

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 contrôlées
 - 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
Valeta	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

Tsicopulos, 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

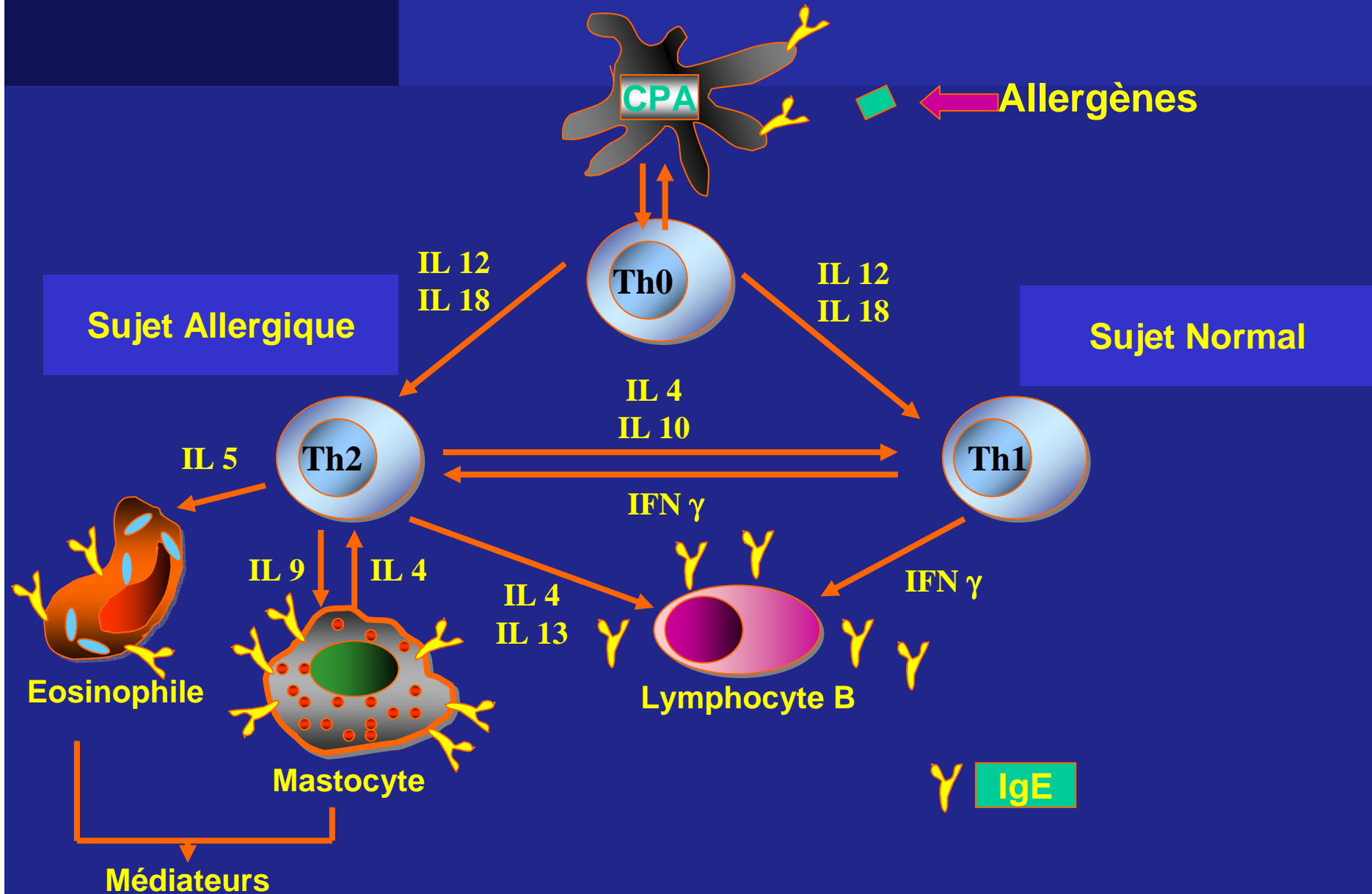
Principe

- **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

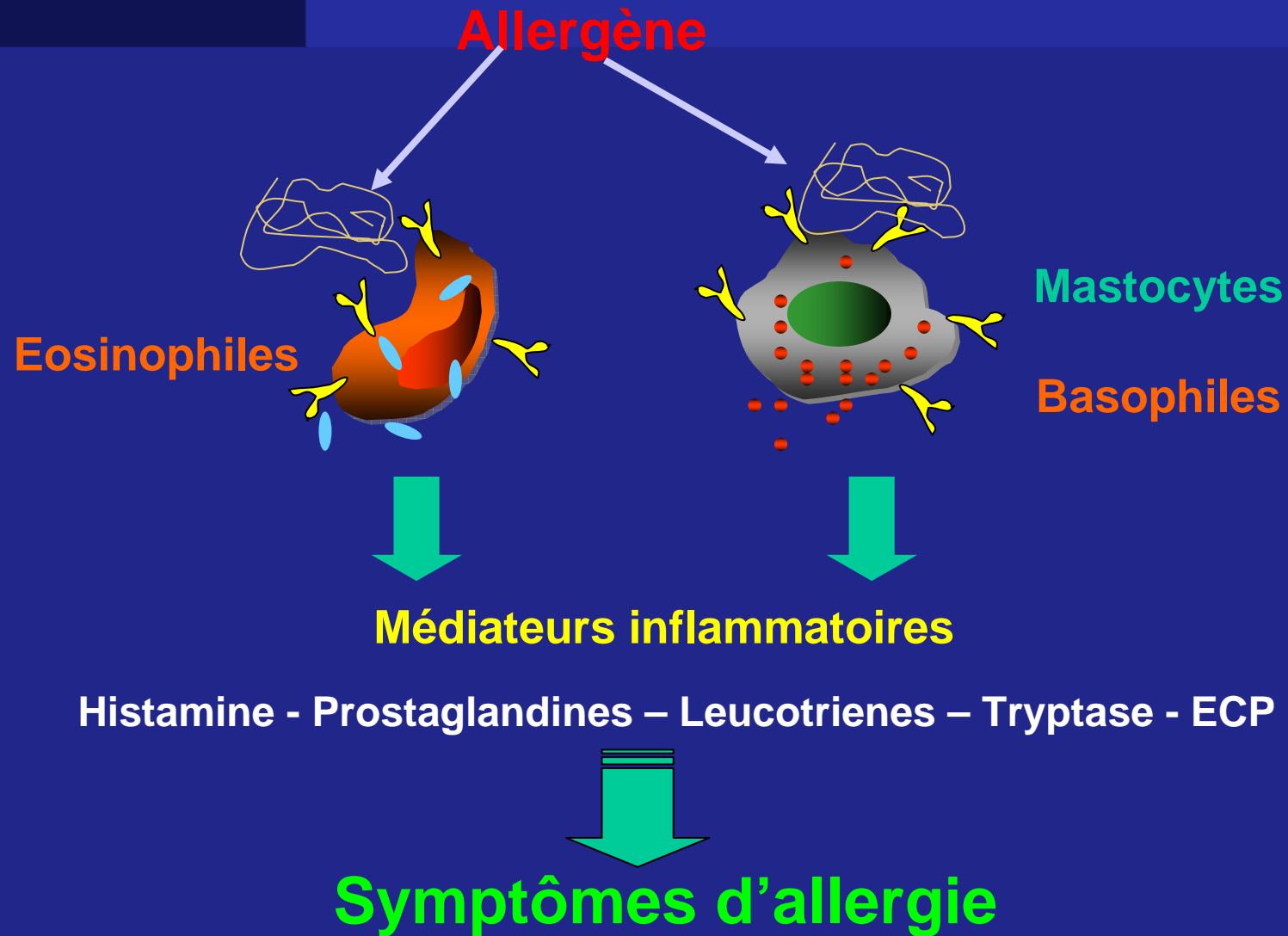
Mécanisme de l'Allergie

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

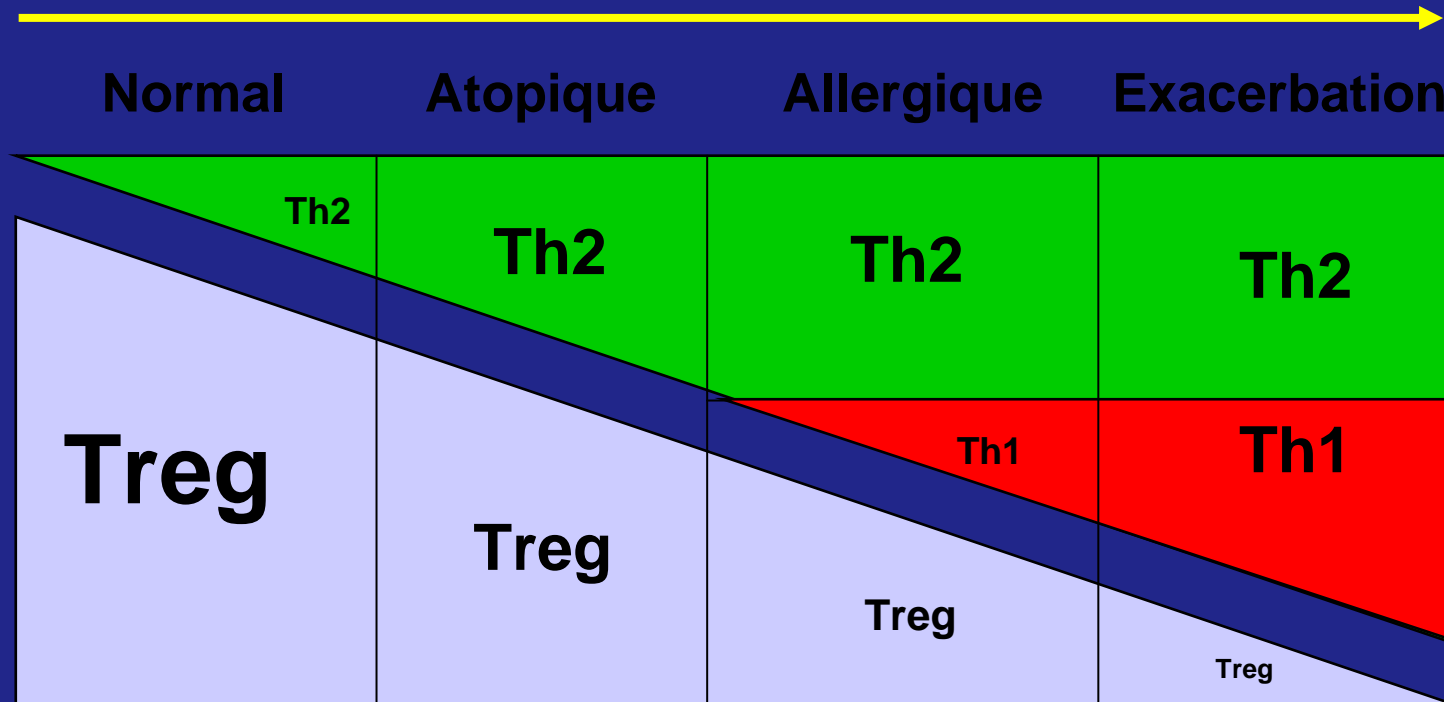
- Réduction de la synthèse de cytokines de type Th2
