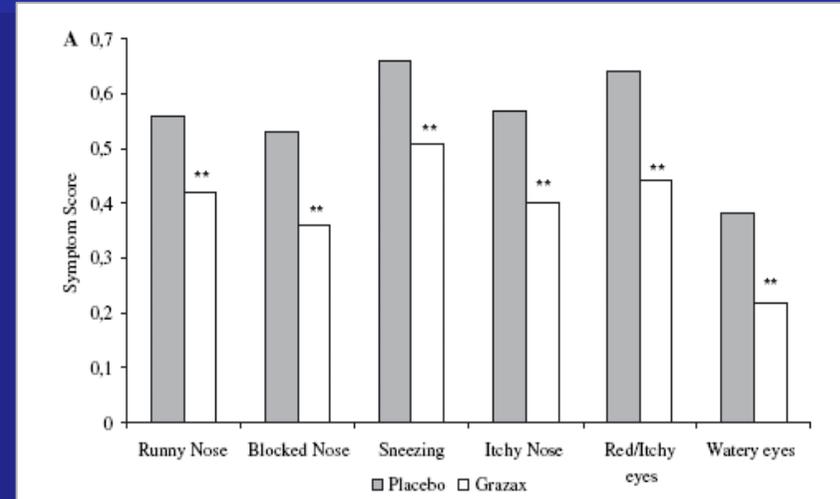
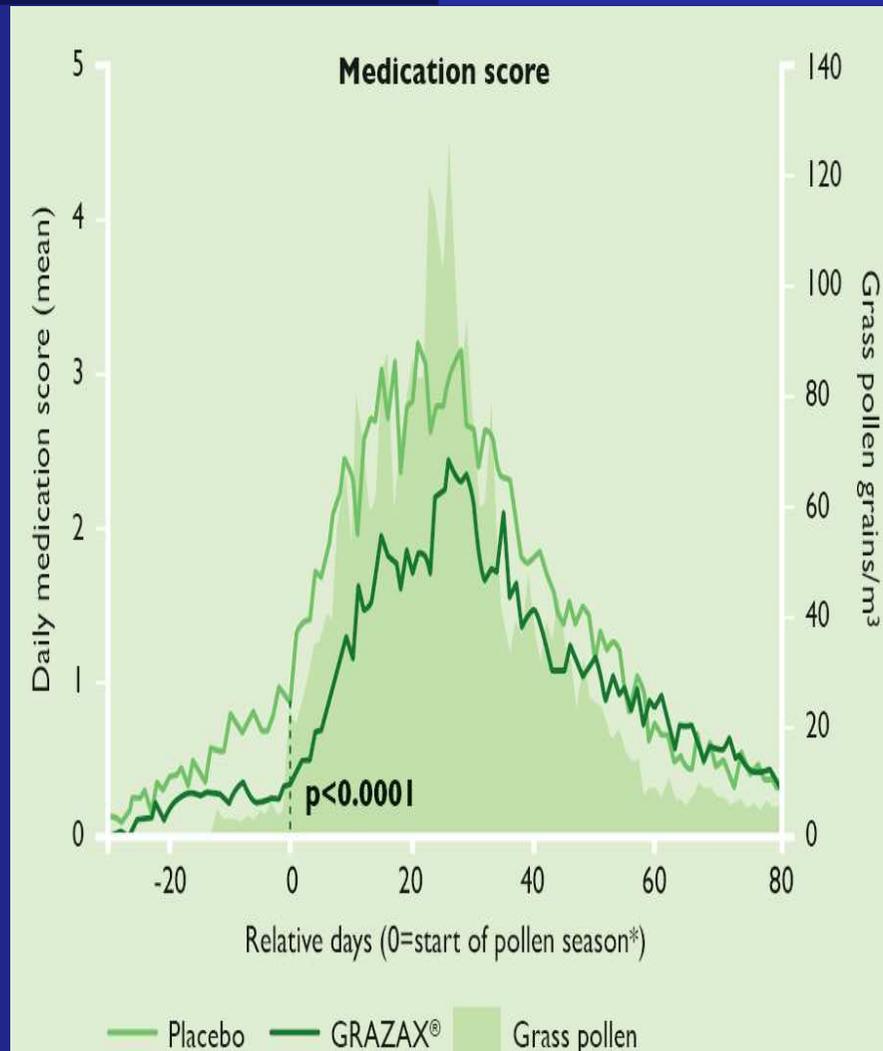
# Le comprimé



