

Immunothérapie(IT): Pneumallergènes

Pour qui, comment, quelles attentes

SMPR, 13.06.2018

Daniele ALLALI
Cheffe de clinique FMH
Allergologie et Immunologie clinique

Vignette 1

- Me T, 30ans
- Rhinoconjonctivite allergique + asthme saisonnier depuis enfance de février à avril
- TTT symptomatique
- PT: Bouleau +++, acarien+ → allergologue
- Bilan bio: rbetv1 +, rderp1+

IMMUNOTHERAPIE

Dictionnaire allergologique

- **Atopie:**
 - Prédilection génétique de produire des IgE en réponse à de faible dose d'allergène. Facteur de risque pour développer une hypersensibilité immédiate.
- **Hypersensibilité:**
 - symptômes ou des signes objectivement reproductibles, provoqués par l'exposition à un stimulus précis, à une dose tolérée par des sujets normaux
- **Sensibilisation:**
 - phénomène biologique in vivo et/ou in vitro : la positivité des tests cutanés et/ou des dosages d'IgE sériques spécifiques, sans référence à la présence de symptômes cliniques. 10-20% des patients sensibilisés n'ont pas de manifestations cliniques.

Questions

- La patiente vous pose des questions sur la désensibilisation, que sa sœur a faite
1. Comment expliquez-vous la désensibilisation en quelques mots?
 2. Quelle immunothérapie proposeriez-vous à cette patiente?
 3. Quels effets peut-elle attendre d'une désensibilisation?

Vignette 2

- Madame P, 35 ans
 - Enceinte 3 mois
 - AA: Rhino-conjonctivites allergiques de mai-août depuis 3 ans
 - PT: graminés ++ → Allergologue
 - Bilan bio: rphl 1,5 +, rphl 7,12 -

PAS D'IMMUNOTHERAPIE

Qu'est ce que c'est?

IMMUNOTHÉRAPIE: SCIT/SLIT

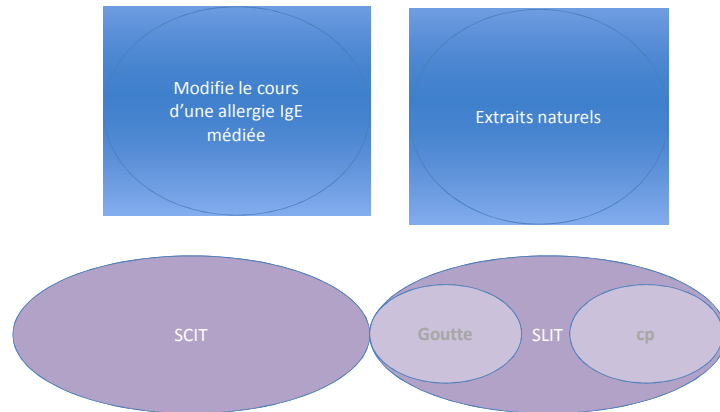
Plan

- Qu'est ce que c'est que l'IT?
 - SLIT & SCIT
- Pour quels patients?
 - Indications à l'IT
- A quoi ça sert?
 - Effets de l'IT

Définition

- Synonyme:
 - Désensibilisation = Immunothérapie = IT
- 2 différents types de désensibilisation:
 - Immunothérapie sous cutanée (SCIT)
 - Immunothérapie sublinguale (SLIT)

Immunothérapie



Comment

- **SCIT:** (médecin)

Perannuel: 1x/sem, puis 1x/mois

Reste 30minutes

Pré/co-saisonnier: 1x/sem avant le début de la saison pollinique

POUR 3 ANS

- **SLIT:** (à domicile)

Perannuel (acariens) 1x/j

Pré/cosaisonnier: 1x/j pendant 6 mois

POUR 3 ANS

Effets secondaires

SCIT

- Environ 50%: rougeur, prurit, œdème au site d'injection
- Granulome (si produit à base d'hydroxyde d'aluminium)
- 0,1%: (cohorte US) réaction allergique systémique

