

**L'IMMUNOTHERAPIE
SPECIFIQUE
ALLERGENIQUE
(ITA)
en pratique**

- **Principe de l'ITA**
- Mode d'action
- Voies d'administration
- Allergènes
- Protocoles
- Indications et contre-indications
- Evaluer le bénéfice de l'ITA en pratique
- ITA du futur

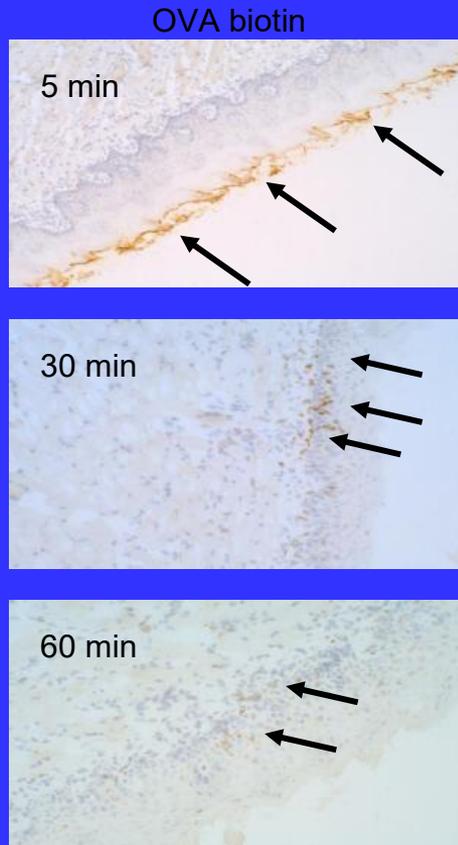
Principe

- **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 et allergique à cet allergène.**

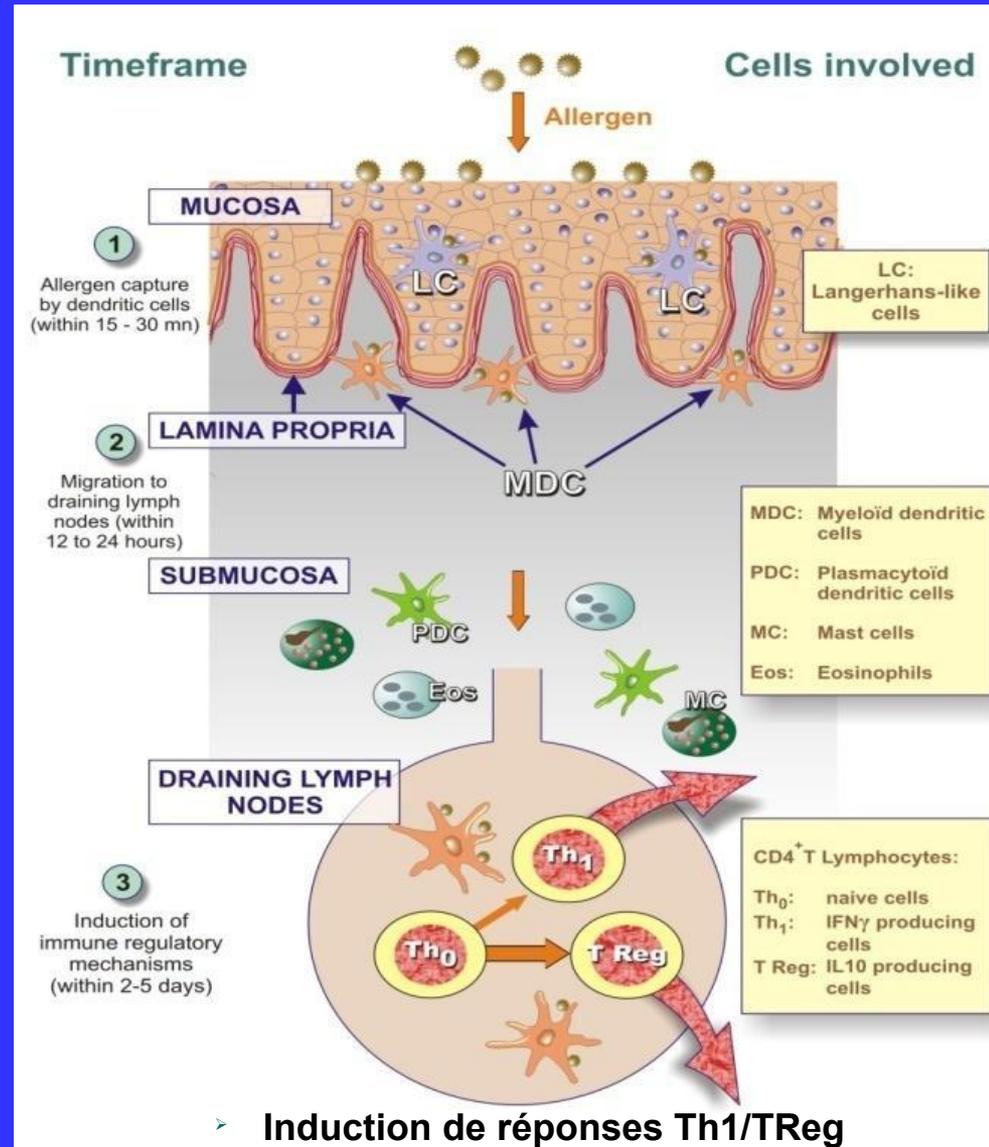
- Principe de l'ITA
- **Mode d'action**
- Voies et modes d'administration
- Allergènes
- Protocoles de traitement
- Indications et contre-indications
- Evaluer le bénéfice de l'ITA en pratique
- ITA du futur

Devenir de l'allergène après administration sublinguale

Capture rapide par des cellules dendritiques (DCs) tolérogènes

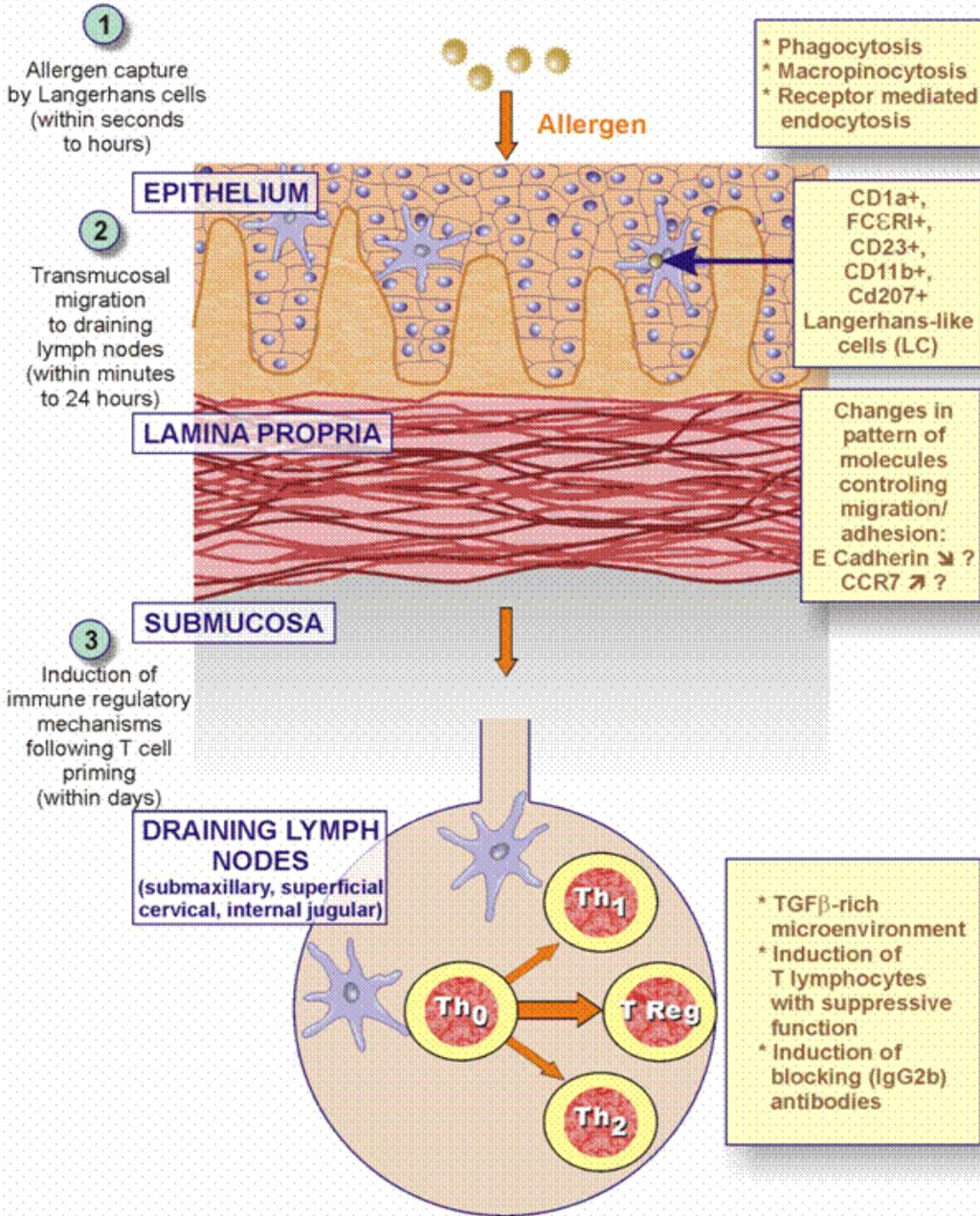


(BALB/c mice)



Step/Timeframe

Cellular/molecular mechanisms



Immunisation sublinguale

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

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

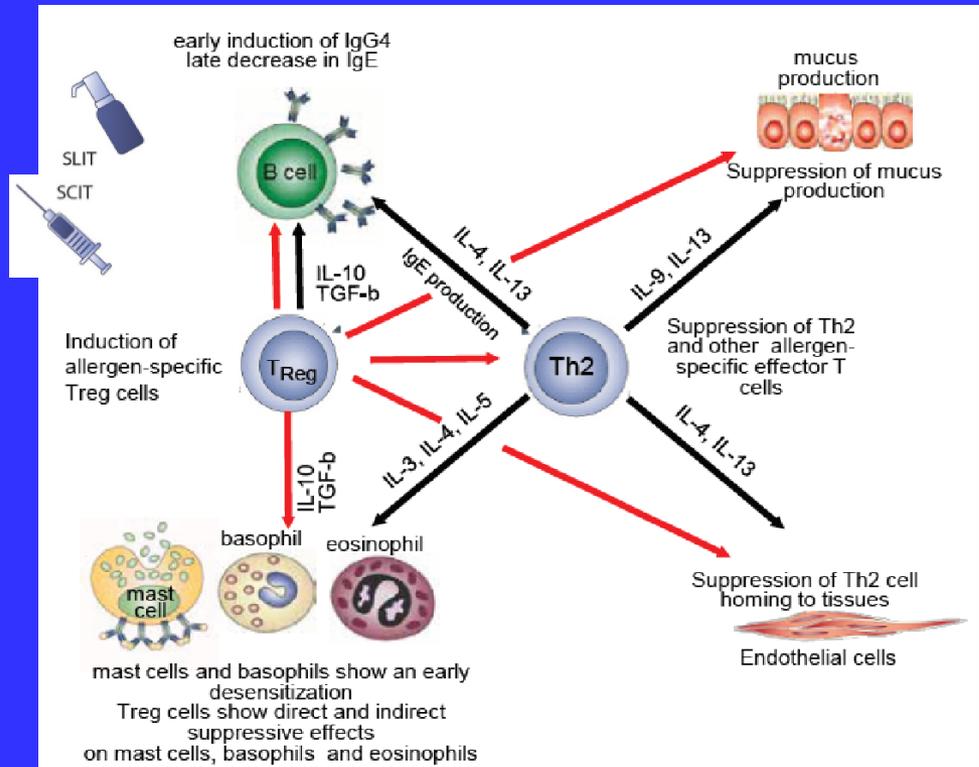
L'immunothérapie allergénique modifie l'histoire naturelle de l'allergie

Mécanismes

- Administration au patient de doses croissantes et régulières d'allergènes dans le but d'induire une tolérance à ces allergènes

l'ITA modifie la réponse immune vis-à-vis des allergènes :

- Reprogrammation du système immunitaire**
- Induction d'une tolérance immunologique**