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

# 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

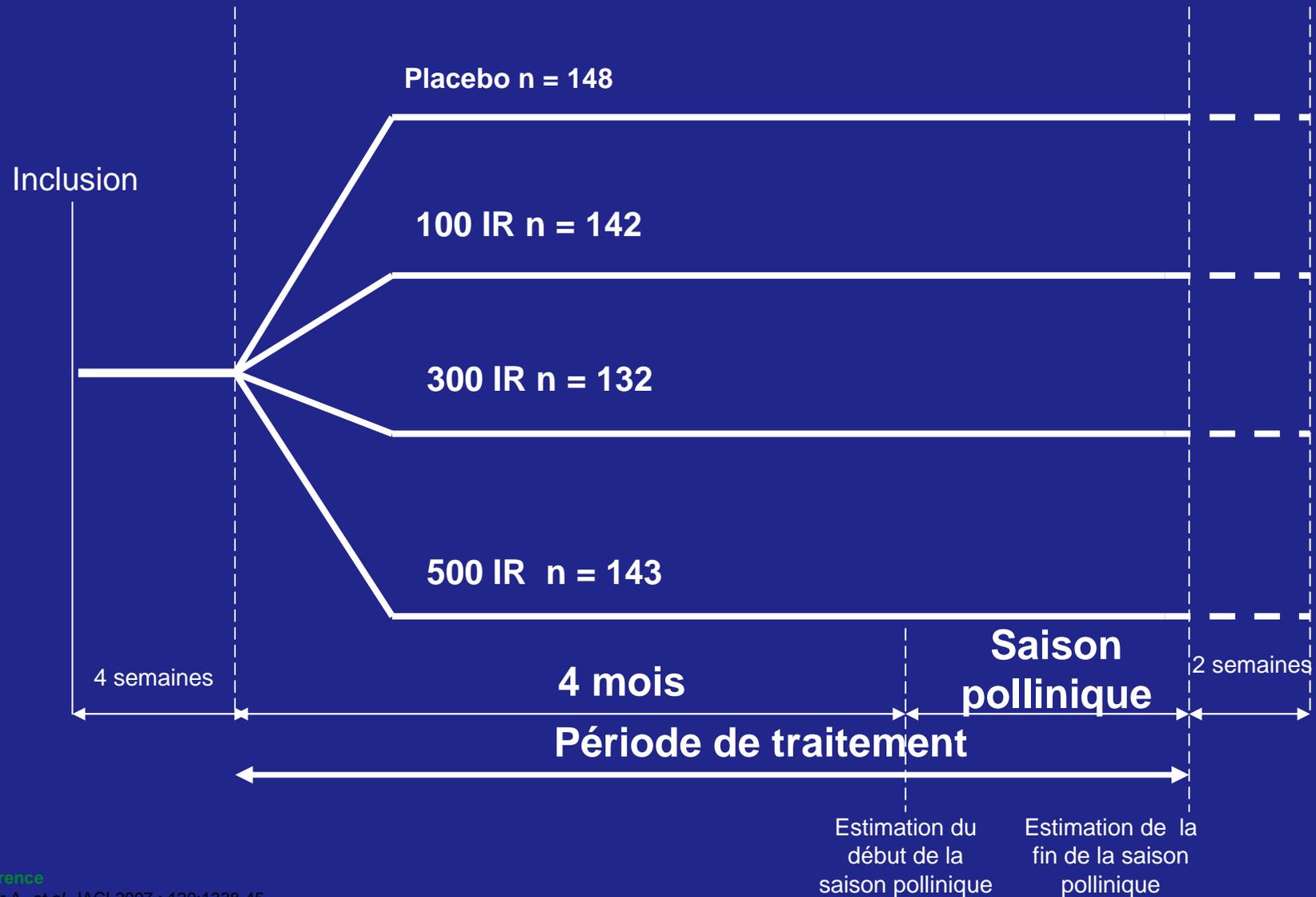
D'après Dahl R et coll. JACI 2006;118:434-40