SLIT

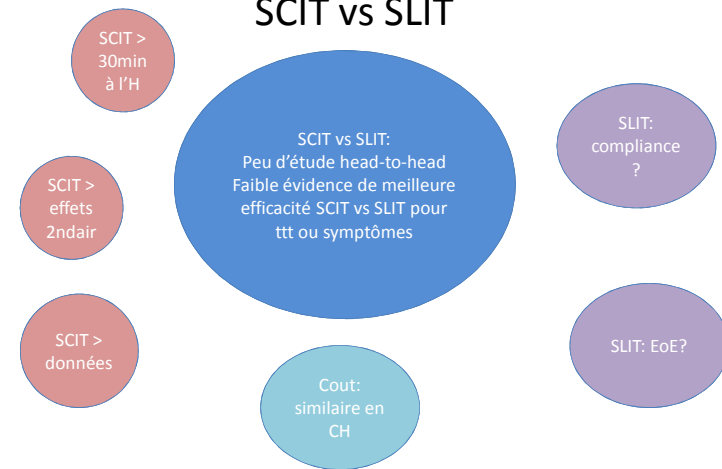
- Prurit orale, gonflement des lèvres, langue, trouble digestif, ... (svt dans les premières semaines)
- Oesophagie à éosinophile



Facteur de risque pour développer réaction:

- Symptômes allergiques en cours
- Infection
- Mast cell disorder
- Atcd de réaction allergique
- Montée de dose trop rapide
- bBloquant
- Mauvaise technique d'injection
- Effort physique intense

Comment choisir SCIT vs SLIT



Quelles indications

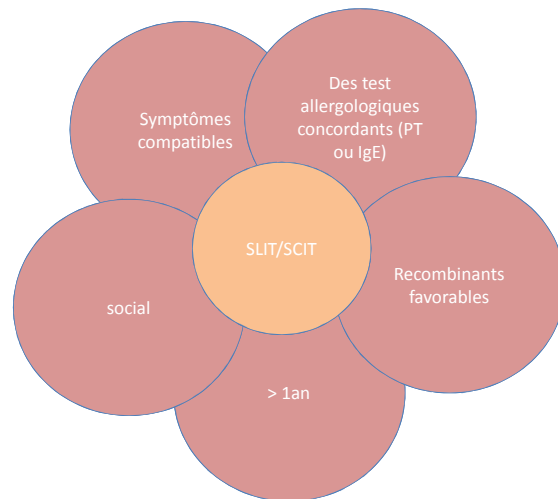
- Symptômes compatibles avec une AR +/-conjonctivite
- Echec de l'éviction et des traitements symptomatiques
- Confirmation d'une sensibilisation à l'allergène par PT ou IgE spécifiques
- Corrélation entre les symptômes modérés à sévères et l'exposition à l'allergène
- Ou chez patients avec symptômes moins sévères mais dans le but de la prévention de l'asthme allergique
- Symptômes depuis > 1 an
- Théoriquement max 65 ans
 - Recommandation EAACI: si individu en BSH > 65 ans à discuter

Comment bien sélectionner un patient

QUI PEUT BÉNÉFICIER D'UNE IT

Contre indications

- Absolues
 - Asthme mal contrôlé (VEMS>70%) ou sévère
 - ATCD de réaction locales ou systémiques sévères sur une SLIT ou SCIT
 - Oesophagite à éosinophile (SLIT)
 - Grossesse (si initiation)
 - Maladie auto-immune non contrôlée
- Relatives
 - Asthme partiellement contrôlé
 - Maladie immunologique concomittante
 - bBloquant
 - Maladie cardiovasculaire sévère
 - Maladie psychiatrique sévère
 - Immunodéficience primaire ou secondaire
 - Grossesse (si entretien)
 - Facteurs sociaux (coût, adhésion, ...)

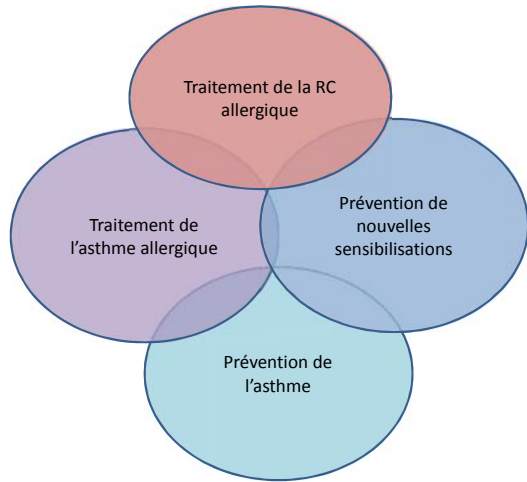


Marqueurs biologiques

- **Recombinants:**
 - Aide au choix des patients
 - Evaluer l'efficacité de la désensibilisation
 - Doit être réservé aux spécialistes (coût)
 - Aide pour les réactions croisées