Repolarisation vers la voie Th1 / inhibition de la voie Th2

Induction de cellules régulatrices Treg spécifiques de l'allergène administré

Induction des immunoglobulines de types IgA, IgG et IgG4

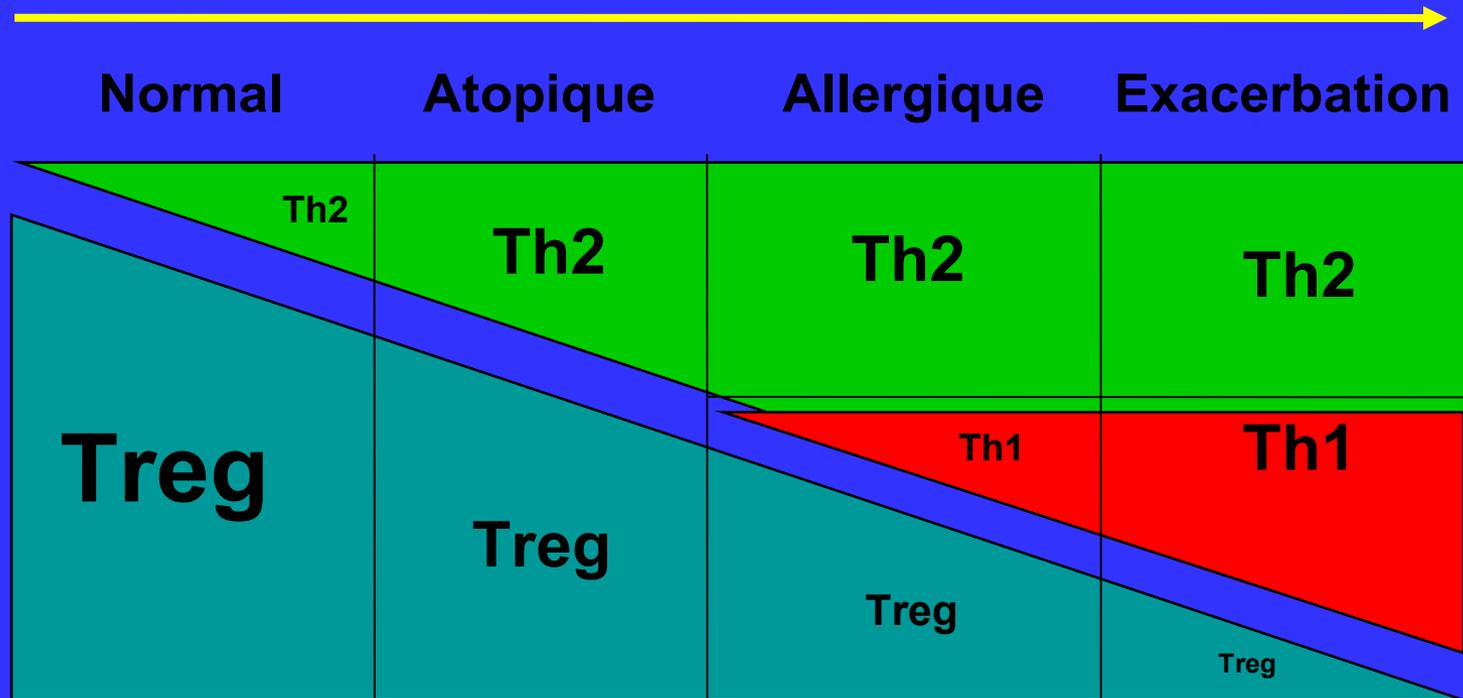
Botturi, K. et al. Immunothérapie spécifique des allergènes : un modèle unique d'induction de tolérance chez l'homme. *Revue Française d'Allergologie* 49, 206–210 (2009).

Yacoub, M.-R. et al. Effects of Sublingual Immunotherapy on Allergic Inflammation: An Update. *Inflammation & Allergy-Drug Targets* 11, 285–291 (2012).

EAACI. *Global Atlas of Allergy*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (2014).

Mode d'action de l'ITA

Impact sur les 3 dimensions de l'activation T dans les maladies allergiques. Rôle majeur des T tolérogènes



- Is deficient tolerance the true paradigm for atopic diseases ? (1)
- Effects of Sublingual Immunotherapy on Allergic Inflammation: An Update (2)

(1) Magnan A, Humbert M. *Clin Exp Allergy*, 2005

(2) *Inflammation & Allergy - Drug Targets*, 2012, 11, 285-291

L'efficacité de l'ITA 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

L'immunothérapie modifie l'histoire naturelle de l'allergie

- L'ITA prévient l'apparition de nouvelles sensibilisations allergéniques (1)
- L'immunothérapie au pollen réduit la survenue de l'asthme et le seuil de réactivité bronchique à la métacholine chez les enfants ayant une rhinite allergique au pollen (2)
- L'efficacité de l'ITA pollens persiste 3 à 4 ans après l'arrêt du traitement (3), (4)
- Efficace dans la rhinite et l'asthme aux acariens (5)
- ITA améliore l'immunité innée (6)

(1) Marogna M. et coll. *Allergy* 2004;59:1205-1210

(2) Möller et al *J Allergy Clin Immunol* 2002

(3) Ariano, 1999; Durham, 2000; Eng, 2002

(4) Didier A et al. *JACI* 2007 ; 120:1338-45 et *JACI* 2011

(5) Compalati E et coll. *Meta-analyse in respiratory allergie due to house dust mite (rhinitis and asthma)*, *Allergy* 2009;64:1570-1579 (822 patients). *Adults and children*

Radulovic S et coll. *Meta-analyse in allergic rhino-conjunctivitis (4589 patients)* *Allergy* 2011

(-6) 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

Immunothérapie spécifique injectable (ITSI) et amélioration de l'asthme

Seul traitement permettant de réduire

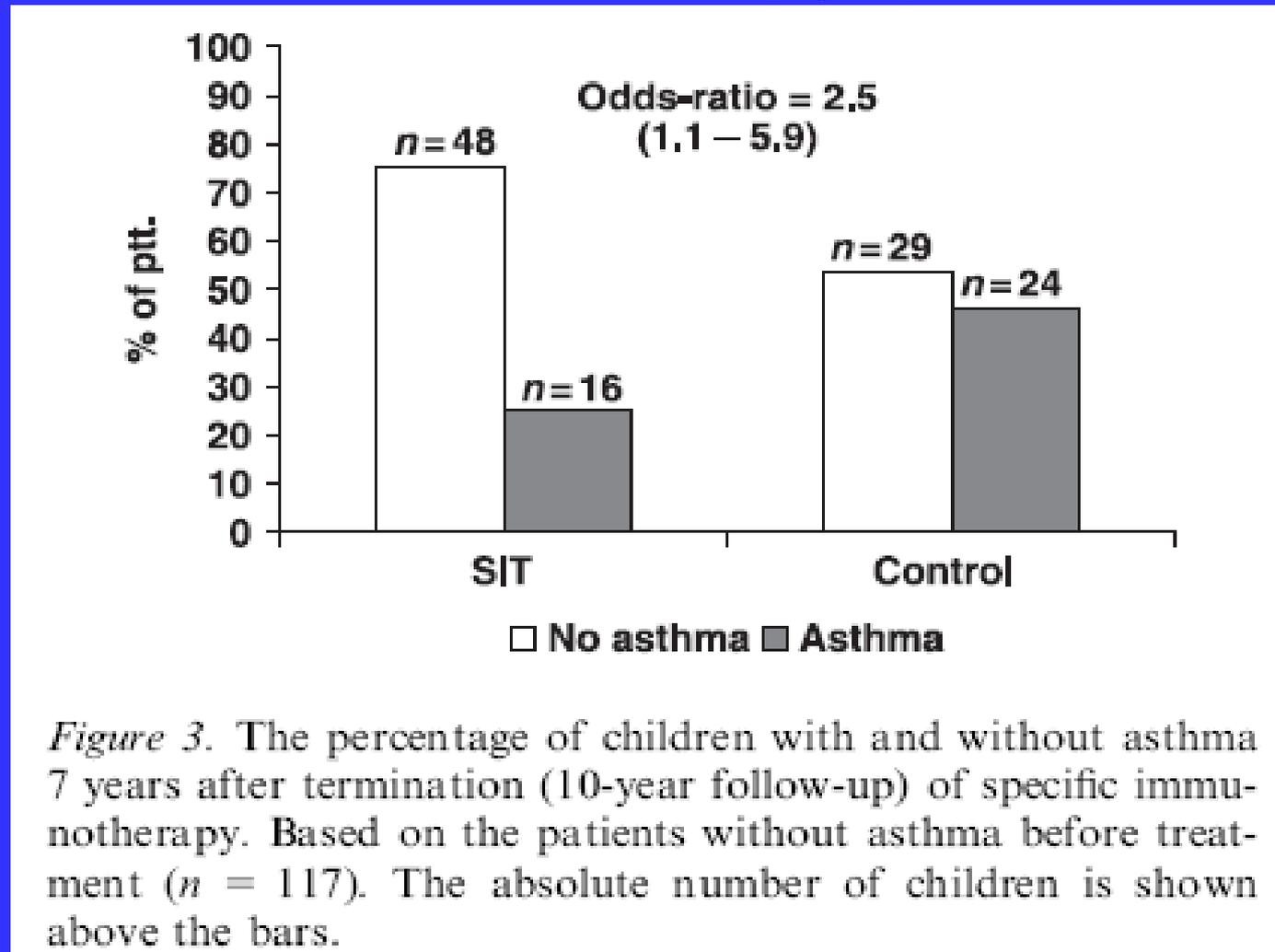
- l'hyperréactivité bronchique spécifique d'allergène et l'HRBNS (1)
- la dose des corticoïdes inhalés (2)
- Le risque d'apparition de l'asthme (3)

(1) Abramson MT, Cochrane database, 2010

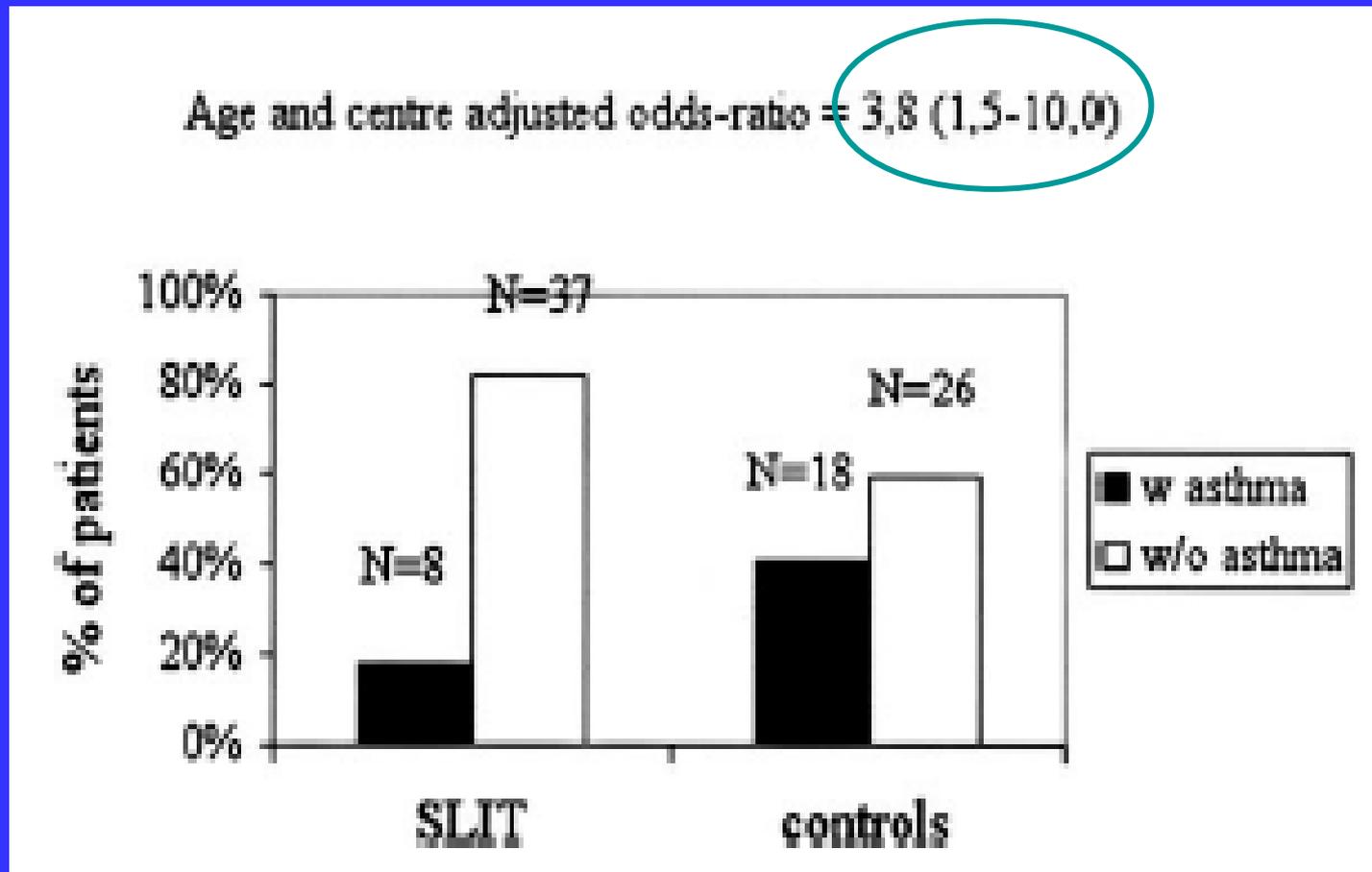
(2) Zielen JACI 2010

[3] Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. **International consensus on (ICON) pediatric asthma. Allergy** 2012;67(8):976–97. doi:10.1111/j. Epub 2012 Jun 15