# Efficacité de l'ITS sublinguale comprimé (5 graminées : ORALAIR\*) n = 569



Randomisation

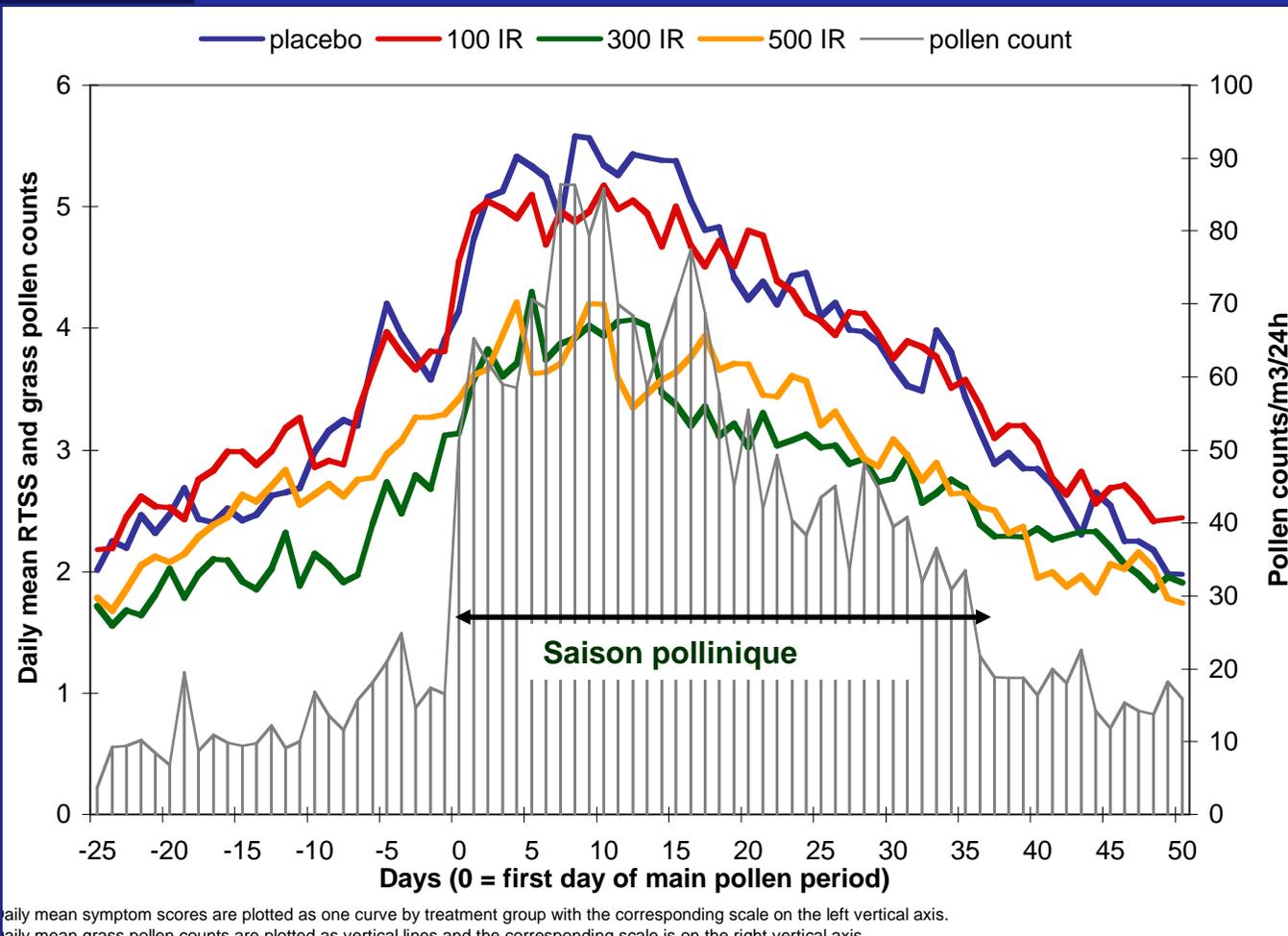
Fin de la saison pollinique  
Fin de l'étude