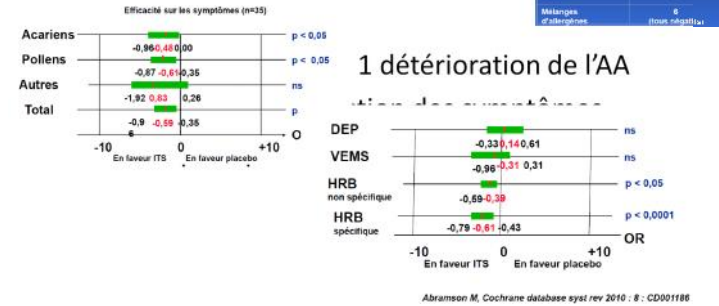
Immunothérapie, à quoi ça sert?

QU'EST CE QU'ON PEUT EN ATTENDRE



Traitement de l'asthme allergique SCIT

- Cochrane, Abramson 2010: 222 RCT



SCIT et asthme allergique

- Revue systématique de RCT (Erasmus et al.)
- → Evidence de haut grade de preuve placebo
 - Efficacité de SCIT dans l'asthme allergique
 - Diminution des symptômes d'asthme et des traitements
- Méta-analyse (19 études); SCIT chez asthme allergique sur acariens
 - Diminution significative de l'asthma symptom score
 - Diminution significative de l'utilisation des traitements
 - Pas de différence dans fonctions pulmonaires (Lu Y, Xu L, Xia M, Li Y, *Clin Exp Allergy* 2015;45:269-78.)

La plupart des études: Asthme modéré

Traitement de l'asthme allergique: SLIT

References	Allergen	Active/ placebo*	Duration	Jadad score	Main results
Tari et al. [60]	Mite	30/28 C	18 months	4/5*	↓ asthma symptom score and total medication score; ↓ specific and non-specific bronchial reactivity
Bousquet et al. [59]	Mite	17/18 A	2 years	4/5	↓ asthma symptom score; ↑ FEV ₁ , PFR; ↑ QoL
Hirsch et al. [58]	Mite	13/14 C	1 year	5/5	↓ asthma symptom score; no change in bronchial reactivity
Vourdas et al. [62]	Olive	34/32 C	2 years	4/5	↓ dyspnea score; no change in medications
Pajno et al. [63]	Mite	12/12 C	2 years	5/5	↓ asthma symptom score only 2nd year; ↓ night asthma symptom and medication both years
Ippoliti et al. [61]	Mite	47/39 C	6 months	4/5	↓ asthma symptom score; ↑ FEV ₁
Pajno et al. [60]	Parietaria	20/20 C	2 season	5/5	↓ in-season non-specific bronchial reactivity
Niu et al. [64]	Mite	56/54 C	6 months	4/5	↓ asthma symptom score, daytime, nighttime symptoms and medication score; no change FEV ₁ and oral steroids
Lue et al. [65]	Mite	10/10 C	8 months	4/5	↓ nighttime symptoms, ↑ FEV ₁ vs. baseline; no change total symptom score, medications and FEV ₁ vs. placebo
Dahl et al. [56]	Grass	74/40 A	5 months	5/5	No change symptoms and medications
Pham Ti et al. [57]	Mite	55/56 C	18 months	4/5	No change symptoms, medications, FEV ₁ , well days
Stelmach et al. [66]	Grass	25/25 C	2 season	5/5	↓ asthma symptoms and medications
Bufe et al. [67]	Grass	126/127 C	6 months	5/5	↓ asthma symptoms; no change medications

* A, Adults; C, children. ↓, decrease/reduction; increase; FEV₁ ↑, forced expiratory volume in 1 s; PEF_r, peak expiratory flow rate; QoL, quality of life.