Disease modifying effect of allergen immunotherapy (SCIT)



Disease modifying effect of allergen sublingual immunotherapy (SLIT)



Résultats after three years of treatment

113 children
Allergic rhinitis without asthma at inclusion

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

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

*Consensus OMS 1998, Consensus ARIA 2001, 2007,
International Consensus of pediatric
asthma 2012*

Sublingual allergen immunotherapy efficacy: level of evidence

*Compalati E et coll. Meta-analyse in respiratory allergie due to house dust mite
(rhinitis and asthma),
Allergy 2009;64:1570-1579 (822 patients). Adults and children*

*Radulovic S et coll. Meta-analyse in allergic rhino-conjunctivitis (4589 patients),
Allergy 2011*

Prévention primaire

Prévenir l'apparition de sensibilisation allergénique chez l'enfant à risque

Randomized controlled trial of primary prevention of atopy using house dust mite allergen oral immunotherapy in early childhood

N = 111 nourrissons 5 à 8 mois, 2 parents atopiques, étude en DACP
ITA sublingual acarien, 2 x par semaine x 1 année : 2 x moins de sensibilisations allergènes courants

Zaraquiza Zolkipli, MSc,a Graham Roberts, DM,a,b,c* Victoria Cornelius, PhD,a,d Bernie Clayton, RN,c Sarah Pearson, RN,a Louise Michaelis, MSc,a Ratko jukanovic, DM,a,b,e Ramesh Kurukulaaratchy, DM,b,c,e and S. Hasan Arshad, DMa,b,c,e Southampton, Isle of Wight, and London, United Kingdom jaci.2015.04.045*

ITA sublinguale cp graminées et prévention de l'apparition de l'asthme

1ère étude rétrospective en vie réelle dans rhinite allergique

5000 patients rhinite pollens de graminées traités par ITA cp
versus 70.000 patients non traités

Suivi 2 années :

Réduction très significative apparition asthme dans groupe
traité

D.Zielen et al. Allergy 2017

L'ITA sublinguale par comprimé acariens améliore le contrôle de l'asthme chez des patients avec un asthme allergique modéré à sévère, non contrôlé

Etude randomisée, en double aveugle, contre placebo, multicentrique, phase III
n= 834 patients

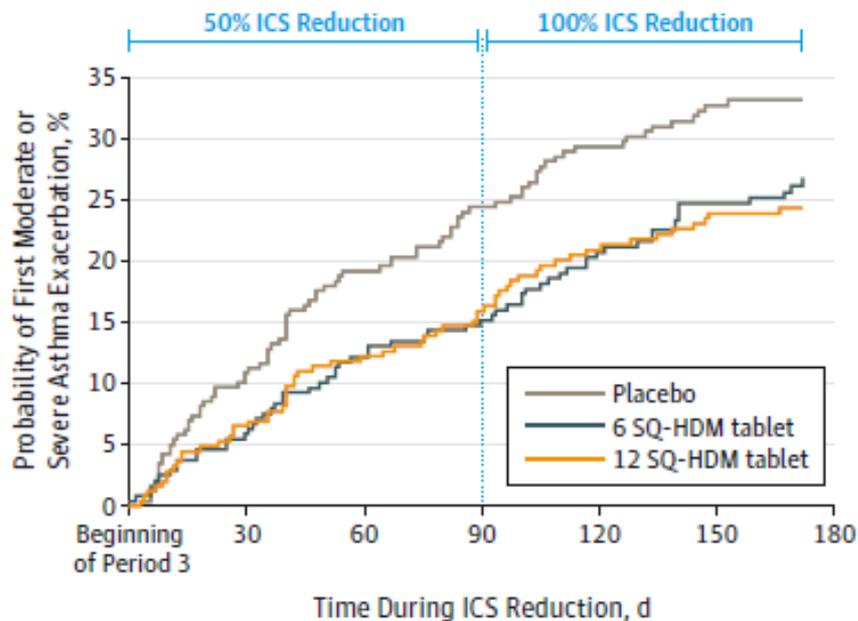
- Asthme allergique aux acariens non contrôlé par dose modérée à forte de CSI (400-1200 µg/j Equivalent Budésonide) avec VEMS \geq 70%

- Diminution de 9 à 10% du risque d'exacerbation modérée à sévère

Efficacy of house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma a randomised clinical trial . Jean Christian Virchow et al.JAMA avril 2016

ITA sublinguale cp acariens dans la prévention de l'apparition des exacerbations de l'asthme

Figure 2. Probability of Having the First Moderate or Severe Asthma Exacerbation in the Full Analysis Set



Hazard Ratio (% de réduction du risque)

12 SQ-HDM: 0.66 (34%), p=0.017

6 SQ-HDM : 0.69 (31%), p=0.028

No. at risk							
Placebo	257	228	200	188	171	163	109
6 SQ-HDM tablet	237	224	207	201	187	171	122
12 SQ-HDM tablet	248	228	214	207	189	180	121

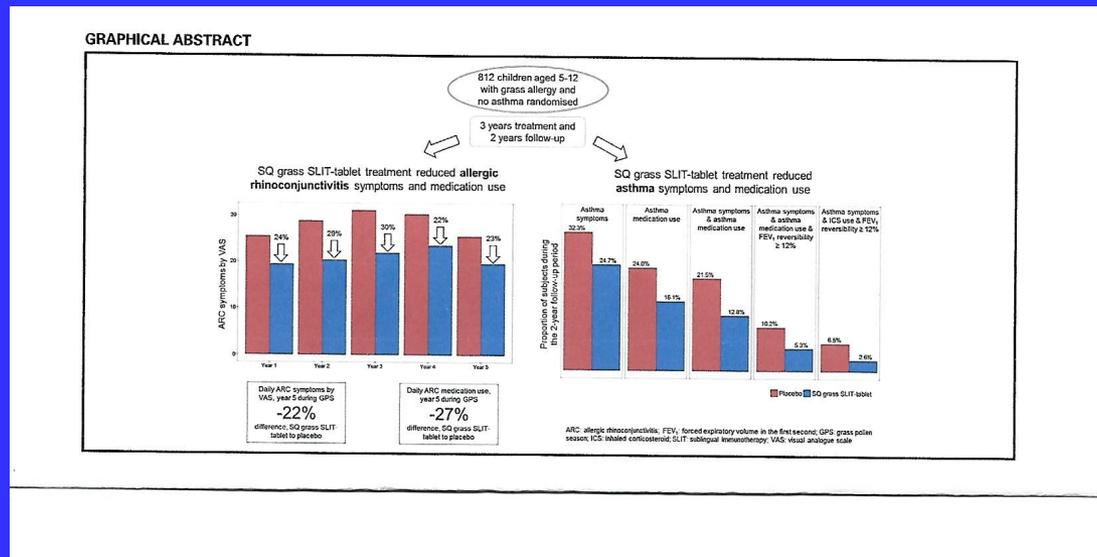
Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy

812 enfants 5-12 ans avec rhinite pollens de graminées sans asthme en DACP : 3 années traitement puis 2 de suivi. Evaluation à 5 ans :

- Réduction score symptôme et score médicaments rhino conjonctivite
- Chez les patients qui développent un asthme :

Réduction des symptômes d'asthme

Réduction de la consommation médicamenteuse



Erkka Valovirta, MD,^{a,b} Thomas H. Petersen, MD,^c Teresa Piotrowska, MD,^d Mette K. Laursen, MSc,^e Jens S. Andersen, MSc, PhD,^e Helle F. Sørensen, MSc, PhD,^e and Rabih Klink, MD,^f on behalf of the GAP investigators*
 Turku, Finland, Kolding and Hørsholm, Denmark, Białyсток, Poland, and Laon, France, JACI 2017 in press

L'ITSL est validée et reconnue

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

OMS Position Paper 1998

EAACI & ESPACI Position Paper 1998

A.R.I.A Position Paper depuis 2001...

A.R.I.A. 2010 Niveau de preuve la : Recommandations pour l'ITA (méta-analyse d'études randomisées contrôlées dans la rhinite)

GINA 2017 : Asthme modéré de l'adulte

Consensus actuel pour l'asthme de l'enfant (*peu d'études*)

- L'allergie est un facteur déclenchant de crises d'asthme
- L'allergie est un facteur de risque de persistance et de sévérité de l'asthme (1) - La prise en compte de l'allergie dans le traitement de l'asthme est fondamentale (2)

(1) J.Just JACI 2012

(2) Consensus PRACTALL 2008, ICON 2012

- Principe de l'ITA
- Mode d'action
- **Voies et modes d'administration**
- Allergènes
- Protocoles de traitement
- Indications et contre-indications
- Evaluer le bénéfice de l'ITA en pratique
- ITA du futur

Immunothérapie allergénique : voies d'immunisation existantes

- **Peau** → Injection sous-cutanée
 - *Epicutanée (quelques études dans l'allergie alimentaire : lait, arachide)*
- *Orale (digestive) comprimés voie orale : efficacité ? Effets secondaires ; abandonnée*
- Muqueuse sublinguale
 - Solution (gouttes ou pressions)
 - Comprimés voie sublinguale :
 - forme lyo à dissolution flash
 - forme comprimés à dissolution progressive

Autre voies : Injection intra lymphatique, nasale, intra dermique...

Immunothérapie allergénique: *vers la voie sublinguale*

Voie sous cutanée (SC) depuis 1911

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

Voie sublinguale (SL) depuis 1992

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



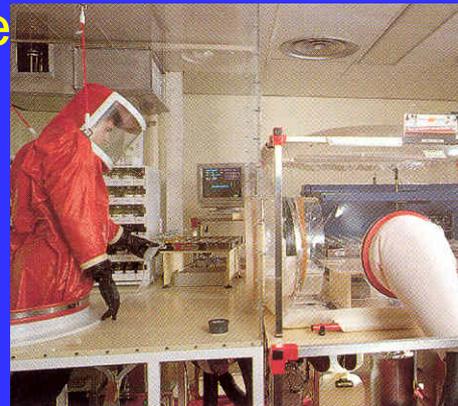
- Principe de l'ITA
- Mode d'action
- Voies d'administration
- **Allergènes**
- Protocoles de traitement
- Indications et contre-indications
- Evaluer le bénéfice de l'ITA en pratique
- ITA du futur

Quels allergènes pour l'ITA ?

- **Extraits allergéniques standardisés ++: = qualité; tous hors AMM sauf comprimés graminées et acariens**
- **Extraits aqueux: voie injectable & sublinguale**
- **Extraits modifiés : pour réduire la réaction allergique**
voie injectable
 - Adsorbés sur adjuvants (hydroxyde d'aluminium ou phosphate de calcium; d'autres en Europe...)