## Reference

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

# Critère primaire d'efficacité: score RTSS

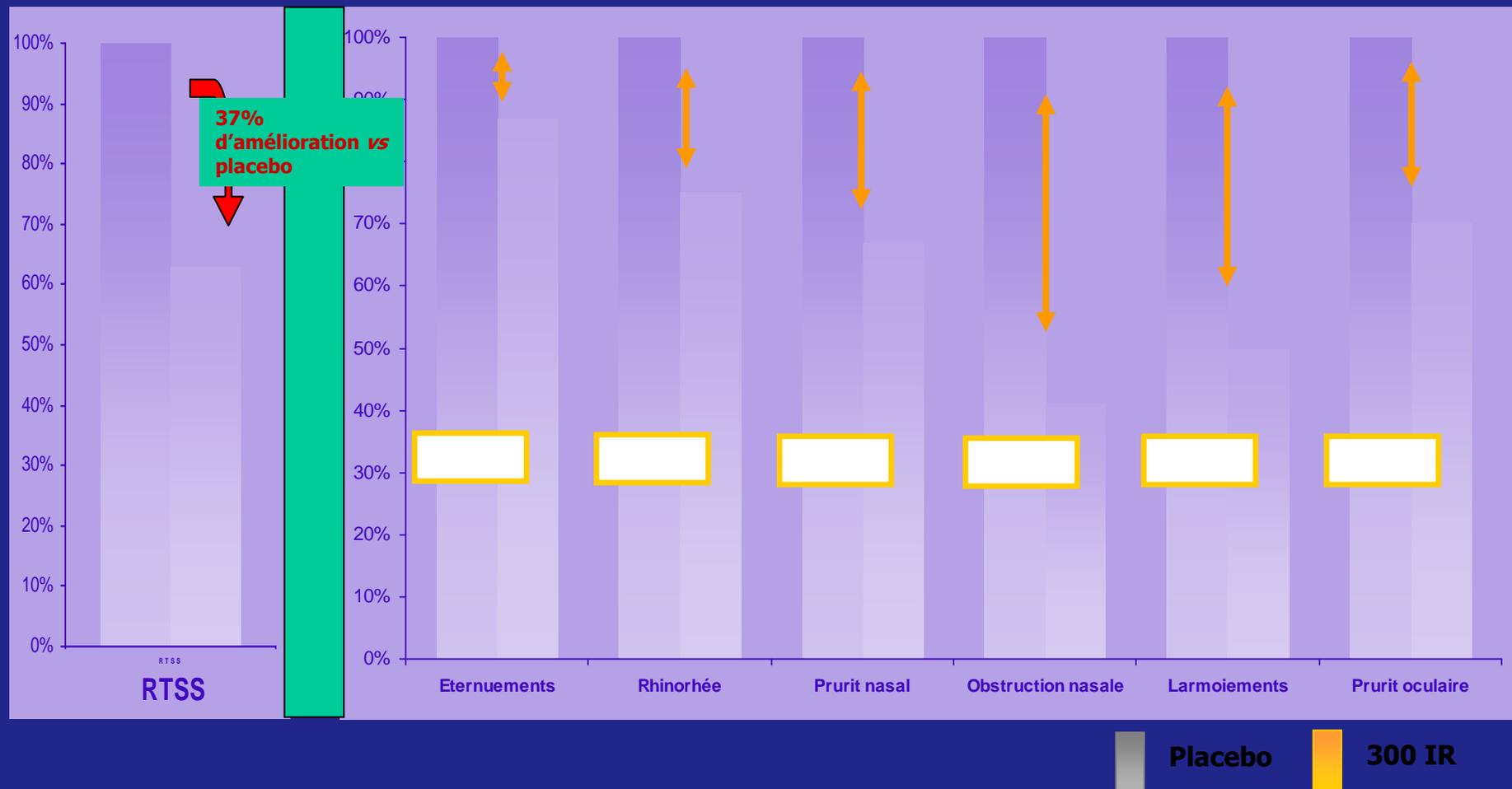


➔ **Efficacité significative des doses 300 IR et 500 IR dès le 1<sup>er</sup> jour et durant toute la saison pollinique y compris au moment du pic**