Traitement de l'asthme allergique: SLIT

Outcome	No. of Participants	No. of Studies	Allergens	Comparators	Summary of Grading Data	Findings	Strength of Evidence
Asthma symptoms	625	13	Dust mite ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12} Alternaria ^{1,6} Grass mix ⁶ Tree mix ¹¹ Birch ¹¹ Pollen ¹²	Sublingual immunotherapy vs placebo ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12} vs inhaled steroids ⁶ vs placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy ⁶	Two studies with low risk of bias and strong magnitude of effect ^{1,2,3,4}	All placebo-controlled studies demonstrated greater improvement in the sublingual immunotherapy	High
Application use score	2162	41	Grass mix ^{1,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41} Dust mite ^{1,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41} Cedar ^{1,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41} Alternaria ^{1,6} Tree mix ¹¹ Timothy grass ^{14,15} Ragweed ^{17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41} Olive ³¹ Pine ³² Multiple allergens ^{33,34,35,36,37,38,39,40,41}	Sublingual immunotherapy vs placebo ^{1,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41} vs pharmacotherapy ^{1,6} vs 5 placebo-controlled trials of sublingual immunotherapy ^{1,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41}	Ten studies with low risk of bias ^{1,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20} Sublingual immunotherapy did better than comparator trial but 1 study ¹⁰ The direction of change could not be determined in 1 study ¹¹ There was a strong magnitude of effect in 16 studies ^{1,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41}	Sublingual immunotherapy did better than comparator trial but 1 study ¹⁰ The direction of change could not be determined in 1 study ¹¹ There was a strong magnitude of effect in 16 studies ^{1,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41}	Moderate

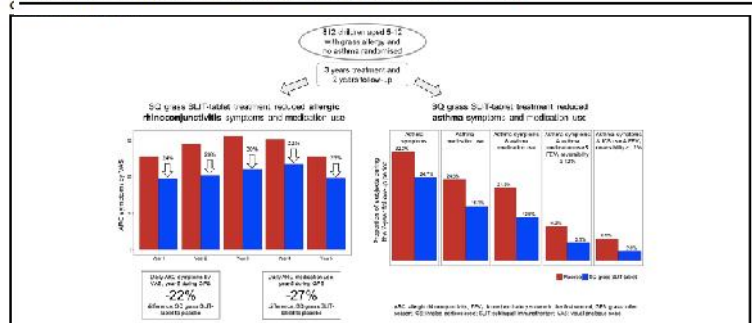
Lin et al, JAMA 2013; vol 309

SLIT et asthme allergique

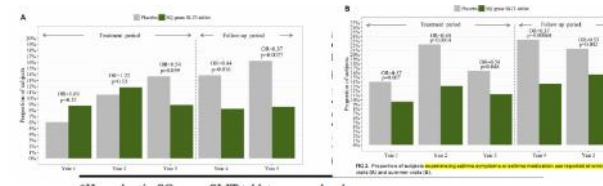
- Long term SLIT = budesonide inhalé pour traitement des symptômes bronchiques + bénéfice additionnel pour traitement de l'hyperréactivité bronchique¹
- 3 différentes RCT avec asthme sur hypersensibilité bouleau:
 - SLIT was able to step down (GINA criteria) seasonal pollen-induced asthma severity²
 - its addition to background treatment provided a greater clinical benefit than montelukast³

1. Marogna M, Ann Allergy Asthma Immunol. 2009;102:69-75
 2. Voltolini S, Curr Med Res Opin. 2010;26:37-40
 3. Marogna M, J Invest Allergol Clin Immunol. 2010;20:146-52
 4. Marogna M, Allergol Immunopathol (Madr). 2013;41:216-24

Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy



GAP



NNT pour symptômes d'asthme=12
 NNT pour utilisation des traitements d'asthme= 11
 NNT pour les deux= 10
 NNT pour les 2 durant le follow up= 20 pour enfant de 12 ans

Efficacy of a House Dust Mite Allergen Immunotherapy in Patients with Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial

J. Christian Viethow, MD; Vibeke Backer, MD, DMSc; Henrik Nalle, MD; Henne Hedegaard Villesen, MSc, PhD; Christian Ljerner, MSc; Berthe Rols, MSc, PhD; Frederic...

hosp pour exacerbation d'asthme dans les 3 mois précédents

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Among adults with HDM allergy-related asthma not well controlled by ICS, the addition of HDM SLIT to maintenance medications improved time to first moderate or severe asthma exacerbation during ICS reduction, with an estimated absolute reduction at 6 months of 9 to 10 percentage points; the reduction was primarily due to an effect on moderate exacerbations. Treatment-related adverse events were common at both active doses. Further studies are needed to assess long-term efficacy and safety.

asthme (modéré) mal contrôlé par ICS, sensibilisé aux acariens

vs12SQ

PT + IgE spe + et asthme > 1 an, non contrôlé ICS, VEMS > 70% à l'inclusion, ACQ 1-1,5

PREVENTION DE L'ASTHME

Grenibiale et al. [26] who studied the effect of SCIT for HDM in a small group of 22 patients with AR and bronchial hyper-reactivity demonstrating that after 2 years of treatment none of them presented asthma.