 - IL- 4 ; IL-13 (synthèse d ' IgE)
 - IL- 5 (inflammation des voies aériennes)
- Stimulation de cytokines pro-Th1/ anti-inflammatoires
 - IL-12
 - IFN- γ (effet inconstant)
 - IL-10

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

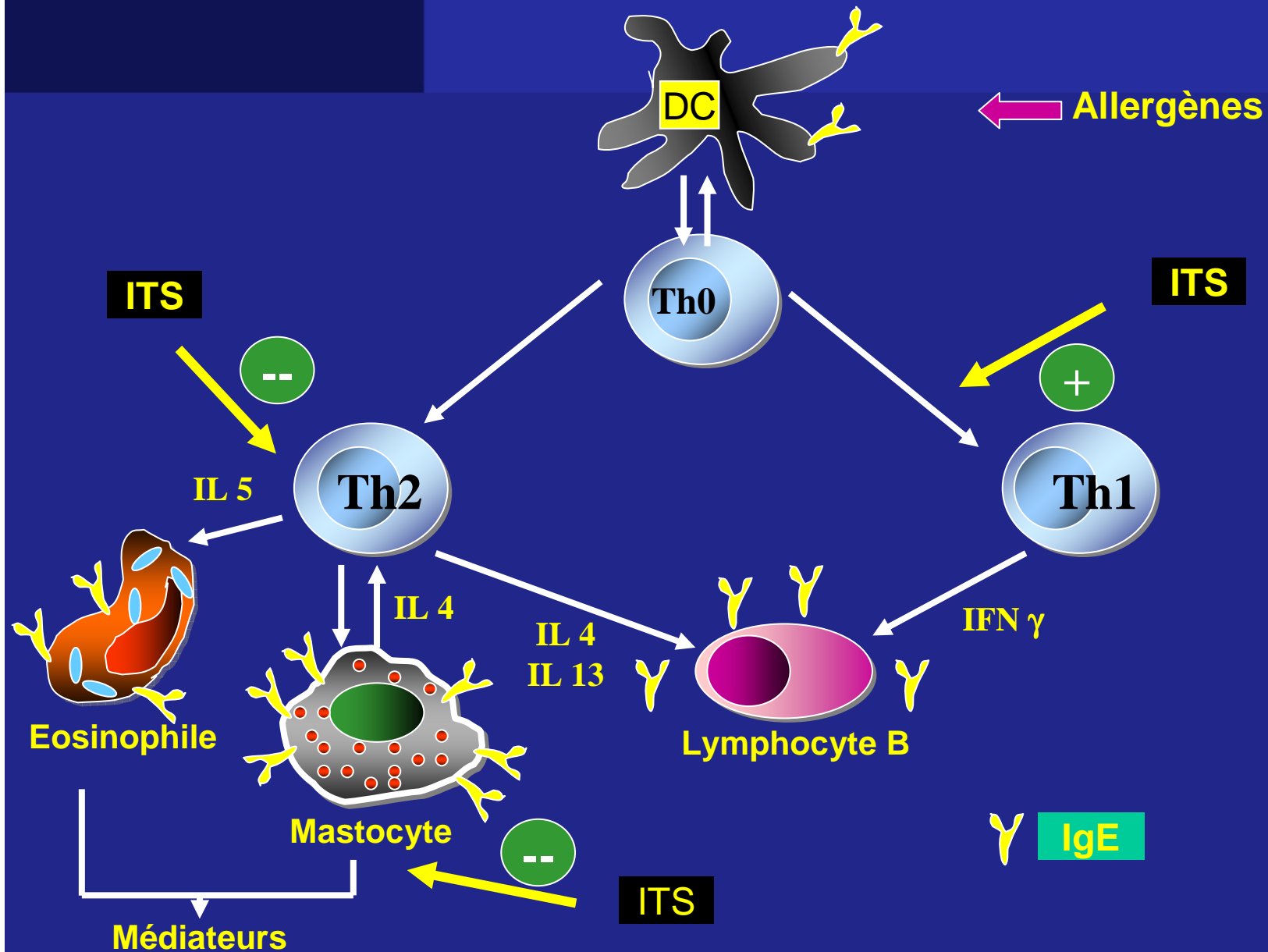
Impact sur les 3 dimensions de l'activation T dans les maladies allergiques



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 γ 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)

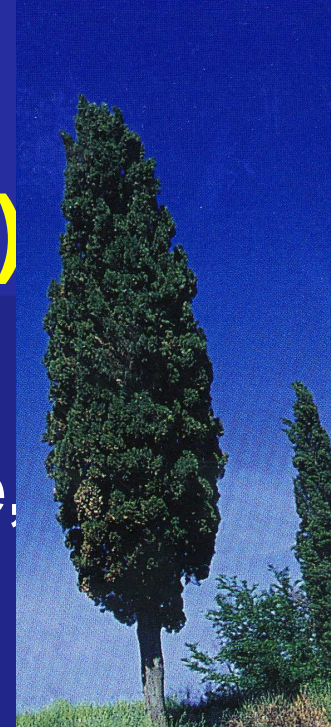
L'efficacité de la désensibilisation se traduit par:

- **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

Efficacité 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

Efficacité 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

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

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

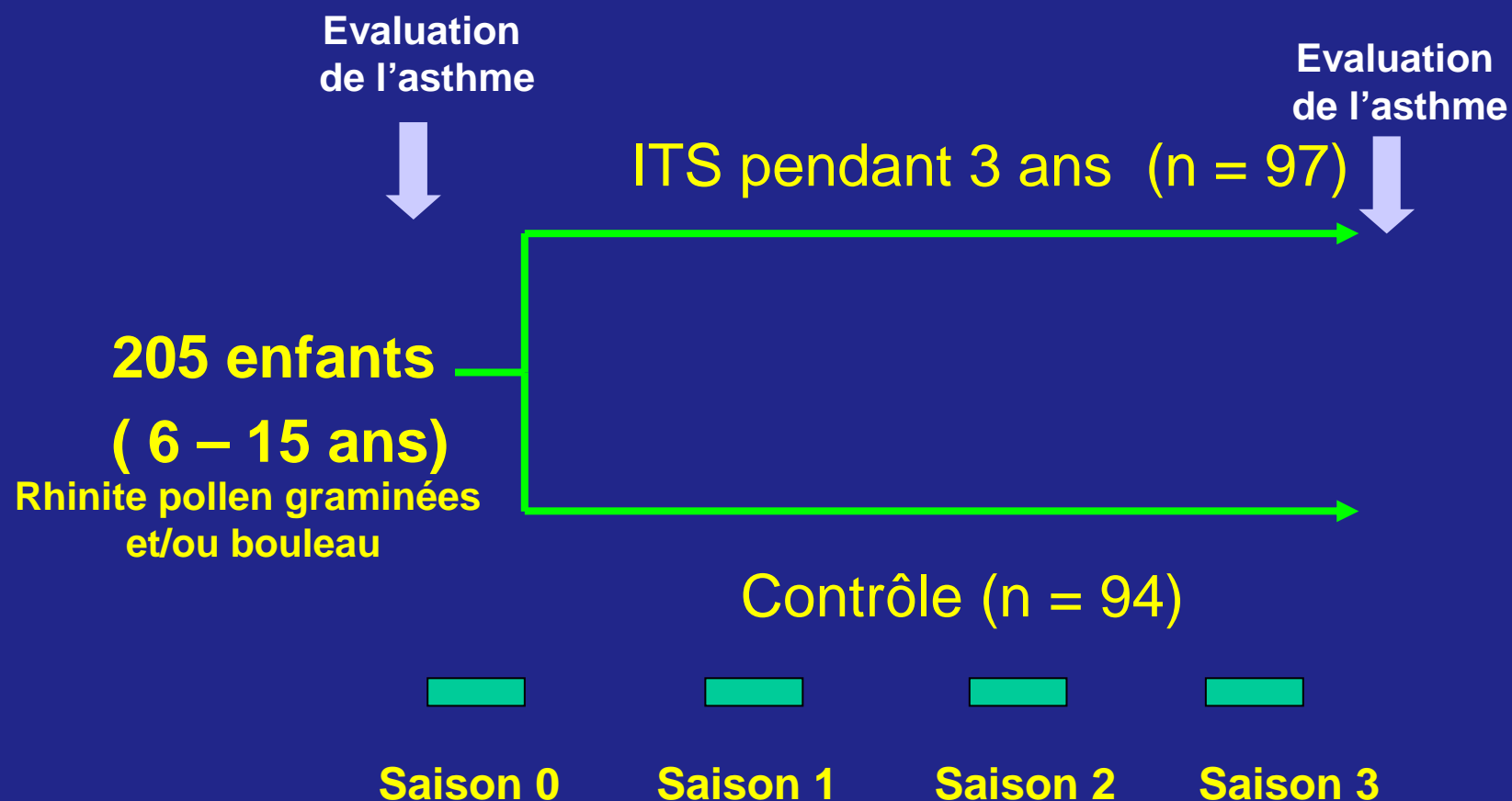
SIT administered to monosensitized patients with perennial allergic rhinitis, reduces non specific airwayresponsiveness

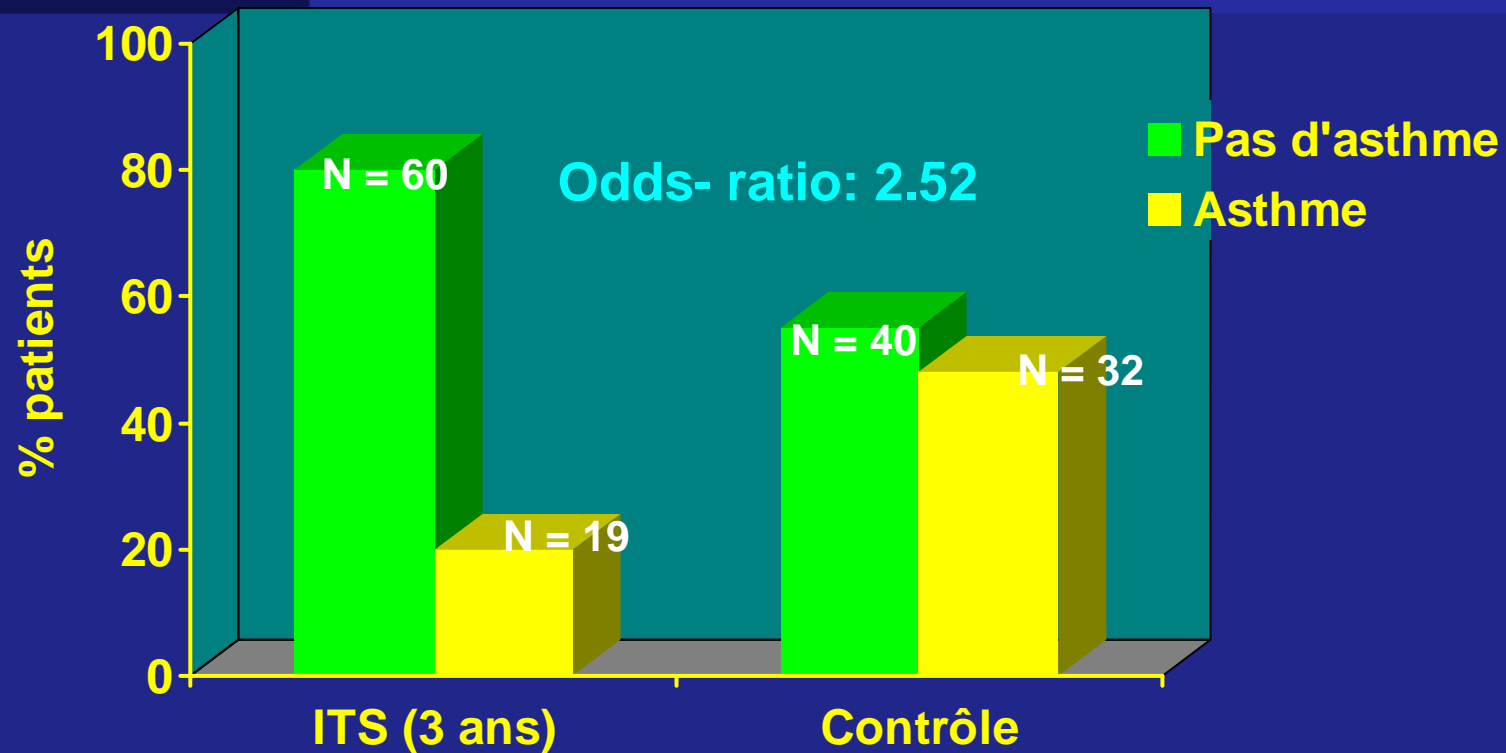
Grembiale R.D. et al. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162 : 2048-2052

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

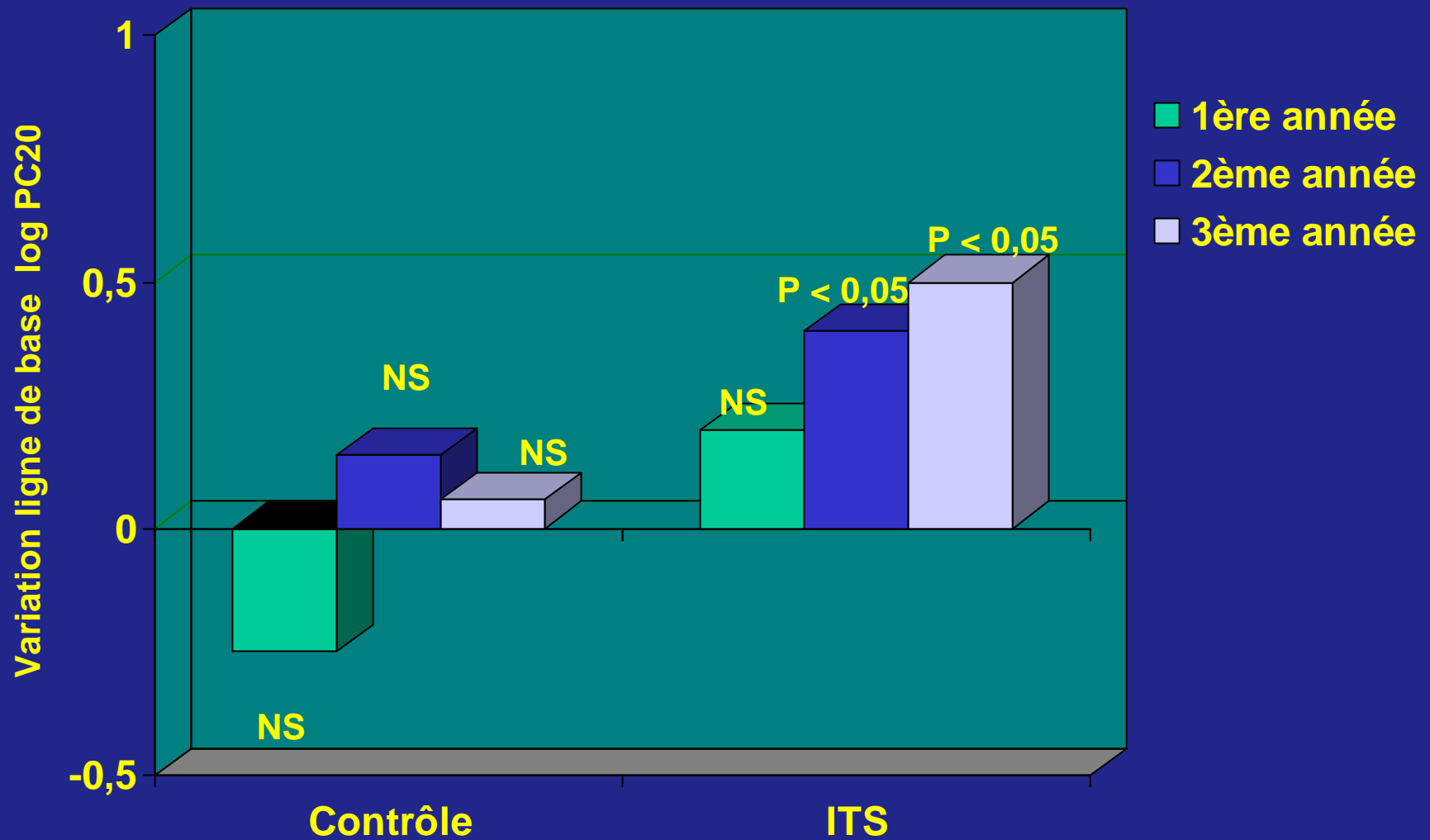
Möller et al J Allergy Clin Immunol 2002