Reference

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

# Scores individuels sur chacun des symptômes pour le groupe 300 IR

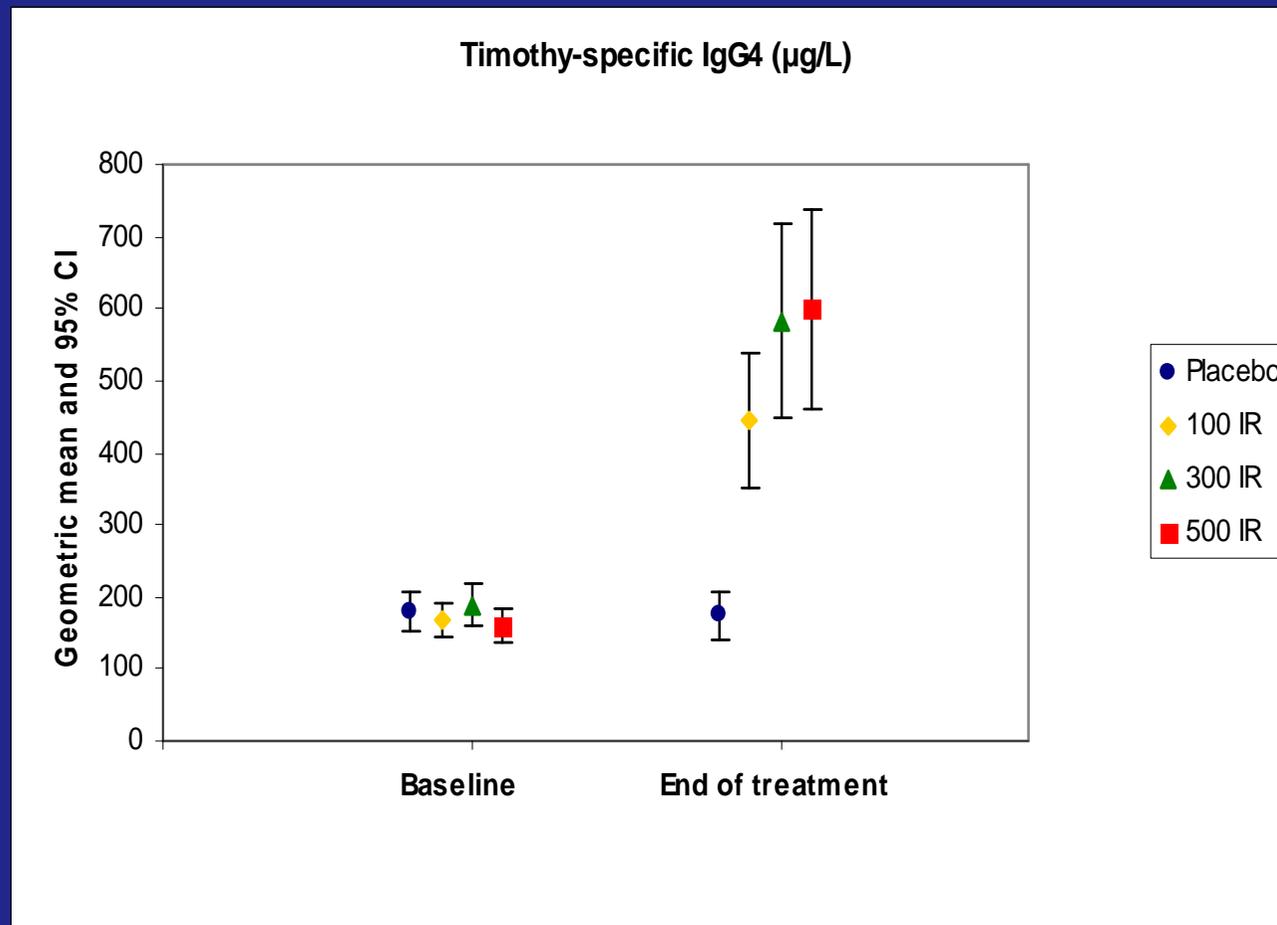


⇒ Efficacité significative sur tous les symptômes nasaux et oculaires

Reference

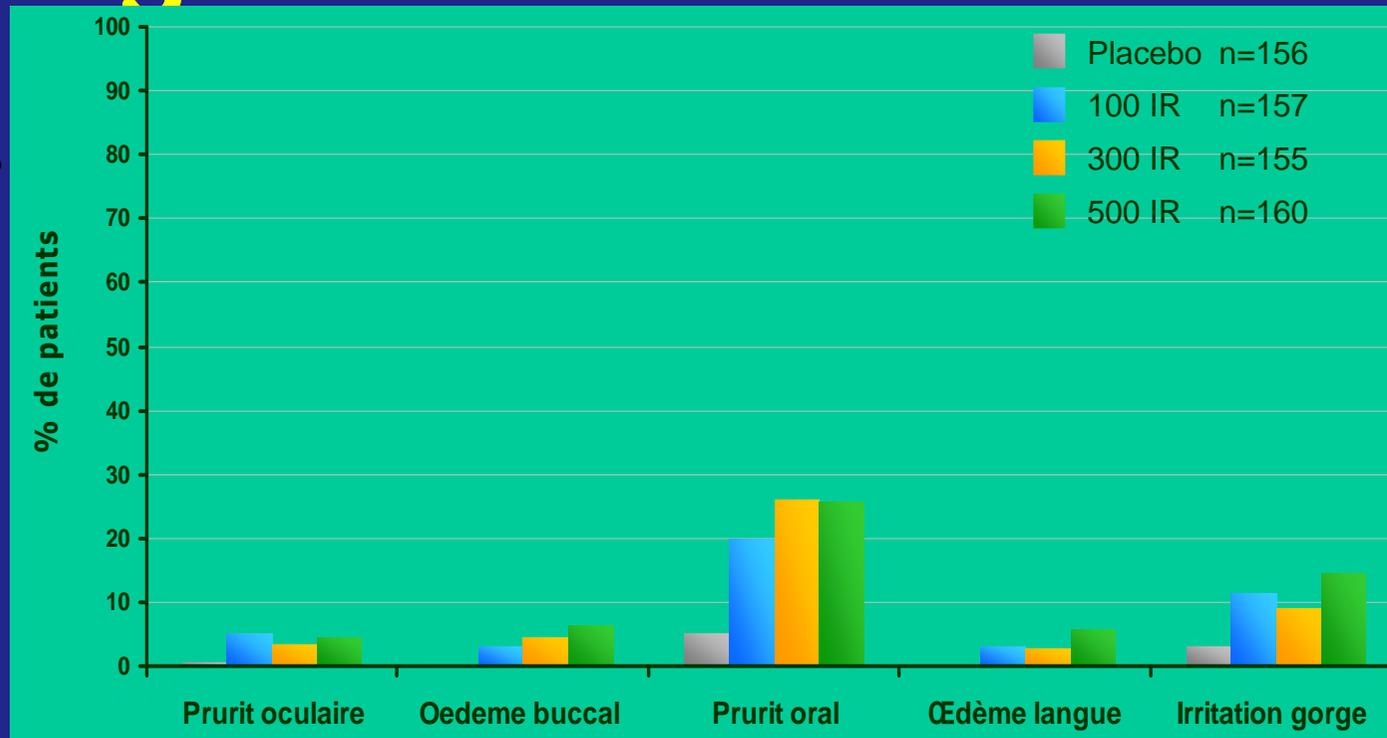
D'après Didier A. et al. JACI 2007 ; 120:1338-45

# Evolution des marqueurs immunologiques (comprimé 5 graminées :Oralair\*)



Reference  
Didier A et al . Allergy (sous presse)

# Tolérance et sécurité de la forme comprimé en sublinguale



- 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>	Ib	Ia
<i>Efficacité asthme adulte</i>	-	Ia
<i>Efficacité rhinite enfant</i>	-	Ia
<i>Prévention asthme</i>	-	Ib
<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.

# Le futur de l'ITS

## ... à 3 – 5 ans

- Allergènes recombinants
- Nouvelles indications de l'ITSL
  - Allergie alimentaire ( lait de vache, noisette, arachide ...)
  - Allergie au latex, aux venins d'hyménoptères
  - Dermatite atopique
  - Enfants < 5 ans
- **Nouvelles formulations et nouveaux adjuvants biologique ou synthétiques facilitant contact, présentation et capture de l'allergène par les cellules dendritiques de la muqueuse sublinguale (1, 2)**
- Immunothérapie épicutanée (EPIT) ? : étude pilote enfants avec APLV (3)

(1) Razafindratsita A et coll. JACI 2008; 120:278-85

(2) Van Overvelt L et coll. CFA 2008 ( publication en cours) Etude chez la souris