APSI : Allergènes Préparés Spécialement pour un Individu

Listes allergènes à visée thérapeutique
(2 laboratoires spécialisés en France)



Effacité dans les allergies saisonnières (rhinite & asthme)

- Pollens d'arbres : bouleau, frêne, cyprès, cèdre du Japon...
- Pollens de Graminées ; Herbacées (ambrosie, pariétaire, armoise...)

l'ITA est efficace dans la rhinite

- Moisissures : Alternaria
études controversées car extraits instables
» *Pas d'autre moisissure disponible*



Consensus OMS 1998
Consensus ARIA 2001

Effacité dans les allergies perannuelles (rhinite & asthme)

- **Acariens : *L'ITA est efficace***



Squames animales (+ de 60 M en France)

- chat ? (*très peu d'études*)
 - Chien, très peu d'étude et aucune démontrant une efficacité
- Allergènes cheval supprimés pour ITA



Consensus OMS 1998
Consensus ARIA 2001

Liste des references staloral disponibles

Traitements Staloral disponibles au 14 novembre 2016

Allergènes	Concentrations disponibles		
	10 IR-IC/mL	100 IR-IC/mL	300IR/mL
Acarie			
D. farinae 50% / D. pteronyssinus 50%	●	●	●
D. pteronyssinus 100%	●	●	●
D. farinae 33% / D. pteronyssinus 33% / Blomia 33%	●		●
D. farinae 100%	●		●
Pollens de graminées			
5 graminées 100%	●	●	●
Pollens d'arbres			
Bétulacées 100%	●	●	●
Bouleau 100%	●	●	●
Bouleau 50% / Frêne 50%	●		●
Cupressacée 100%	●	●	●
Olivier 100%	●		●
Pollens d'herbacées			
Ambrosie 100%	●	●	●
Armoise 100%	●	●	●
Pariétaire 100%	●		●
Phanères et moisissures			
Phanères de chat 100%	●	●	
Alternaria alternata 100%	●	●	

CLASSES :

- 3.a Extraits allergéniques pour lesquels il n'y a pas d'étude clinique documentant l'efficacité et la sécurité de leur utilisation en traitement de désensibilisation.
- 3.b Extraits allergéniques pour lesquels les données de la littérature sont jugées insuffisantes pour documenter l'efficacité et la sécurité de leur utilisation en traitement de désensibilisation.
- 3.c Extraits allergéniques pour lesquels les données de la littérature rapportant une expérience clinique de leur utilisation en traitement de désensibilisation sont parcellaires.

- 3.d Extraits allergéniques pour lesquels des études cliniques d'immunothérapie allergénique publiées apportent des éléments en faveur d'un intérêt de leur utilisation pour la désensibilisation de sujets allergiques. Néanmoins, s'agissant de produits d'extraction d'origine biologique et de procédés de standardisation pouvant varier, le degré de similarité des caractéristiques et spécifications entre les préparations allergéniques de fabricants d'origines diverses ne peut être documenté dans tous les cas.

	CODE	CLASSE	PRODUIT
ACARIENS			
ALLERGÈNES INDIVIDUELS	352	3d	<i>Dermatophagoides Pteronyssinus</i>
	351	3d	<i>Dermatophagoides Farinae</i>
	358	3a	<i>Blomia tropicalis</i>
MÉLANGES	357		Acariens mix (<i>D. pter.</i> , <i>D. far.</i>)
	1106		Acariens mix / <i>Blomia tropicalis</i>
	1107		<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> / <i>Dermatophagoides farinae</i> / <i>Blomia tropicalis</i>
	1103		<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> / <i>Blomia tropicalis</i>
ARBRES			
ALLERGÈNES INDIVIDUELS	615	3d	Bouleau blanc (<i>Betula pendula</i> Roth)
	637	3c	Genévrier de Ashe (<i>Juniperus ashei</i> Buchholz)
	654	3c	Olivier (<i>Olea europaea</i> L.)
MÉLANGES	687		Bétulacées (aulne glutineux, bouleau blanc, noisetier)
	1124		Bouleau blanc / Olivier
	712		Cupressacées (genévrier de Ashe, cyprès d'Arizona : <i>Cupressus arizonica</i> Greene, cyprès d'Italie : <i>Cupressus sempervirens</i> L.)
	711		Oléacées (frêne élevé, olivier)
GRAMINÉES			
A.I.	664	3d	Fléole des prés (<i>Phleum pratense</i> L.)
MÉLANGES	704		5 graminées (dactyle aggloméré, fléole des prés, ivraie vivace, flouve odorante, pâturin des prés)
	705		5 graminées / plantain lancéolé
	1014		5 graminées / seigle
	1122		5 graminées / bétulacées
HERBACÉES			
A.I.	604	3d	Ambroisie à feuilles d'armoise (<i>Ambrosia artemisiifolia</i> L.)
PHANÈRES			
A.I.	511	3c	Chat (<i>Felis domesticus</i>)
	513	3b	Chien (<i>Canis familiaris</i>)
MOISSISSURES			
A.I.	401	3c	<i>Alternaria alternata</i>

CLASSES :

3.a Extraits allergéniques pour lesquels il n'y a pas d'étude clinique documentant l'efficacité et la sécurité de leur utilisation en traitement de désensibilisation.

3.b Extraits allergéniques pour lesquels les données de la littérature sont jugées insuffisantes pour documenter l'efficacité et la sécurité de leur utilisation en traitement de désensibilisation.

3.c Extraits allergéniques pour lesquels les données de la littérature rapportant une expérience clinique de leur utilisation en traitement de désensibilisation sont parcellaires.

3.d Extraits allergéniques pour lesquels des études allergéniques publiées apportent des éléments de preuve de l'efficacité de leur utilisation pour la désensibilisation de sujets souffrant de symptômes liés à l'allergie, s'agissant de produits d'extraction d'origine naturelle et de produits synthétiques. La standardisation pouvant varier, le degré de similitude entre les préparations allergéniques et les produits naturels correspondants ne peut être documenté dans tous les cas.

Efficacité dans l'allergie aux piqûres d'hyménoptères

**Allergie au venin d'abeille
Allergie aux venins de guêpes**

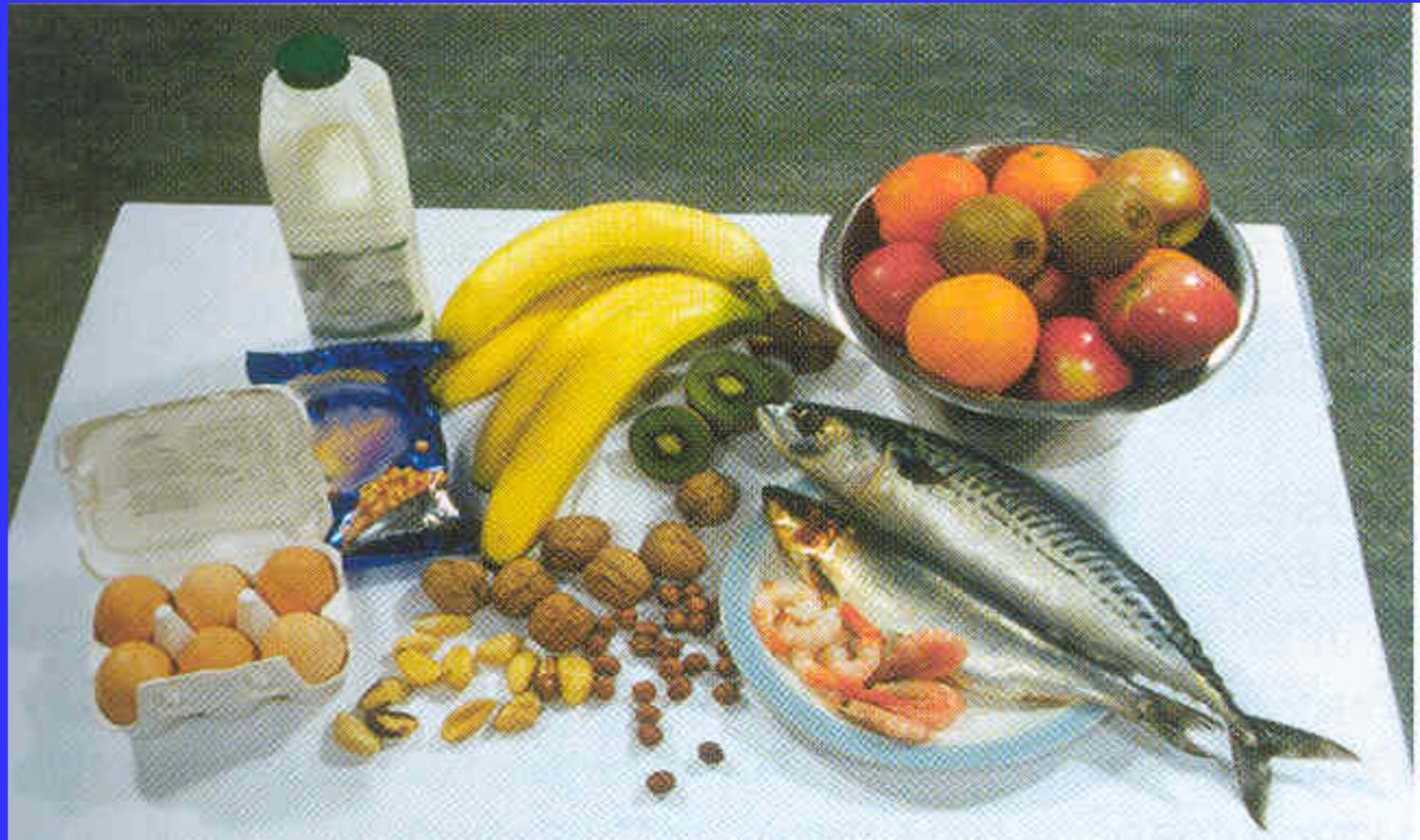
**L'ITSI (ou injectable) est le seul traitement
curatif de cette allergie comportant des
risques mortels**

*Protocoles de traitement forme rush ou accélérée en
hospitalisation car risque élevé de réactions systémiques*

Consensus OMS 1998

ITA alimentaire

- Voie orale ou ITO (lait de vache, arachide, pomme ...)
- voie sublinguale : peu efficace
- voie épicutanée (lait de vache, arachide) : quelques études



- Principe de l'ITA
- Mode d'action
- Voies et modes d'administration
- Allergènes
- **Protocoles**
- Indications et contre-indications
- Evaluer le bénéfice de l'ITA en pratique
- ITA du futur

Protocoles d'ITA Injectable
et
Recommandations pratiques

Bonnes pratiques de l'ITA 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 +++

Bonnes pratiques de l'ITA injectable

- **Avant l'injection**

- Examen clinique; mesure du DEP en cas d'asthme; bilan de tolérance des injections précédentes; reporter l'injection si besoin (*diminution DEP de 20%*)

- **Injection sous cutanée stricte**

(vérifier que l'aiguille n'est pas dans un vaisseau)