Table 1 Prevention of asthma

Study	No. patients	Allergen	AIT	AIT—years	Follow-up
Grenibiale et al. [26]	22 Adults	House dust mites	SCIT	2	NA
Niggemann et al. [17]	117 Children	Grass pollen Birch pollen	SCIT	3	10 years
Di Rienzo et al. [29]	60 Children	House dust mites	SLIT	4-5	10 years
Vasagna et al. [30]	216 Children	NA	SLIT	3	NA
Marogna et al. [11]	174 Children and adults	House dust mites	SCIT and SLIT	4	NA
Novembre et al. [12]	113 Children	Grass pollen	SLIT	3	NA
Valovirta et al. [33]	802 Children	Grass pollen	SLIT tablet	5	NA

AIT, allergen immunotherapy; SCIT, subcutaneous immunotherapy; SLIT, sublingual immunotherapy; NA, not available.

Martignago, et al. Clin Mol Allergy (2017) 15:13

PREVENTION DE L'ASTHME

Kristiansen et al. Pediatric Allergy and Immunology 2017

Niggemann et al. J Allergy Clin Immunol 2013

GAP study

TABLE I. Asthma endpoint

Primary endpoint: time to onset of moderate or severe asthma exacerbation during ICS reduction

Group	n	r
Placebo	414	59
SQ grass SLIT tablet	398	34

Méta-analyse 32 études: réduction du risque à court terme de dvl un asthme chez les patients avec AR (RR 0,4 CI 0,3-0,54), SLIT et SCIT. Evidence non conclusive pour le lg

100'000

plus bas

IT (SCIT) (RR 0,6 CI 0,42-0,84)

Diminution du risque de nouvelles sensibilisations

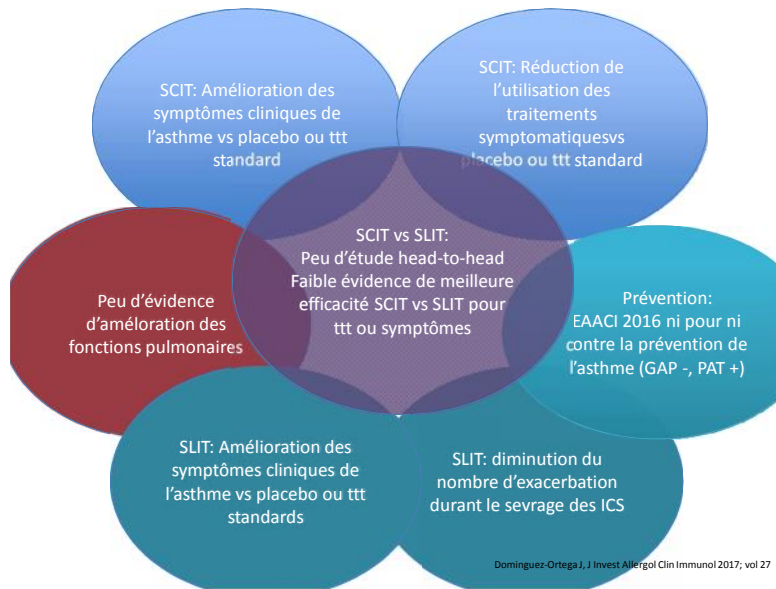
• 1997: première étude qui montre prévention de nouvelles sensibilisation chez patient sensibilisé avec IT pour acarien

• Marogna, Allergy 2004: I  nouvelles sensibilisations

• Similar results were obtained in the EFESO study, a case-control study. Evidences dérivent d'études retrospectives ou nonrandomized et avec un petit nombre de patients (Martignago et al. Clin Mol Allergy (2017) 15:13)

• Kristiansen 2017: 23 études (9RCT): evidence de diminution du risque de nouvelles sensibilisation à court terme (RR 0,72 CI 0,24-2,78) → pas d'évidence claire à long terme

Milani M, Pecora S, Burastero S. Curr Med Res Opin. 2008



Vignettes

- Me P, 23 ans, hôtesse de l'air
- Asthme allergique perannuel avec composante de rhinoconjonctivite saisonnière de mai à juin
- PT: acariens+++, graminés ++
- Bilan bio: rderp1, rderp2, rphl 1,5+

SLIT ACARIEN + GRAMINES (3ans)