(3) C Dupont et all Rev Fr Aller 49 (2009) 303 (CFA 2009 Poster)

# Le futur de l'ITS ...

## Synthèse des ADNc (Oligonucléotides) codant pour des allergènes recombinants

Peptides recombinants correspondant aux épitopes T de l'allergène Majeur (Feld 1, Der p1)

- Délétion ou mutation partielle de l'allergène rec (études sur de nombreux allergènes : chat, latex, bouleau, graminées, pariétaire, certains allergènes alimentaires ...); fragments, trimères
- Peptides dérivés des épitopes B (20 à 40 Aminés) (chez l'animal)
- Molécules hybrides (phléole : Phl p1, p2, p5, p6)
- **Conjugaisons allergènes – composé costimulateur**

# Conjugaison d'allergènes purifiés avec des composés ayant une activité co-stimulatrice

- Conjugaison d'1 Ag M de l'ambroisie (Amb a1) et du CpG ADN (6 paires de base) agoniste de TLR9; injection hebdo pendant pollinisation ambroisie

*Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG, Balcer-Whaley SL, Khattignavong AP, Lindblad R, et al. Immunotherapy with a ragweed-toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis. N Engl J Med 2006;355:1445–55*

- Conjugaison de l'allergène majeur du bouleau (r Bet v1) avec une protéine d'une bactérie
- Fusion chimérique de l'allergène Maj de l'acarien (D pter1) et d'un fragment d'IgG incluant INF $\gamma$

# Etudes d'ITLS avec produits de la biologie moléculaire

- Allergènes recombinants modifiés : effets Haires
- Allergènes recombinants non modifiés :
  - étude avec un recombinant : r Bet v1  
(Ag Maj. du pollen de bouleau)
  - Diminution score clinique très significative
  - Réduction de la réactivité cutanée
  - Augmentation des IgG4 spécifiques (2 études)
  - Peu d'effets secondaires

*Pauli G et al. EAACI 2006*

*Jutel M et al. J Allergy Clin Immunol 2005*

# ITSL Comprimé acariens: premiers résultats étude

## IIb/III\*

- 509 adultes (7 pays) avec rhinite aux acariens persistante modérée à sévère
- 3 groupes traités : 1cp/ jour pendant l'année 2008 placebo, 300 IR, 500 IR (Dp /Df)
- Amélioration dès 4<sup>ème</sup> mois de traitement :  
Score moyen de symptômes ( $p < 0.0136$  comparés au placebo), qualité de vie pour 2 groupes traités (500 IR = 300 IR). *Poursuite De l'étude avec 300 IR*
- Tolérance satisfaisante

\* *Etude Stallergènes* : allergènes recombinants présentés sous la forme d'une protéine de fusion et des stratégies de formulation/adjuvantation. Avril 2009

# Le futur de l'ITS

... à 5 – 10 ans

Nouveaux vaccins d'ADN codant pour des allergènes recombinants couplés à des composés optimisant l'immunogénicité



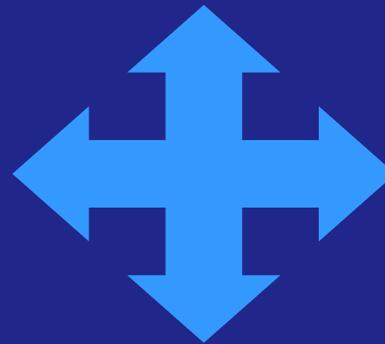
**C'est l'immunothérapie moléculaire**

# La prise en charge thérapeutique du patient allergique en résumé

## Eviction allergènes

Indiquée quand  
c'est possible

**Pharmacothérapie**  
efficacité  
sécurité  
administration facile



**Immunothérapie**  
efficacité  
prescription spécialiste  
peut modifier l'histoire naturelle de la maladie

**Education du patient**  
toujours indiquée

*Message ARIA*

# Quelle est la définition du médecin allergologue ?

Traduction pour la Société française d'allergologie du document de référence issu de l'Organisation Mondiale de l'Allergie (WAO) définissant le médecin allergologue.

*Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 48 (2008) 561–563*

[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

*F. Rancé a,\* , A. Didier b, M. Tunon de Lara c*