- **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**

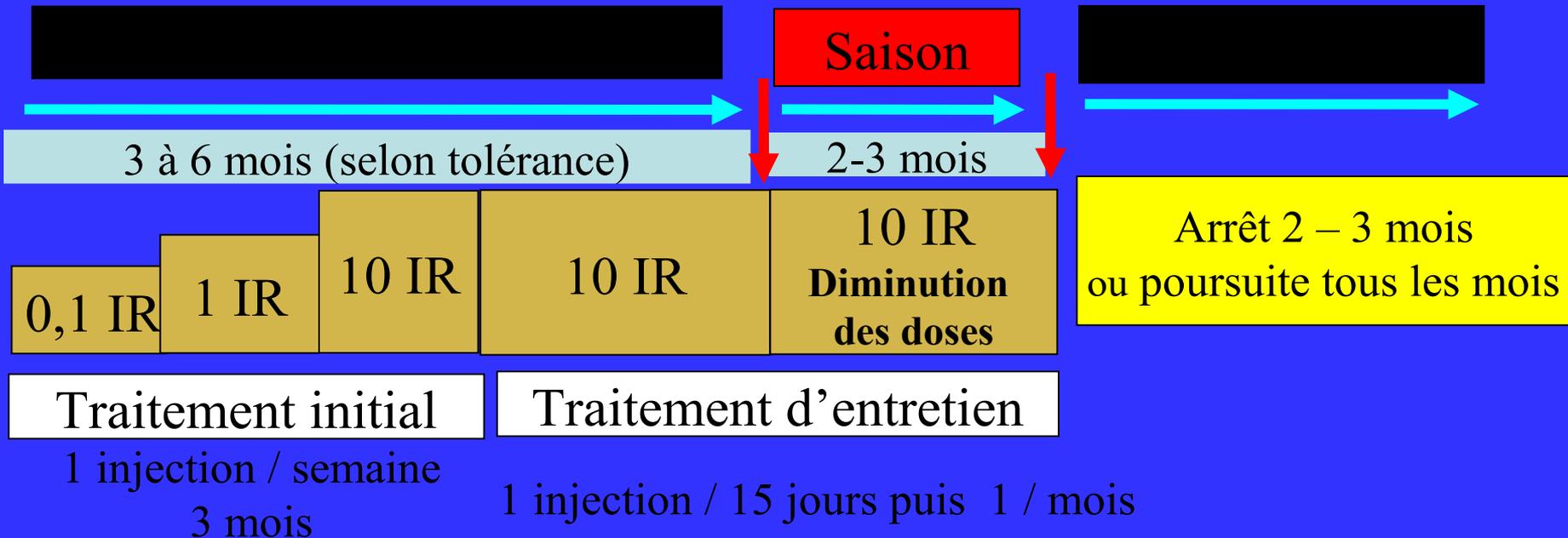
Trousse d'urgence pour ITA injectable

- 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

ITA injectable

Exemple de protocole de traitement

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



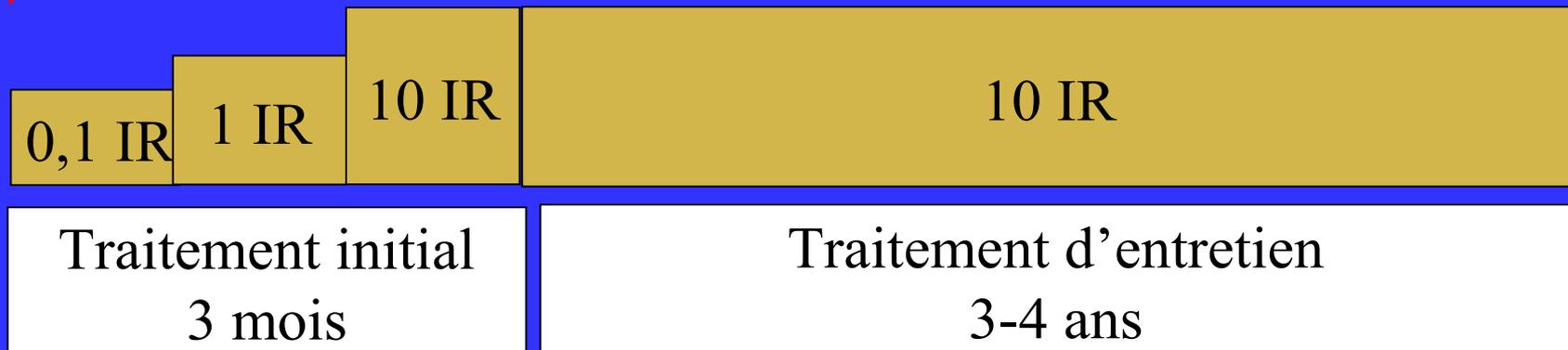
Si l'arrêt dure moins de 2 mois, le traitement est repris à la dose d'entretien (1 injection/mois), mais plus prudent de reprendre la progression des doses

ITA injectable

Exemple de protocole de traitement

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

Début du traitement



1 injection / semaine

1 injection mensuelle

Protocoles Immunothérapie spécifique allergénique par voie sublinguale (ITSL)

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 cracher.

ITA Sublinguale solution

Exemples de protocole



4 mois avant pollinisation si A. saisonnière

- **Traitement d'induction (montée des doses) : 1 à 2 semaines**
- Augmentation des doses selon la réactivité du patient
- Protocole à doses fortes d'emblée (300 IR)

Protocole courant (Prise quotidienne)

10 IR

J1 J2 J3 J4 J5
1 2 3 4 5 Pressions

J1 J2 J3 J4 J5 J6
2 4 8 12 16 20 Gouttes

300 IR

J6 J7 J8 J9 J10
1 2 3 4 5 Pressions

J7 J8 J9 J10 J11 J12
2 4 8 12 16 20 Gouttes

ITA sublinguale Protocole (suite)

Traitement d'entretien
(maintien cumul dose efficace)

300 IR

4 à 5 pressions/ jour ou 20 gouttes/ jour

tous les jours jusqu'à la fin de la pollinisation

Ou

Tous les jours si allergène per annuel

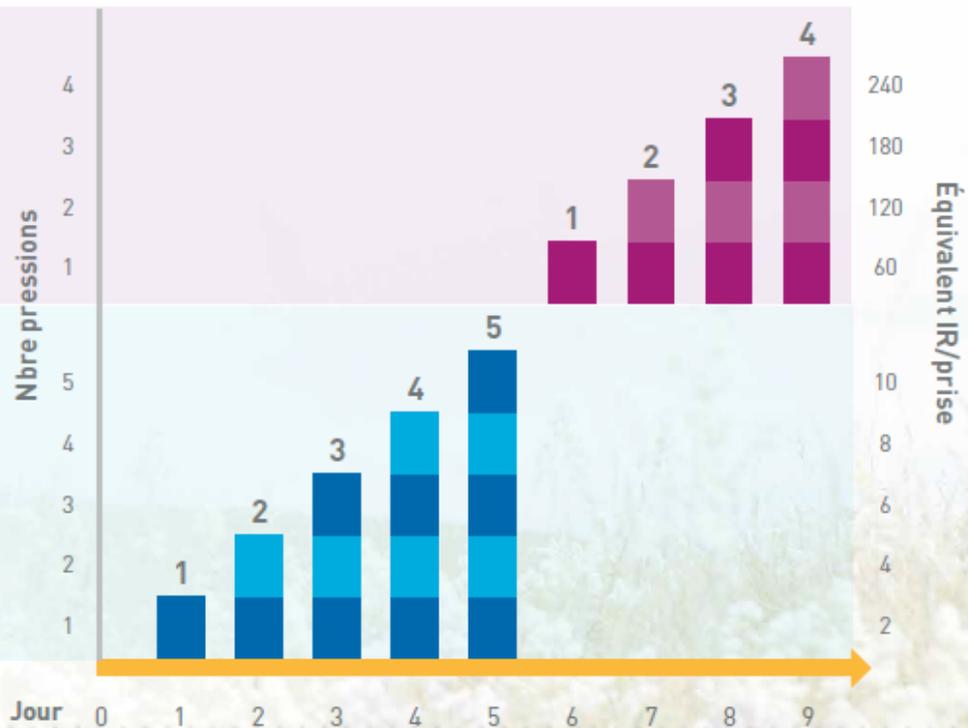
*Doses les plus prescrites selon études cliniques
mais protocole avec prise à 300 IR d'emblée*



300 IR/ML
1 PRESSION
= 60 IR



10 IR/ML
1 PRESSION
= 2 IR



P R O T O C O L E

INITIALISATION* - Augmentation progressive des doses



**10
IR**

Date de prise

1^{er} jour

2^e

3^e

4^e

5^e

6^e

Doses

2

4

8

12

16

20



**300
IR**

Date de prise

7^{er} jour

8^e

9^e

10^e

11^e

12^e

Doses

2

4

8

12

16

20

ITA sublinguale forme comprimé

Comprimé d'extraits de pollen de Phléole à dose unique

Composition : Lyophilisat oral d'un extrait allergénique standardisé de pollen de graminée de phléole des prés (*Phleum pratense*) dosé à 75 000 SQ-T .

Excipients : gélatine (à base de poisson), mannitol, hydroxyde de sodium.

- **Age** : 5 à 65 ans

- **Protocole** : 1cp /jour dont le 1er doit être pris au cabinet du médecin avec surveillance pendant 30 minutes en raison des effets secondaires

Durée du trait : - 4 mois avant la pollinisation 1ere année
puis en continu pendant 3 années

Effets secondaires : > 50% des patients :

locaux essentiellement, mais généraux aussi

Contre – indications : les mêmes que les autres formes

- **Avantages** : simplification de la prescription, de l'administration , moins de risque d'erreur; conservation T°C ambiante

Inconvénients : pas de progression des doses; arrêt pour certains patients; remboursement S.Sociale : **15%!**

trait coûteux si pas de mutuelle

Premier allergène avec AMM



ITA sublinguale forme comprimé

Comprimé d'extraits de 5 pollens de Graminées

- La thérapie se compose d'un traitement **d'initiation** (incluant une augmentation progressive de la dose sur une durée de 3 jours)

- Jour 1 1 x 100 IR comprimé
- Jour 2 2 x 100 IR comprimés
- Jour 3 1 x 300 IR comprimé



- et d'un traitement **d'entretien** : 1 x 300 IR comprimé / J tous les jours jusqu'à la fin de la pollinisation

4 mois avant le début estimé de la saison pollinique et poursuivi pendant toute la saison pollinique puis arrêt.

Deuxième comprimé d'allergènes avec AMM

IT sublinguale forme comprimé

Comprimé d'extraits de 5 pollens de Graminées

- **Age** : 5 à 65 ans
- **Protocole** : 1cp /jour dont le 1er doit être pris au cabinet du médecin avec surveillance pendant 30 min en raison des effets secondaires
- **Durée du trait** : - 4 mois avant la pollinisation 1ere année puis arrêt fin de la pollinisation (6 mois de traitement/an)
- **Effets secondaires** : > 50% des patients : locaux essentiellement, mais généraux aussi
- **Contre – indications** : les mêmes que les autres formes
- **Avantages** : simplification de la prescription, de l'administration , moins de risque d'erreur; conservation T°C ambiante
- **Inconvénients** : peu de progression des doses; arrêt pour certains patients; remboursement S.Sociale : **15%!**
trait coûteux si pas de mutuelle

allergènes avec AMM

Précautions d'emploi – Recommandations (Vidal)

En cas de chirurgie buccodentaire, y compris l'extraction dentaire, ou de perte des dents de lait chez l'enfant, le traitement par Grazax ou Oralair doit être interrompu pendant au moins 7 jours afin de permettre la cicatrisation de la cavité buccale.

Chez les enfants ayant un asthme concomitant et présentant une infection aiguë des voies respiratoires hautes, le traitement par Grazax doit être temporairement interrompu jusqu'à guérison de l'infection. Un traitement par Grazax expose le patient aux allergènes auxquels il est allergique. Aussi, des réactions allergiques locales, en général légères à modérées, peuvent survenir pendant le traitement par Grazax. Si le patient présente des réactions indésirables locales significatives induites par le traitement, le recours à un médicament symptomatique de l'allergie (exemple : antihistaminique) doit être envisagé.

De rares cas de réactions allergiques systémiques sévères ont été rapportés depuis la commercialisation, soulignant l'importance de débiter le traitement sous surveillance médicale.

Les réactions systémiques pouvant survenir incluent : flushs (bouffées vasomotrices), prurit intense de la paume des mains, de la plante des pieds et des autres régions du corps (de type urticarien). Une sensation de chaleur, de malaise général, une agitation/anxiété peuvent également apparaître. En cas d'apparition de réactions systémiques sévères, d'angio-oedème, de trouble de la déglutition, de dyspnée, de modification de la voix, d'hypotension ou de gêne laryngée, un médecin devra être immédiatement contacté. Le traitement par Grazax devra alors être interrompu définitivement ou jusqu'à avis contraire du médecin. En cas d'association à un asthme, l'apparition de symptômes ou de signes révélant une aggravation de l'asthme doit conduire à l'interruption du traitement et à la consultation immédiate du médecin qui réévaluera la conduite à tenir et le bien fondé ou non de la poursuite du traitement.

pas de choc grade III ou IV rapporté

ITA Comprimé Acariens

- Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (*ALK*) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial :

Réduction dose CSI groupe traité à 3 mois

Holger Mosbech et al. J Allergy Clin Immunol 2014

- Efficacy and Safety of STG320 Sublingual Tablets of House Dust Mite (HDM) Allergen Extracts in Adults and Adolescents With HDM-associated Allergic Rhinitis (*Stallergènes*)

Diminution du score symptôme et conso médic à 4 mois

Maintien bénéfice 1 an après arrêt ITA administrée 1 année

ACARIZAX* mises en gardes spéciales et précautions d'emploi concernant l'asthme : *HAS février 2018*

Les réactions allergiques systémiques sévères, l'inflammation de la muqueuse buccale, les oesophagites à éosinophiles, les maladies autoimmunes, les réactions allergiques locales, les maladies autoimmunes en rémission et les allergies alimentaires : voir RCP

Durée du traitement

- **Entre 3* et 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 1 année (voir 2) de traitement pour une allergie saisonnière**