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>	Pariétaire	4 ans
<i>Durham, 2000</i>	Graminées	3 ans
<i>Eng, 2002</i>	Graminées	3 ans

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

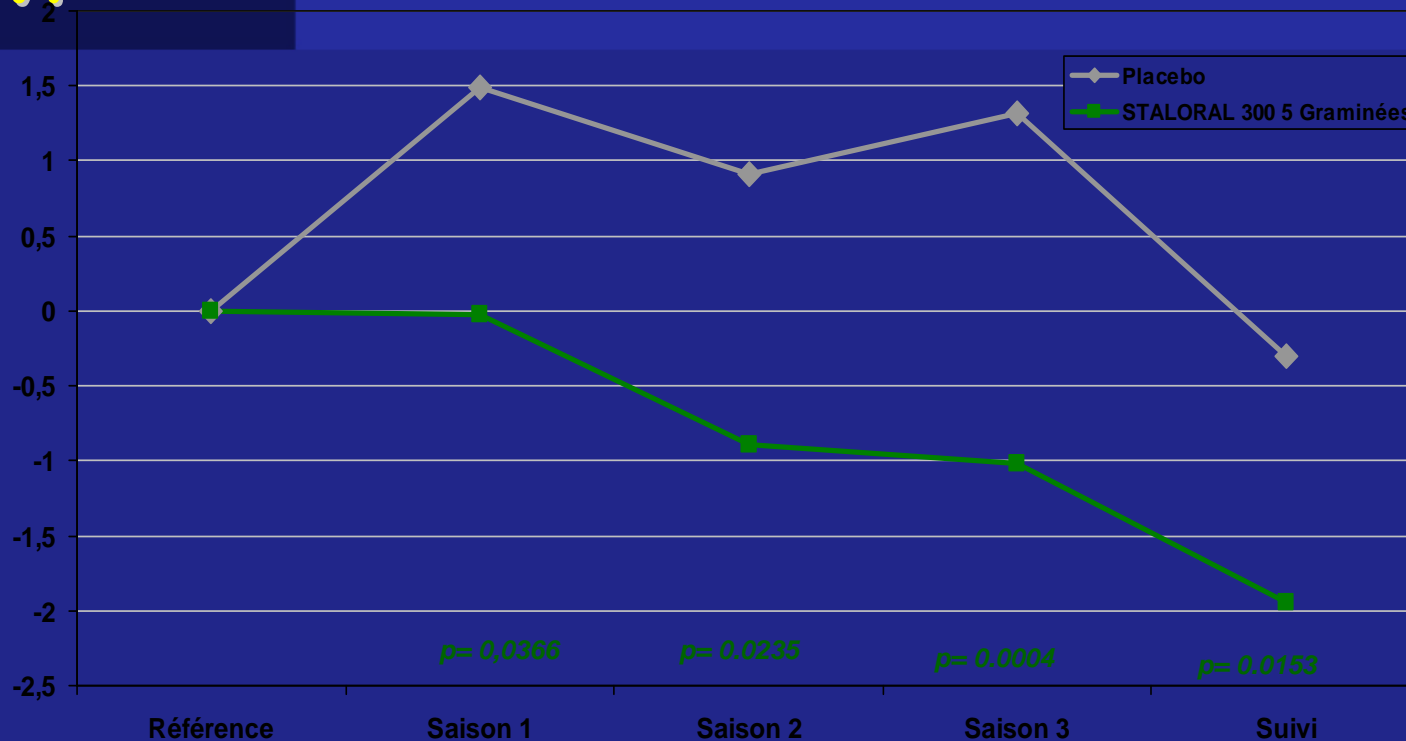
Modification de l'histoire naturelle de l'allergie

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)

H. Ott, J. Sieber, R. Brehler, R. Fçlster-Holst, A. Kapp, L. Klimek, O. Pfaar, H. Merk. Allergy 2009; 64:179-186

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

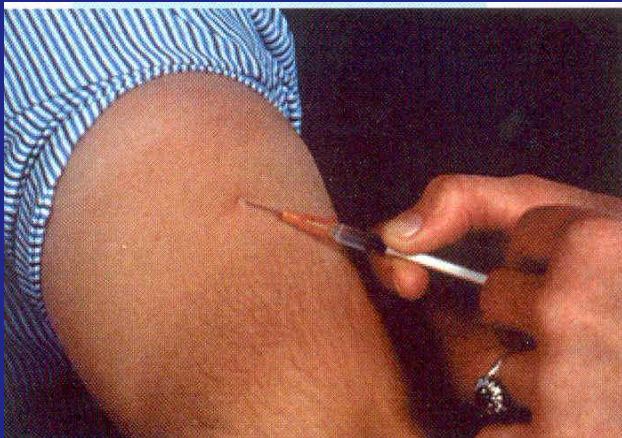
Senti G et coll. Proc Natl Acad Sci 2008;105:17908-12

Immunothérapie spécifique:

vers la voie sublinguale

Voie sous cutanée (SC)
depuis 1911

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

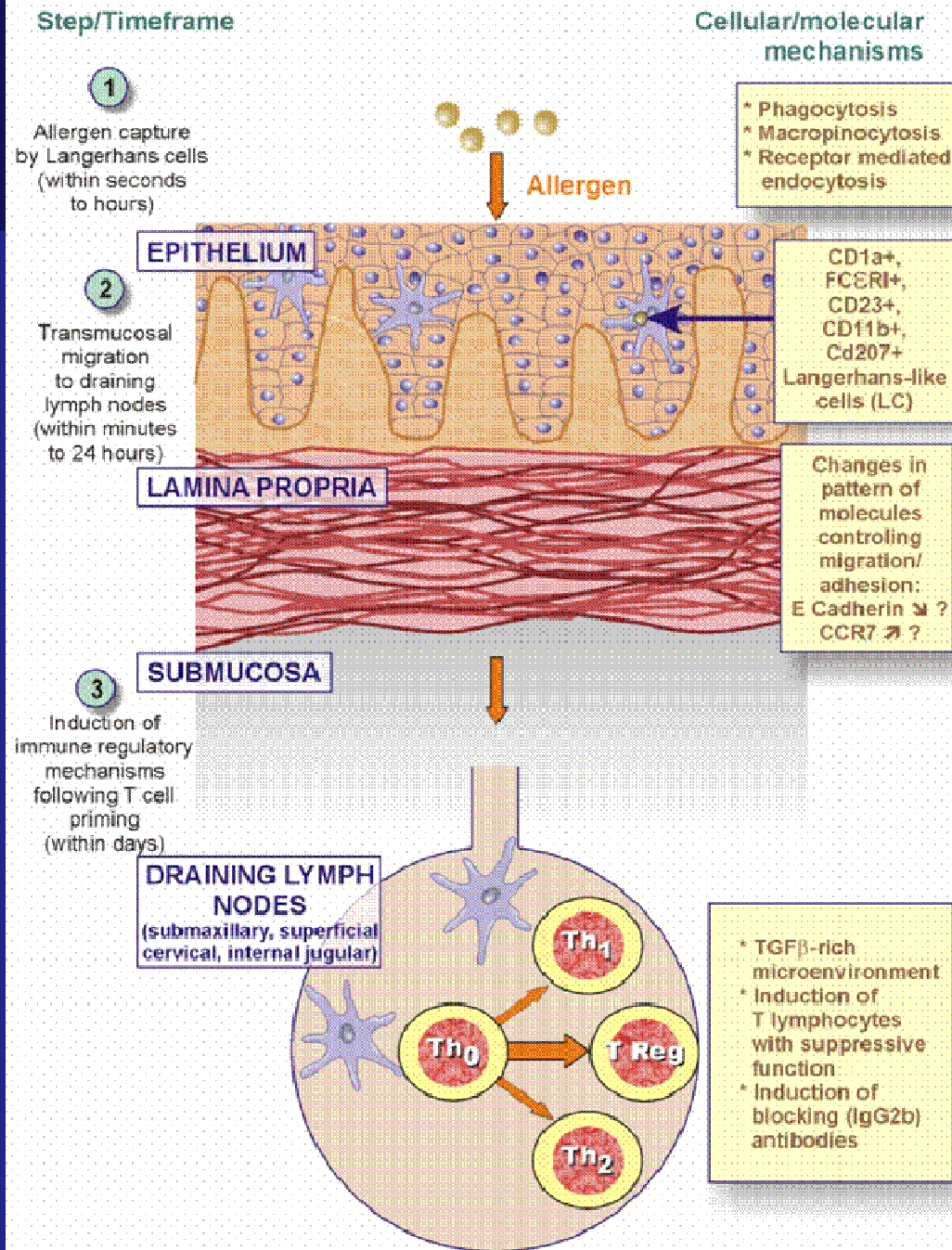


Voie sublinguale (VSL) depuis 1992

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



Immunisation 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

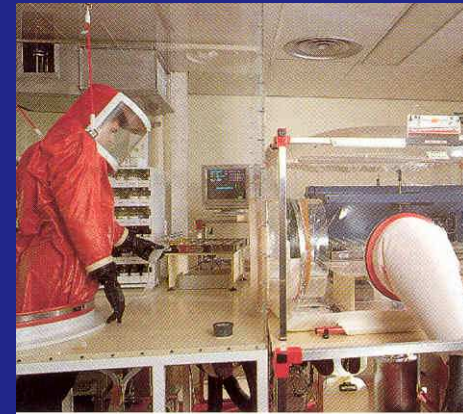
Moingeon et al., Allergy.
2006, 61: 151-165.

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
- β 2 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

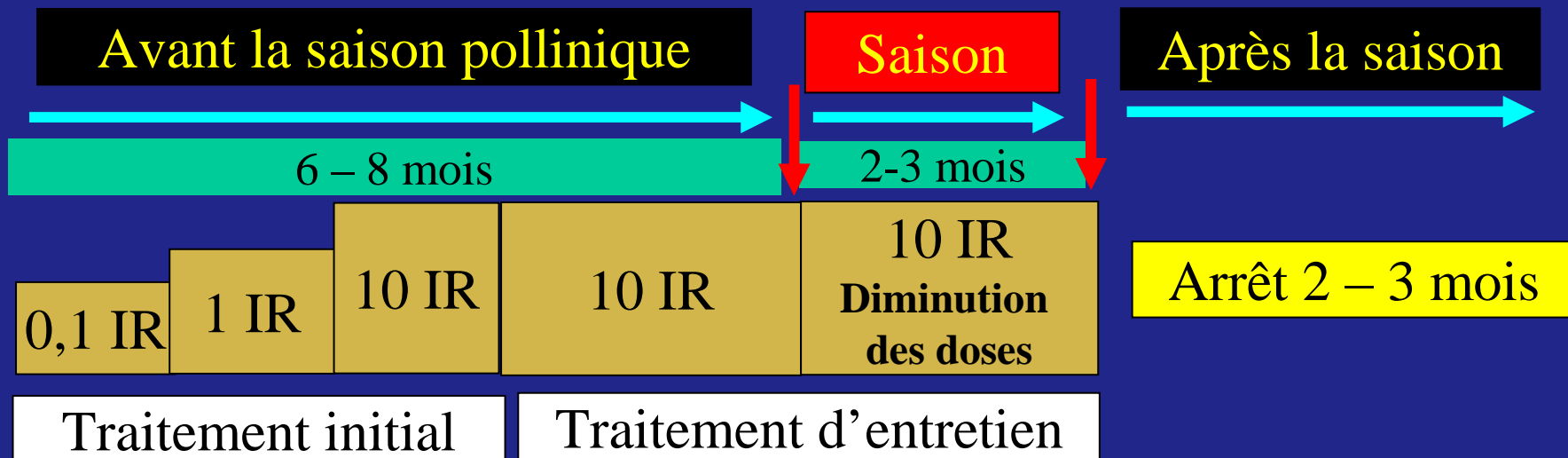
- **Après l'injection**

- 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)

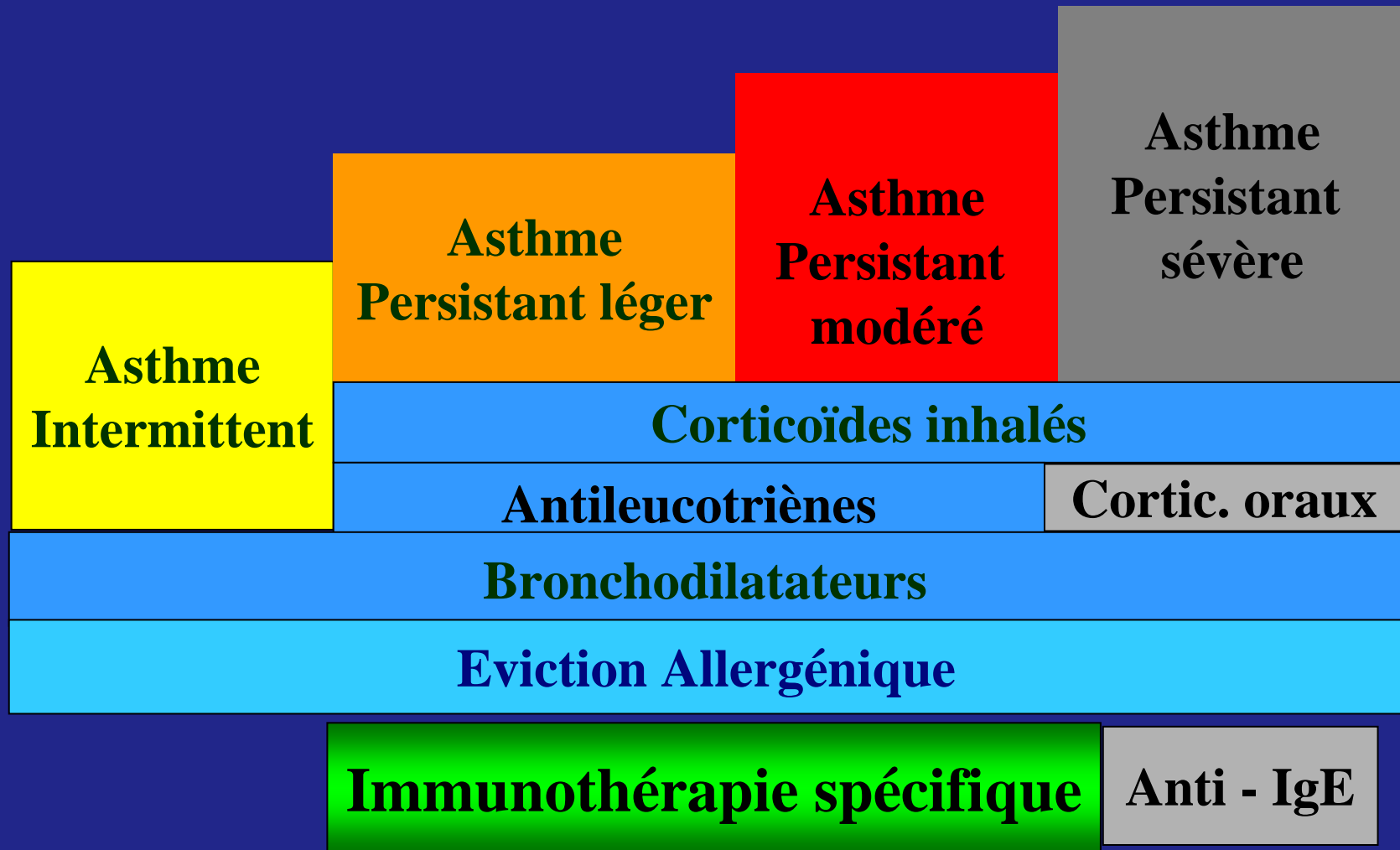
Décongestionnant nasal ou oral (< 10 jours)