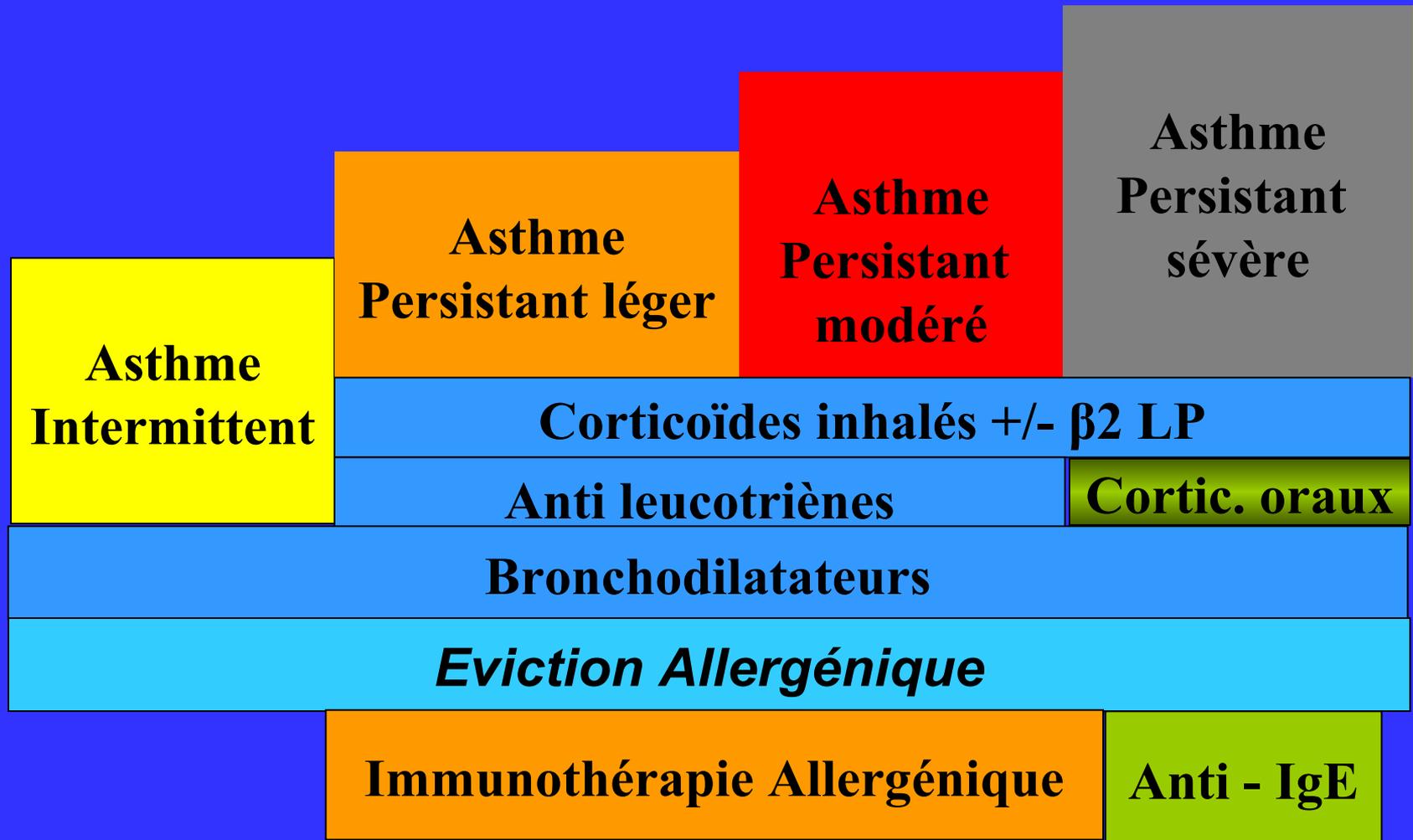
Il faut reconsidérer le traitement

* : P.Kuna et coll. Eur Ann Allergy Clin Immunol VOL 43, N 4, 117-121, 2011

- Principe de l'ITS
- Mode d'action
- Voies d'administration
- Allergènes
- Protocoles
- **Indications et contre-indications**
- Evaluer le bénéfice de l'ITA en pratique
- ITA du futur

Place de l'ITA dans la prise en charge de l'asthme allergique

Consensus OMS et GINA 2017



Contre-indications

- **Contre-indications absolues :**
 - Asthme non contrôlé et/ou VEMS < 70 % de la théorique (cette CI peut-être temporaire)
 - Pathologies malignes (sauf venins)
 - SIDA
 - Maladies auto-immunes actives
 - Grossesse lors de l'initiation de l'ITA
 - Enfants 0-2 ans
- **Contre-indications relatives :**
 - HIV (stades A et B: CD4+>200/ μ l)
 - Maladies cardiovasculaires
 - Maladies auto-immunes en rémission
 - Traitement par β bloquants (préférer un autre antihypertenseur)
 - Asthme partiellement contrôlé
 - Enfants 2-5 ans (utilisation à limiter à des cas particuliers)

Traitement par bloqueurs du système rénine-angiotensine : pas de CI

Le rôle de l'allergologue

L'indication d'une ITA ne peut être posée que par l'allergologue d'autant que l'atopique est le plus souvent polysensibilisé

- Allergies croisées? Cosensibilisations? allergie(s) + sensibilisations?
- Risque de sensibilisation si ITA mal posée
- Importance des dosages biologiques (recombinants)

• **Si polysensibilisé et mono allergique** : choisir l'allergène responsable des manifestations cliniques*

• **Si polysensibilisé et polyallergique** : choisir les allergènes responsables en prescrivant une ITA différente pour chaque catégorie d'allergènes; si préparation d'un mélange d'extraits, risque d'inefficacité et si effet secondaire, impossible d'identifier l'allergène responsable (attendre 30 minutes entre 2 prises)

*Efficacy of sublingual immunotherapy with house dust mite extract in polyallergen sensitized patients with allergic rhinitis Lee & al. Ann Allergy Asthma Immunology 2011;107:79-84

*Dust mite allergy. Diagnosis, management and AIT methods in multiple allergy patients P.Demoly Rev Fr Allergologie Vol 57 - N° 2 - mars 2017 :83-90

*Efficacy and safety of the SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in mono- and polysensitized subjects. H. Nelson &

Le rôle de l'allergologue

- **Si allergique à 2 allergènes présents dans même environnement** (lieu et période) :

- Exemple du bouleau et du frêne ou de l'ambroisie et l'armoise : vérifier la responsabilité des 2 par les recombinants et prescrire les 2 ITA si réellement allergisants

- Exemple acariens et chat : choisir acariens car niveau de preuve la et pas d'étude qualité ITA chat

. 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'ITA injectable*)

- **L'allergologue informe le médecin traitant des modalités de suivi du protocole pour l'ITSI**

Immunothérapie injectable par voie sous-cutanée: effets secondaires

- **Réactions locales**
 - Œdème + érythème
 - Nodules sous-cutanés
- **Réactions « syndromiques »**
 - Rhino-conjonctivite ; asthme
- **Réactions systémiques** (> 10% des cas selon études)
 - Urticaire ; Œdème de Quincke
 - Choc anaphylactique (< 30 min)

ITSL: Effets Secondaires

- **Plus fréquents: réactions locales**
 - Prurit endo-buccal
 - Œdème bucco-labial, des papilles sublinguales
- **Moins fréquents:**
 - Troubles digestifs
 - Rhino-conjonctivite
- **Rares:**
 - Urticaire, œdème langue
 - Asthme léger
 - Asthénie
- **3 chocs anaphylactiques rapportés à ce jour : *erreur chez 2 patients (mais ITSL sans surveillance médicale), perte dent de lait chez un enfant. Arrêter ou réduire la dose selon le degré de gravité de l'effet secondaire***

Résultats de l'observatoire européen des effets secondaires de l'ITA

Voie Sublinguale (SLIT) / Voie Injectable (SCIT)

Etude prospective n =4316 (Allemagne, France, Espagne)
> 60% polysensibilisés

- 109 Effets secondaires (ES) 90 ont eu au moins 1 ES
- 97% des ES pendant SCIT ; urticaire, rhinite, dyspnée, toux (asthme)
- 17 cas Adrénaline IM mais 65% classés Choc A

Chez enfants , 1,53% ES :

respiratoires (55,7%), cutanés (37,9%) 3 cas d'anaphylaxie

Facteurs de risque : extraits naturels, absence de médicaments de secours, asthme, polypollinique, pollens de graminées, sensibilisation animal, ITA en rush

Results of the European survey on adverse systemic reactions in allergen immunotherapy in all forms of reaction *J Just, F. Amat, ; Rev Fr Allergologie Vol 57 - N° 3 P. 157 - avril 2017*

En cas de choc anaphylactique

- Position couchée avec Trendelenburg
- **ADRENALINE** en intra musculaire *uniquement*
- Remplissage (*Cristalloïdes*)
- Oxygénothérapie *si possible*
- β_2 mimétiques par voie inhalée (chambre d'inhalation) si bronchospasme ou simple toux
- Corticoïdes IV
- **SAMU** car demi-vie adrénaline très courte

Adrénaline auto-injectable :

ANAPEN*, EPIPEN*, JEXT*, EMERADE**
(stylos pré dosés)

- Injection intra musculaire par simple pression de l 'extrémité du stylo : facile à utiliser
 - Deltoïde ou face antérieure de la cuisse
 - Contenu pré-dosé avec 3 dosages :
 - 0,15 mg si < 30 kg
 - 0,30 mg si > 30 kg et < 60 kg
 - 0,50 mg si > 60 kg (EMERADE**)
 - Stylos vendus par 2
 - Conservation 1 an à T° ambiante (<25°C) car protégée de la lumière
 - Excipients : métabisulfites à dose inconnue
- (Avoir les 3 dosages dans sa trousse de médecin)***

*** disponible le 7 mai 2017*

- Principe de l'ITA
- Mode d'action
- Voies d'administration
- Allergènes
- Protocoles de traitement
- Indications et contre-indications
- **Evaluer le bénéfice de l'ITA en pratique**
- ITA du futur

Preuves de l'ITA

Données des études cliniques réalisées en double aveugle contre placebo : bénéfiques plus important dans groupes traités pour patients avec profil sévère (ITSI n = 708 avec quasi absence d'étude chez l'enfant en injectable; ITSL n = 2552)

- 30% réduction score symptomatique
- 38% réduction score médicamenteux

P. Demoly Journée des 100 ans de l'immunothérapie spécifique, 16 mai 2011

Evaluation du bénéfice de l'ITA

En pratique, le patient est son propre témoin

- **Avant de démarrer l'ITA** : Evaluer le degré d'intensité des symptômes (Score symptomatique ou clinique) et la consommation médicamenteuse (Score médicamenteux) pendant la saison pollinique précédent la 1ère année d'ITA
- Evaluer Score clinique et/ou médicamenteux pendant la pollinisation de l'année de l'ITA*

Education thérapeutique du patient allergique,
asthmatique

Exemples de critères d'évaluation de l'efficacité

- si réduction de 30 à 50% de la consommation médicamenteuse dès la 1ère année d'ITA

(si éducation thérapeutique acquise concernant le mode d'action et la prise des médicaments)

- si amélioration de la qualité de vie** chez patients ayant rhinite sévère

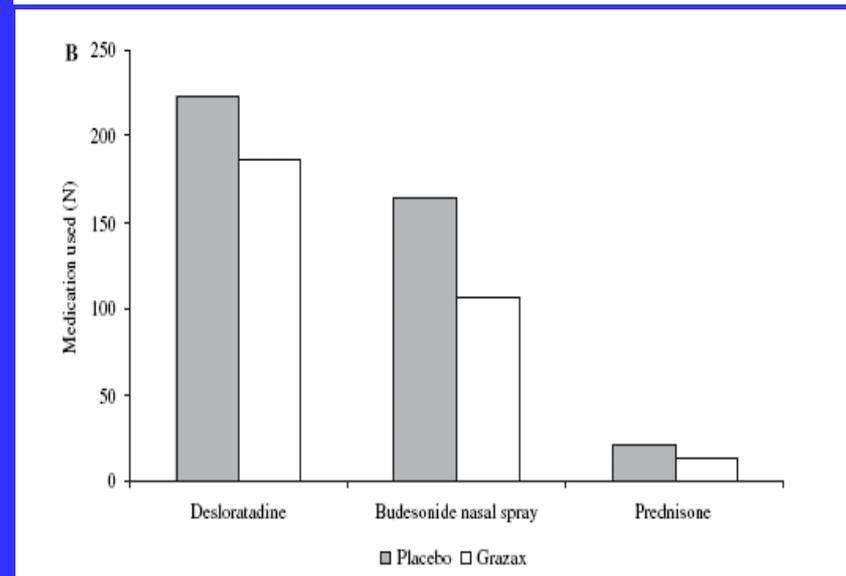
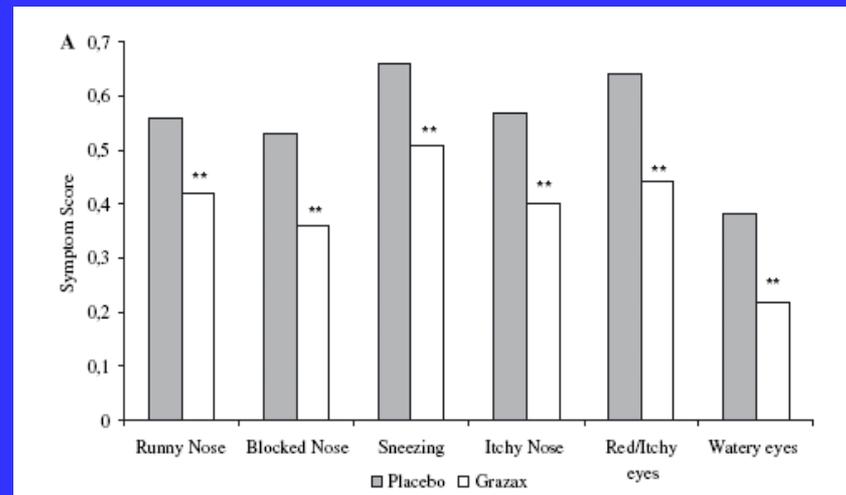
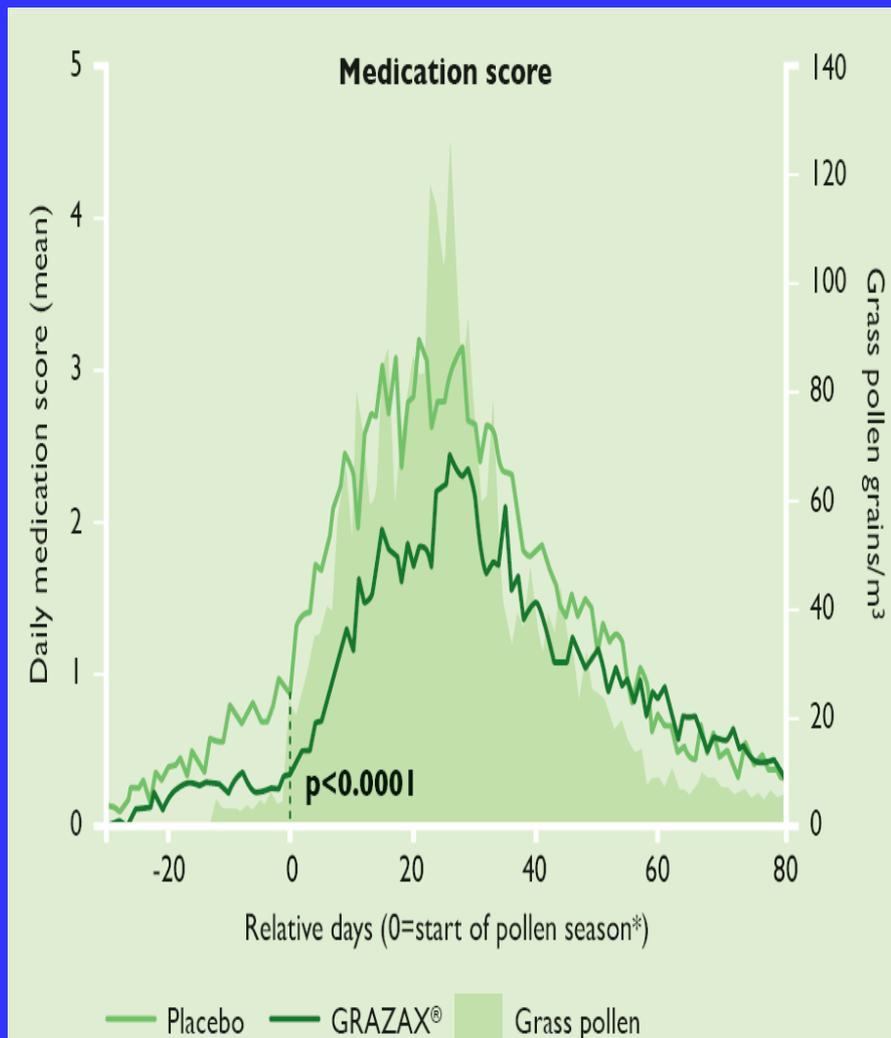
- si test de contrôle de l'asthme** (données sur 1mois) et EFR stables ou améliorées

**: le patient note sa consommation médicamenteuse une fois par semaine civile pendant la pollinisation.*

*** : Utiliser les Tests validés (pour l'asthme : ACT sur 1 mois, AQLQ sur 2 semaines E. Junniper)*

Exemple de démonstration de l'efficacité de l'ITA sublinguale comprimé (Phléole, GRAZAX*) : Score médicamenteux / Comptes polliniques

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



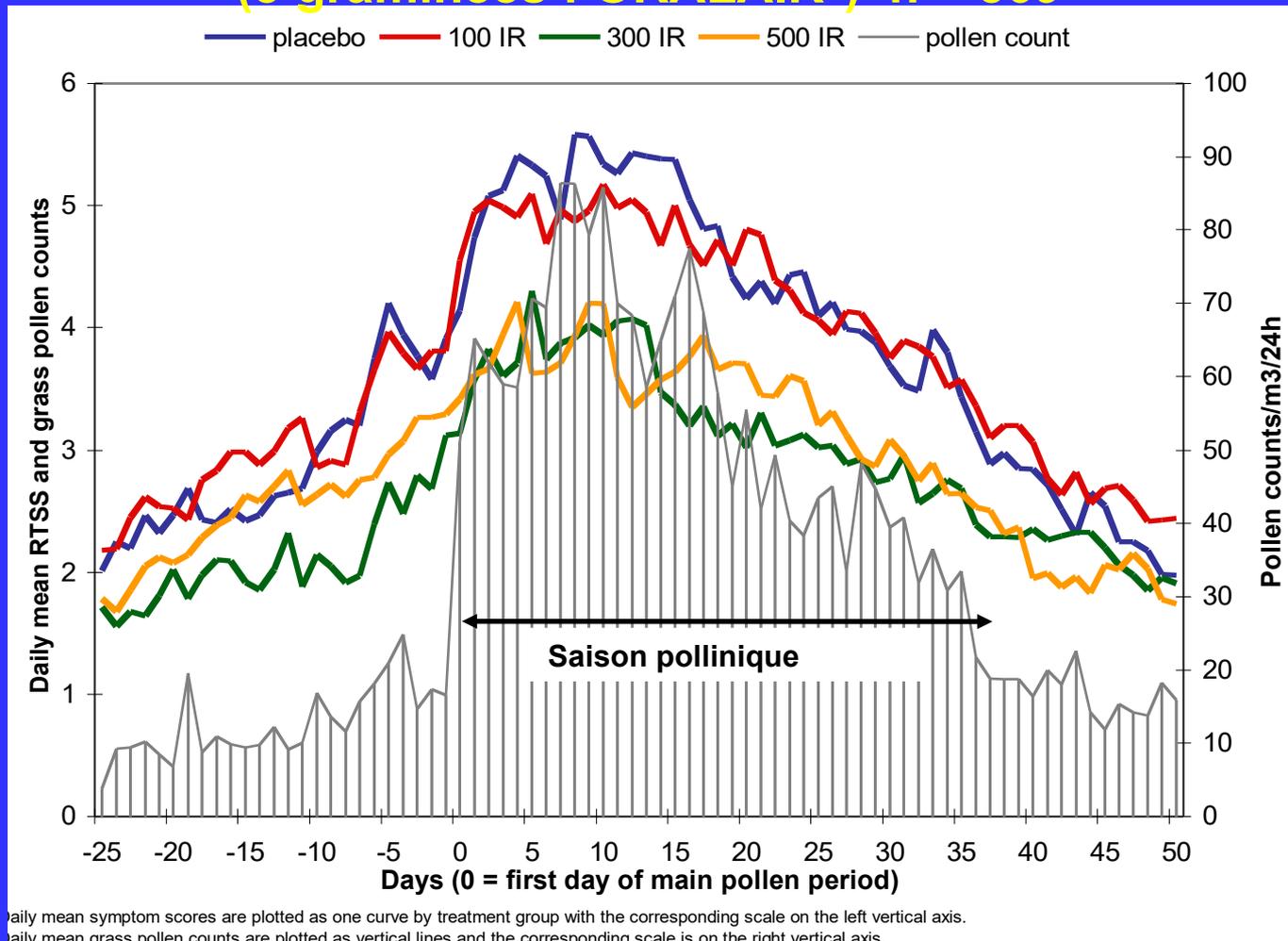
Placebo n= 318, GRAZAX n= 316

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

Exemple de critère d'efficacité: score RTSS

score médicamenteux /comptes polliniques

(5 graminées : ORALAIR*) n = 569



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 1er jour et durant toute la saison pollinique y compris au moment du pic**

Périodes de pollinisations : Réseau national d'aérobiologie *rnsa.com*



ITA Acariens forme comprimé

(Acarizax*)

Composition :

- Lyophilisat : Extrait allergénique standardisé d'acariens de la poussière de maison (*Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae*)
- 12 SQ-HDM*
- Excipients : gélatine (à base de poisson), mannitol, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH).

* SQ-HDM est l'unité de dose pour Acarizax. SQ est une méthode de standardisation de la puissance biologique, de la teneur en allergènes majeurs et de la complexité de l'extrait allergénique. HDM est l'abréviation de house dust mite (acarien de la poussière de maison).

Posologie et recommandations

- Posologie : 1 lyophilisat oral (12 SQ-HDM) / jour.
- Adultes (18 à 65 ans) et adolescents \geq 12 à 17 ans.
- L'apparition de l'effet clinique est attendue 8 à 14 semaines après l'instauration du traitement.
- Durée d'immunothérapie allergénique d'environ 3 ans pour modifier l'évolution de la maladie.
- Les données d'efficacité avec Acarizax sont disponibles sur une période de 18 mois de traitement chez l'adulte ; aucune donnée n'est disponible sur une période de 3 ans de traitement (cf Pharmacodynamie).
- Si pas d'amélioration pendant la 1^{ère} année de traitement, poursuite du traitement non justifiée.

Indications et mode d'administration

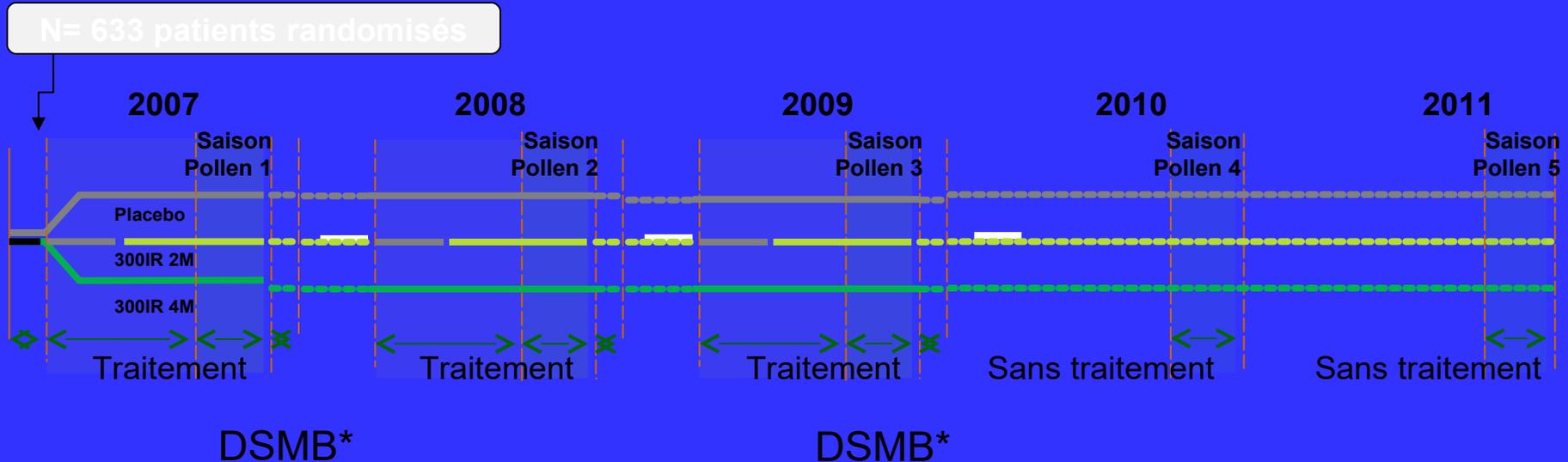
- Rhinite: - Adultes :18 - 65 ans
 - Adolescents ≥ 12 - 17 ans.
- Asthme léger contrôlé à modéré avec VEMS $\geq 70\%$, associé à une rhinite aux acariens légère à sévère: Adultes uniquement; *pas de donnée chez < 18 ans*
- *Le traitement par Acarizax doit être instauré par des médecins expérimentés dans le traitement des allergies.*
- ***La première prise de lyophilisat oral devra être réalisée sous surveillance médicale pendant au moins 30 minutes*** afin d'évaluer et traiter les éventuels effets indésirables d'apparition immédiate.
- *Si le traitement par Acarizax est interrompu pendant une durée allant jusqu'à 7 jours, le patient peut reprendre le traitement.*
- *Si le traitement est interrompu pendant plus de 7 jours, un avis médical est recommandé pour la reprise éventuelle du traitement.*