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 β -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

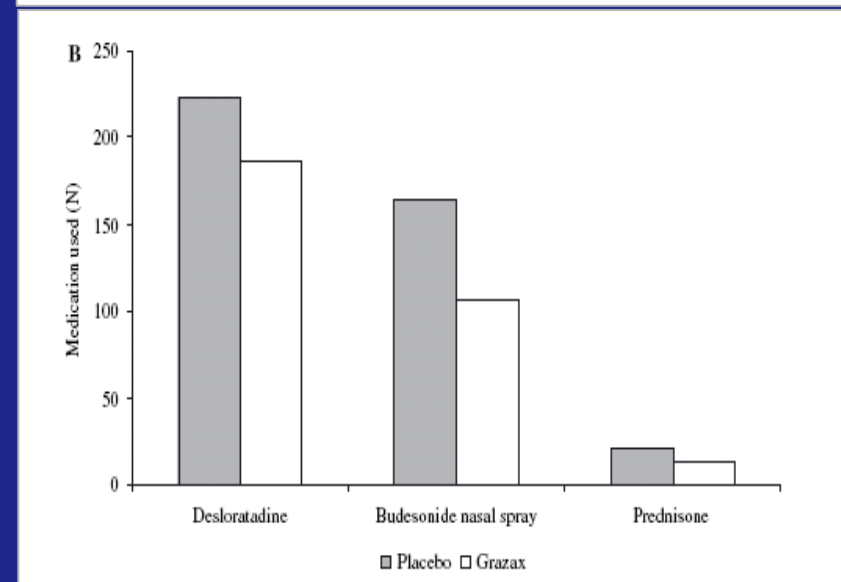
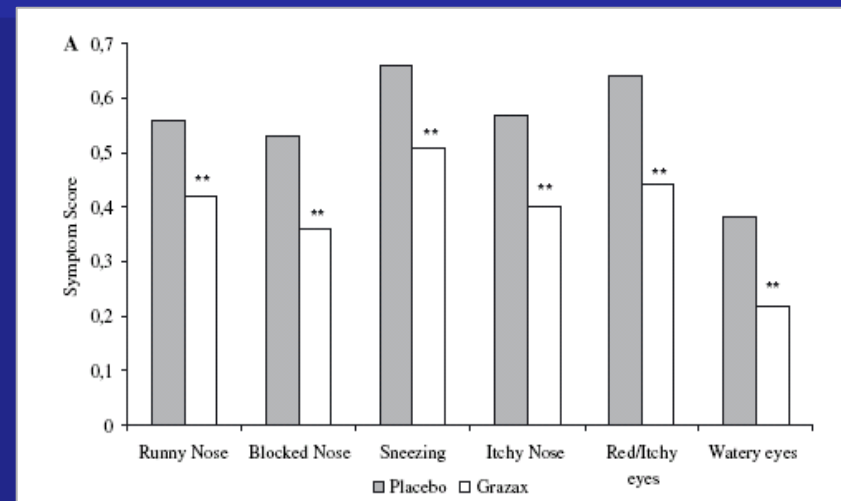
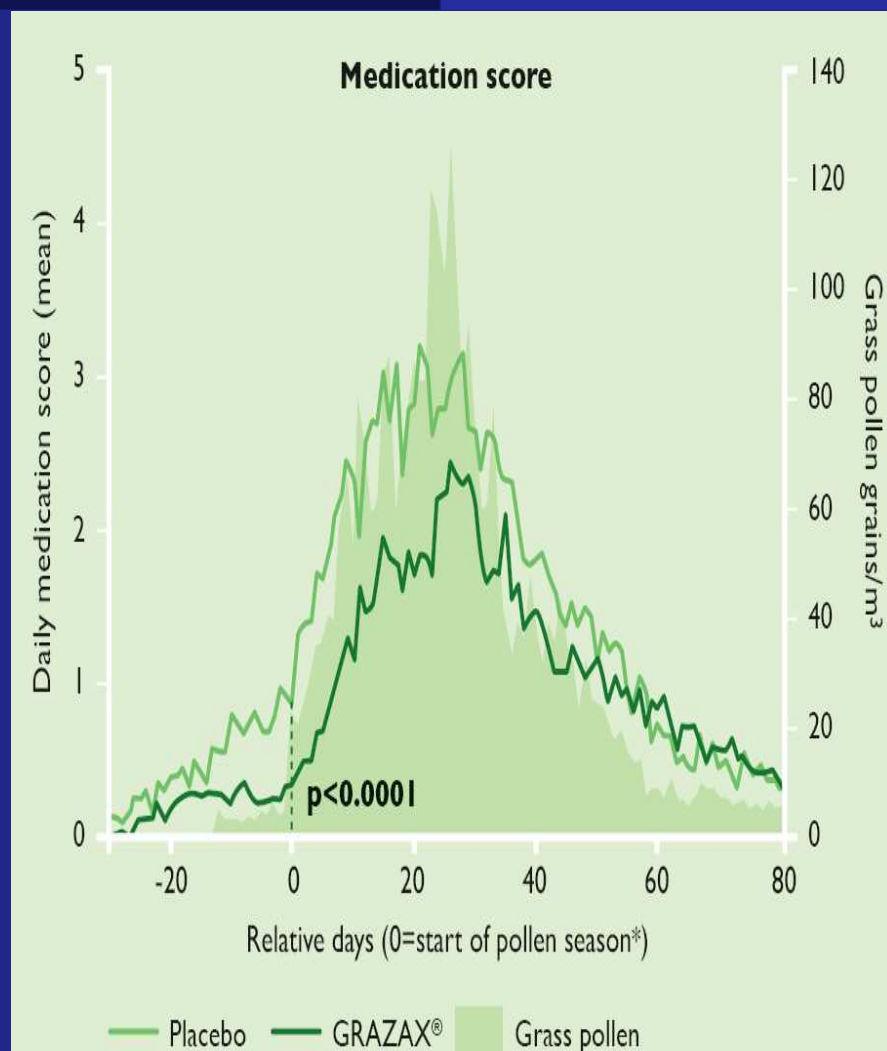
Le comprimé



- 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

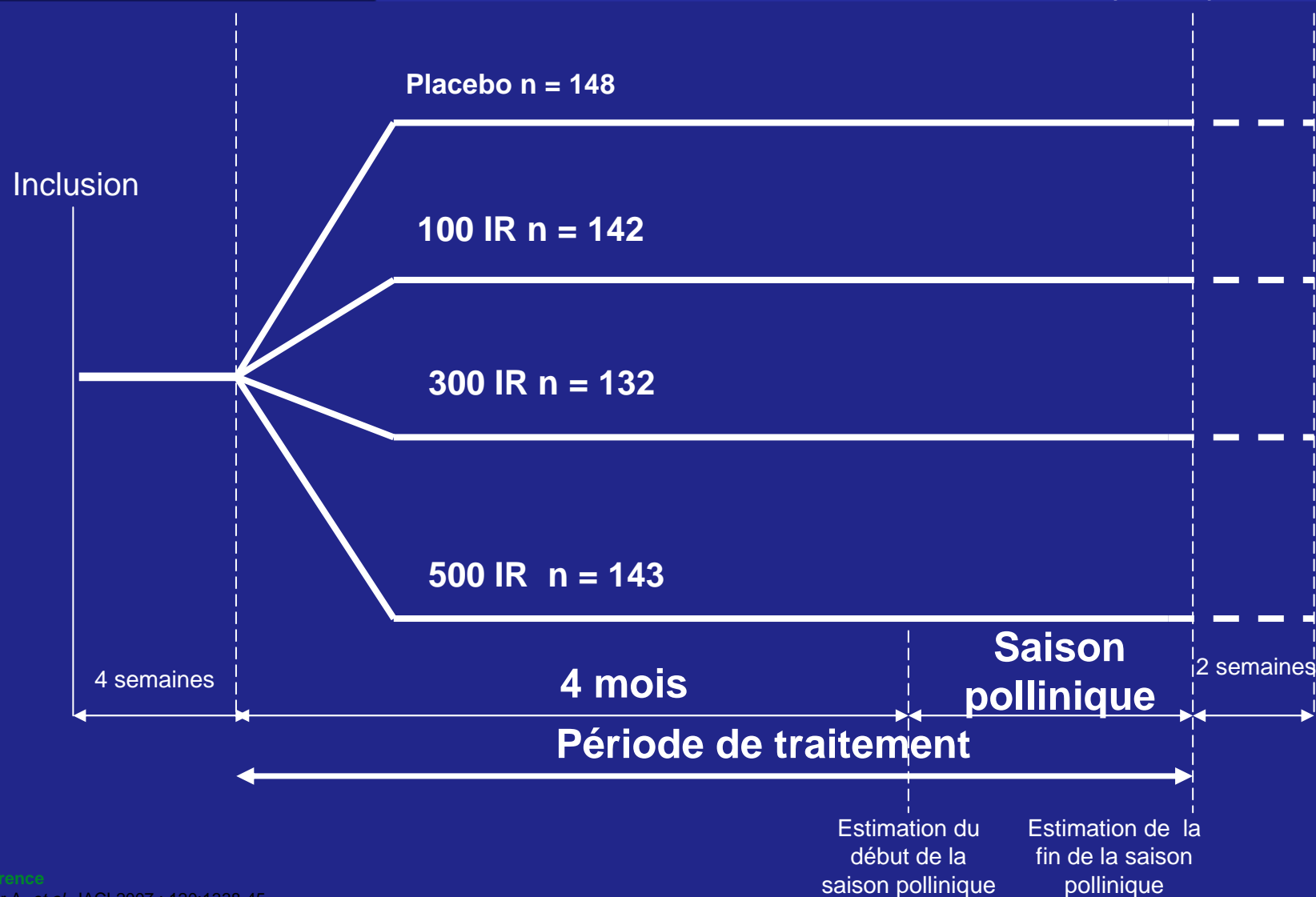
D'après Dahl R et coll. JACI 2006;118:434-40

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

Randomisation

Fin de la
saison
pollinique

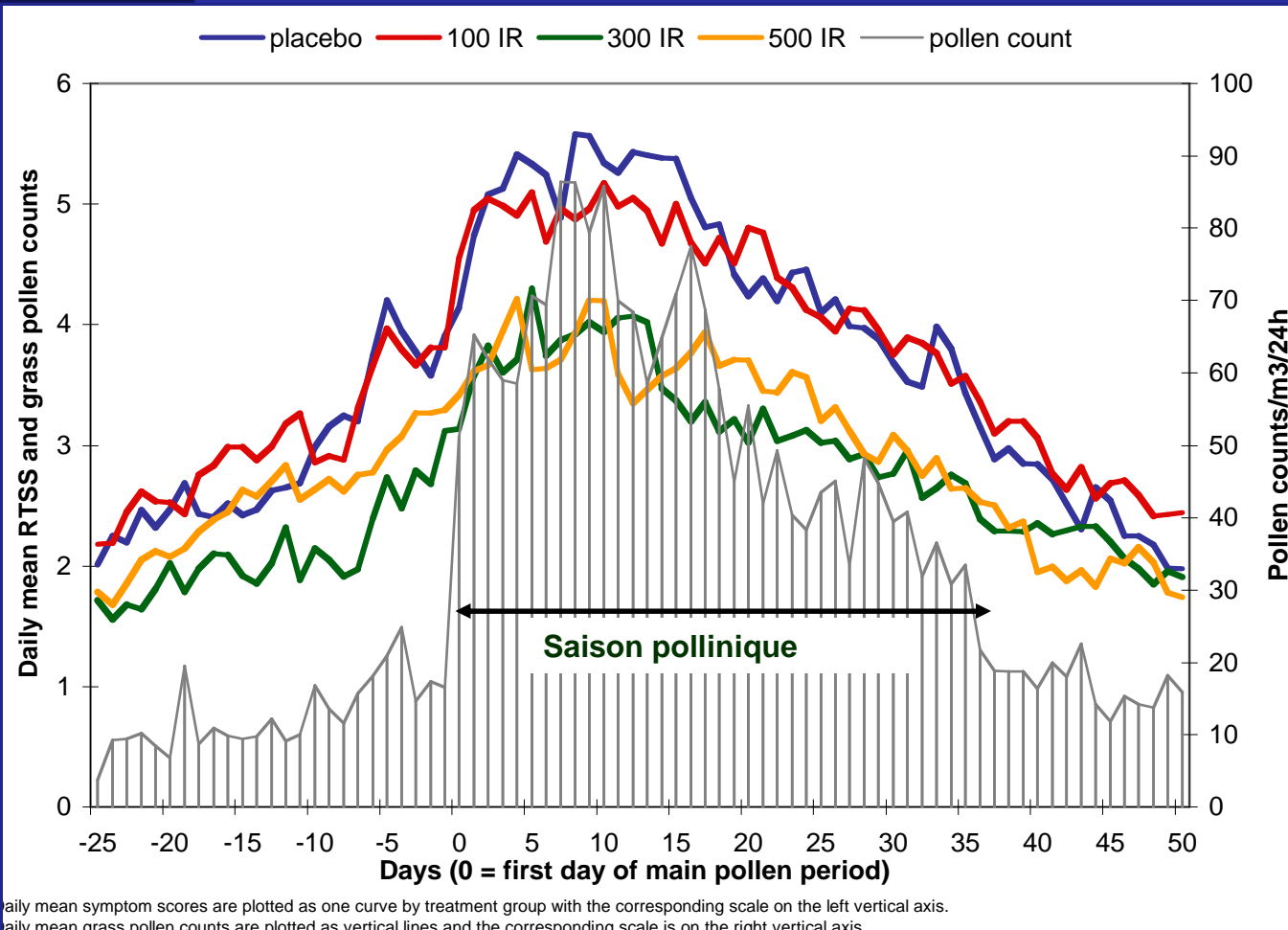
Fin de
l'étude



Reference

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

Critère primaire d'efficacité: score RTSS

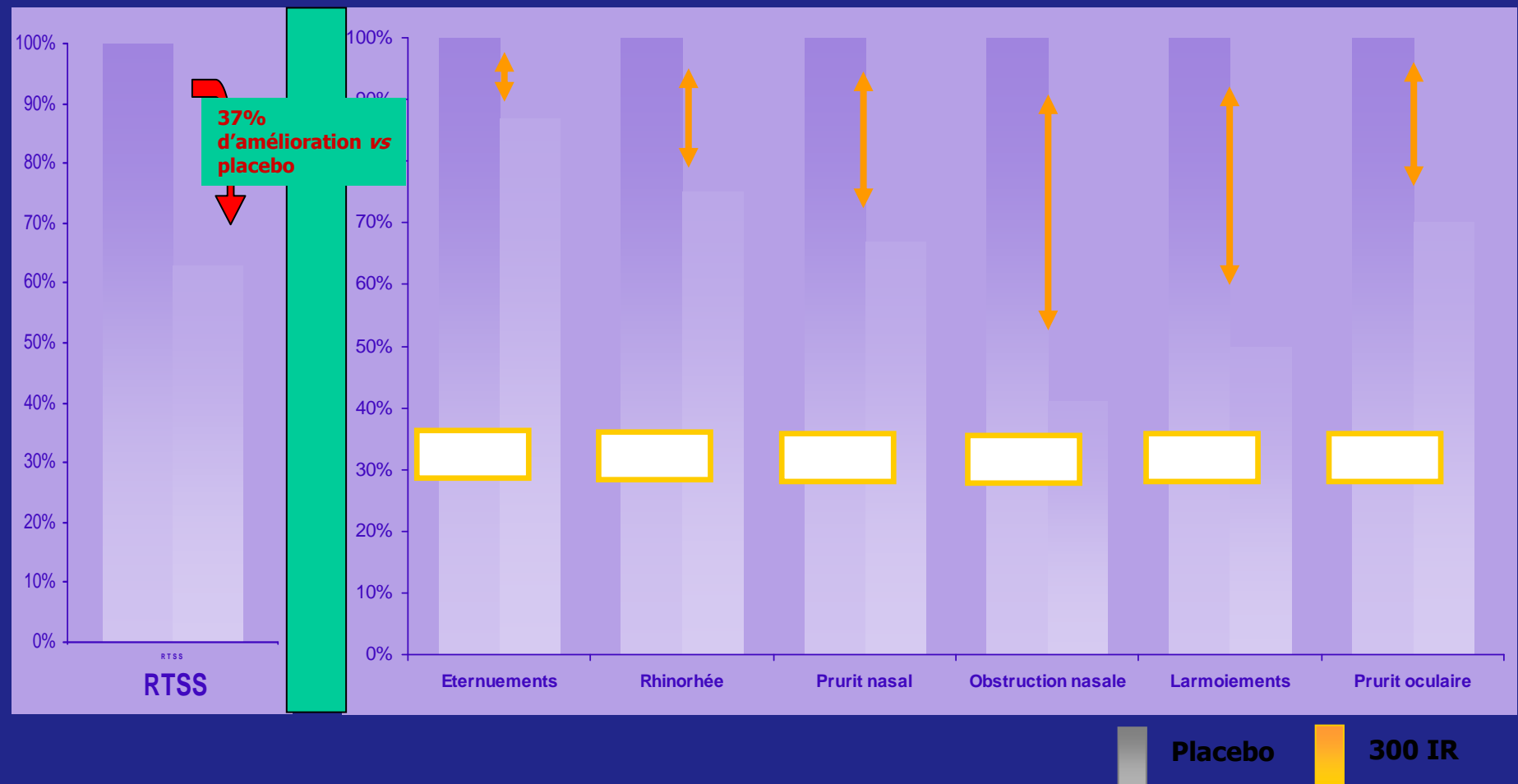


➔ **Efficacité significative des doses 300 IR et 500 IR dès le 1^{er} jour et durant toute la saison pollinique y compris au moment du pic**

Reference

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

Scores individuels sur chacun des symptômes pour le groupe 300 IR

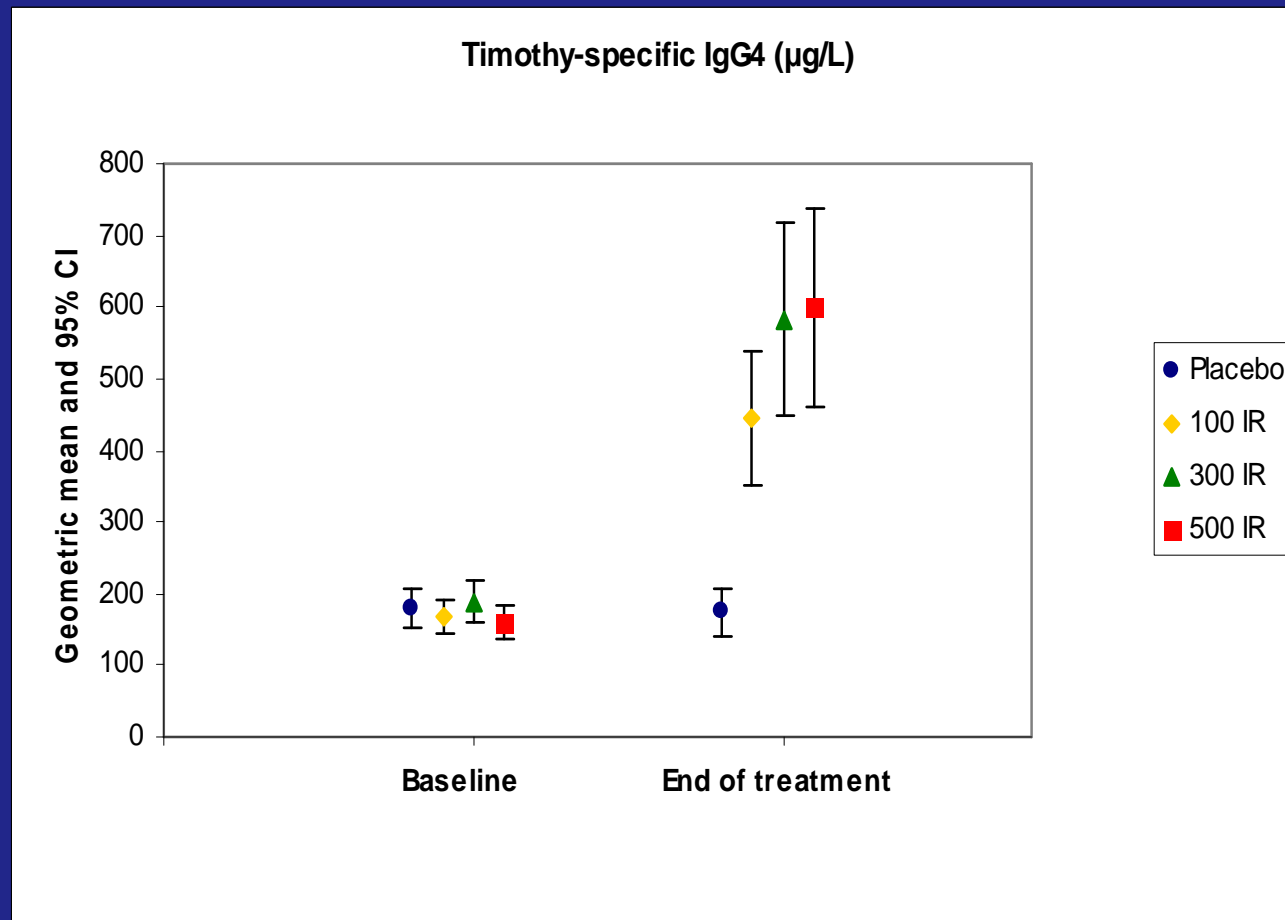


⇒ Efficacité significative sur tous les symptômes nasaux et oculaires

Reference

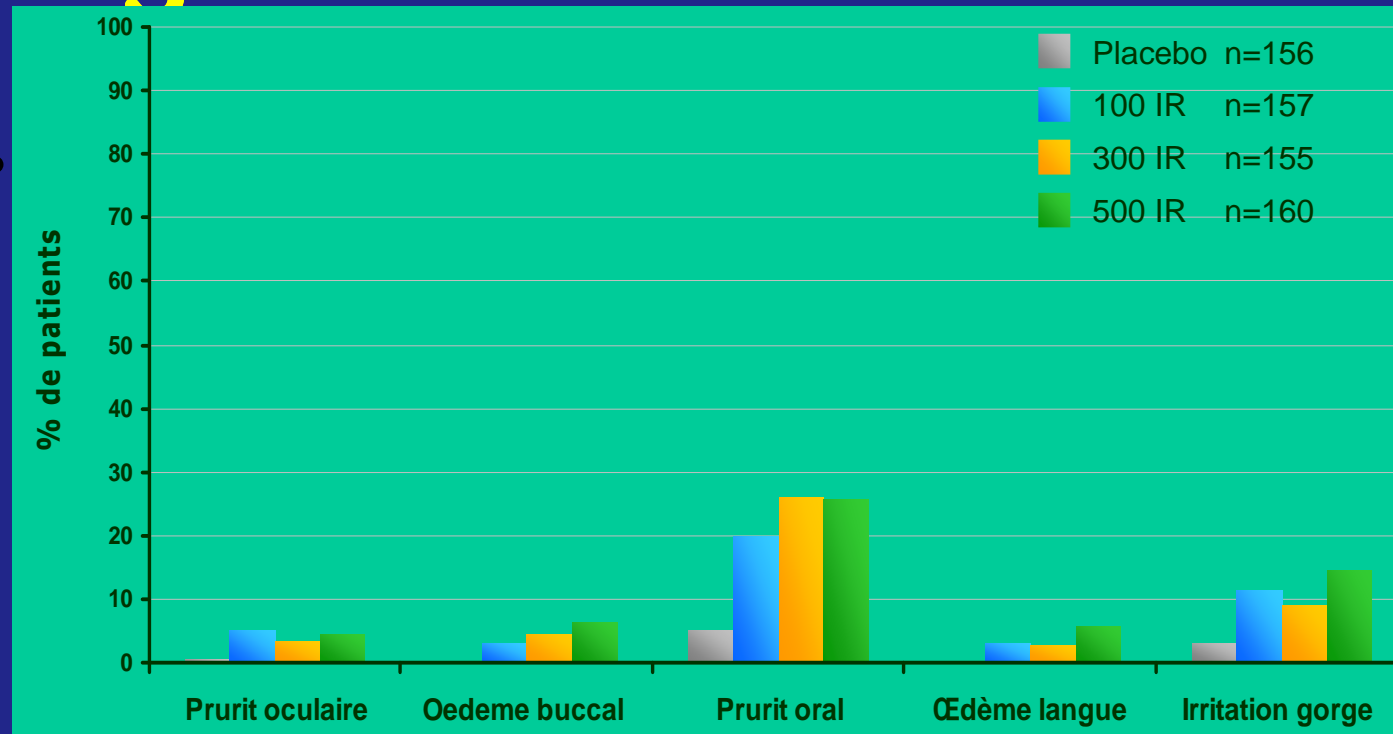
D'après Didier A. et al. JACI 2007 ; 120:1338-45

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	<p>Ia : preuve de méta-analyse d'études randomisées contrôlées</p> <p>Ib : preuve d'au moins 1 étude randomisée contrôlée</p> <p>IIa : preuve d'au moins 1 étude contrôlée sans randomisation</p> <p>Shekelle BMJ 1999</p>
<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	

⇒ 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 γ

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^{ème} 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



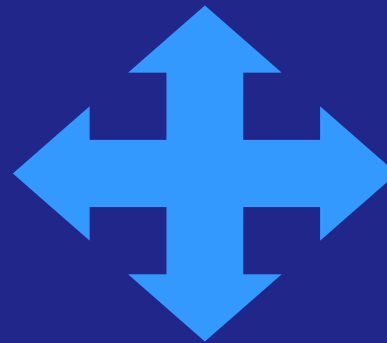
C'est l'immunothérapie moléculaire

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

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