Contre indications

- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition (gélatine de poisson)
- VEMS < 70 % de la valeur théorique (après un traitement médicamenteux adapté) lors de l'initiation du traitement.
- Exacerbation sévère d'asthme au cours des 3 derniers mois.
- Infection aiguë des voies respiratoires chez les sujets asthmatiques ; la mise en route du traitement par Acarizax doit être différée jusqu'à la guérison de l'infection respiratoire.
- Maladies auto-immunes évolutives ou mal contrôlées, déficits immunitaires, immunodépression ou maladies néoplasiques malignes évolutives.
- Inflammation buccale aiguë sévère ou plaies de la muqueuse buccale (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Efficacité au long cours :

Exemple d'une étude ITSL 5 graminées cp



→ Poursuite en années 2 & 3

Efficacité après 3 années de traitement
· Décision pour poursuite en année 4 et 5

Maintien de l'efficacité après arrêt du traitement

La prise en charge thérapeutique du patient allergique en résumé

Eviction allergènes

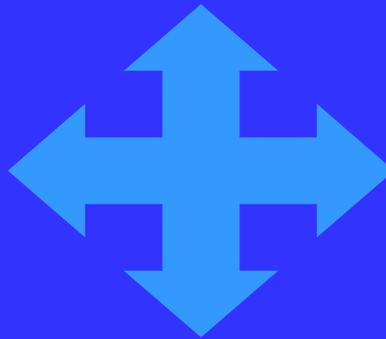
Indiquée quand
c'est possible

www.rnsa.com

Pharmacothérapie

efficacité
sécurité

administration facile



Immunothérapie A.

efficacité

prescription spécialiste

peut modifier l'histoire
naturelle de la maladie

Education du patient

toujours indiquée

www.asthmeetallergie.com

Message ARIA

Impact de l'immunothérapie sublinguale (SLIT) aux pollens de graminées sur la rhinite et l'asthme ; une analyse de base de données rétrospective en vie réelle

Enfants et adultes (5 à 60 ans) ayant une rhinite pollens de graminées avec ou sans asthme :

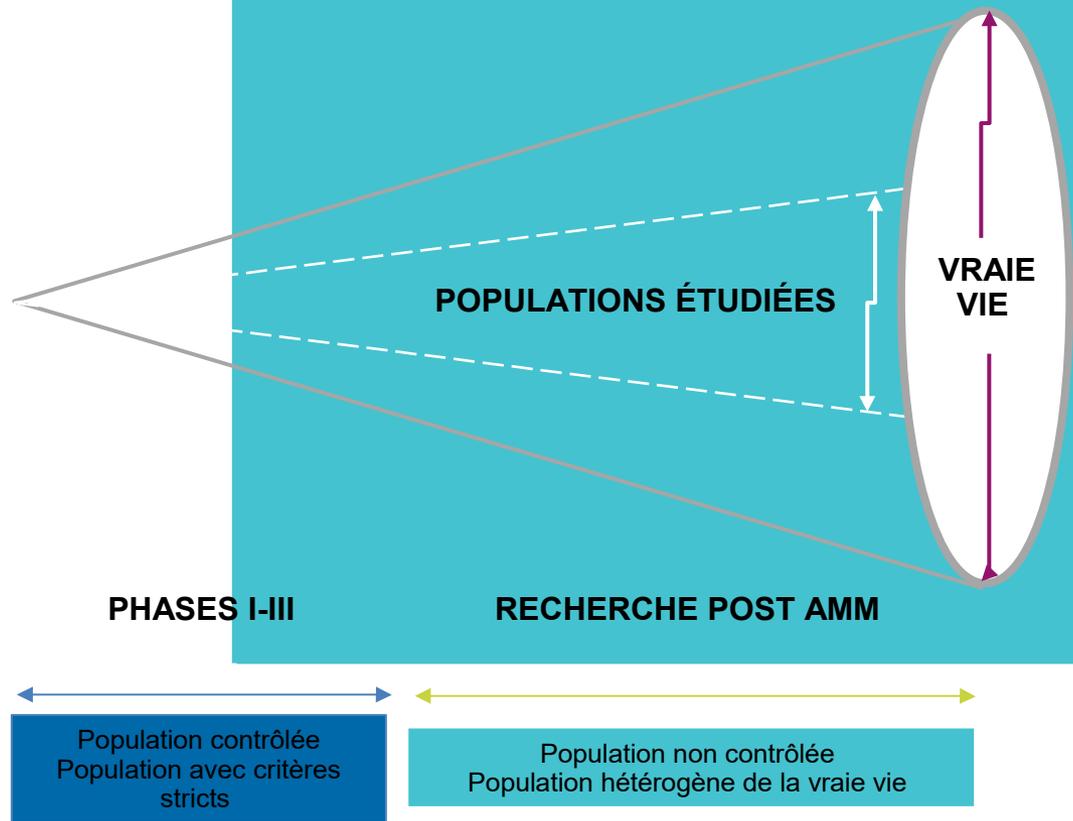
- 2 851 sous SLIT cp pollens de graminées 2 années de suite

- 71 275 controles : médicaments uniquement

Les preuves en vie réelle se développent mondialement, encore très neuves dans le domaine de l'allergie



PC



Alors que les preuves apportées par les essais cliniques demeurent le gold standard pour l'enregistrement des produits, les preuves en vie réelle sont essentielles pour l'accès au marché, la gestion du cycle de vie des produits et le développement des futurs essais cliniques

1. Adapted from <http://www.appliedclinicaltrials.com/real-world-evidence-studies> Oct 12, 2015 By Mark Cziraky, Michael Pollock (accessed on 9th June 2017)

)



CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

	AGE		SEXE		STATUT D'ASTHME (PÉRIODE PRÉ-INDEX)		
	5-17 ANS	>18 ANS	HOMMES	FEMMES	PAS d'ASTHME	ASTHME	ATCD d'ASTHME
SLIT (n=2 851)	11/03/2018 (n=1 386)	11/03/2018 (n=1 465)	52%(n=1,070) <i>Valeurs manquantes n = 797</i>	48% (n=984)	77% (n=2 191)	21% (n=604)	2% (n=56)
COMPRIMÉS 5-GRAMINÉES (n=1 466)	11/03/2018 (n=720)	11/03/2018 (n=746)	52% (n=536) <i>Valeurs manquantes n = 432</i>	48% (n=498)	78% (n=1 138)	21% (n=304)	2% (n=24)
COMPRIMÉS 1-GRAMINÉE (n=1 386)	11/03/2018 (n=666)	11/03/2018 (n=719)	52% (n=534) <i>Valeurs manquantes n = 365</i>	48% (n=486)	76% (n=1 053)	22% (n=300)	2% (n=32)
GROUPE CONTRÔLE (n=71 275)	11/03/2018 (n=5 327)	11/03/2018 (n=65 948)	49% (n=25 286) <i>Valeurs manquantes n = 19 404</i>	51% (n=26 585)	75% (n=53 718)	21% (n=14 954)	4% (n=2 603)

VARIABLES UTILISÉES COMME COVARIANTS POUR ANALYSER LES RÉSULTATS D'ÉTUDES

STATUT D'ASTHME SIMILAIRE À TRAVERS LES GROUPES

L'immunothérapie sublinguale dans la rhinite pollens de graminées réduit la consommation médicamenteuse dans la rhinite, dans l'asthme modéré et prévient l'apparition de l'asthme ; évaluation durant 4 années après 2 ans d'ITA

Étude allemande rétrospective d'une base de données des prescriptions médicamenteuses :

- **2851 patients** : comprimés sublinguaux pollens de graminées
- **71275 patients contrôles** : traitement symptomatique seul

● **Médications de la rhinite diminuées de 18.8 %** (p<0.001)

● **Fréquence de l'asthme diminuée de 30%**
OR:0.696 (IC95%: 0.552-0.877; p= 0.002)

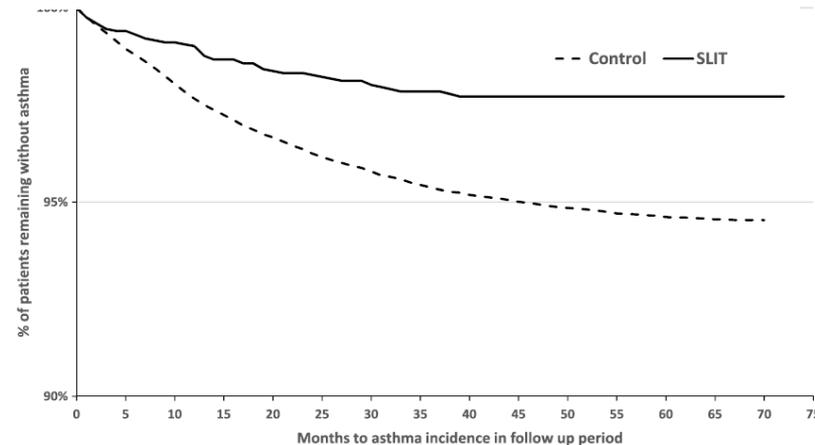
● **Médications de l'asthme diminuées de 16.7%**
(IC 95%: 0.279-0.055; p= 0.004)

● **Progression de l'asthme plus lente, HR: 0.523** (p: 0.003)

● **Limites:**

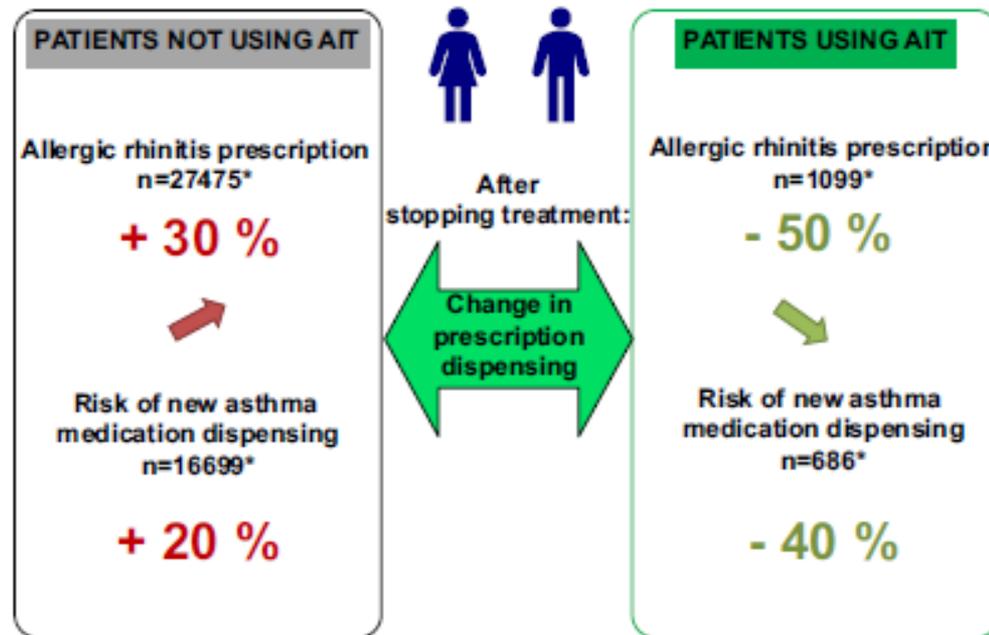
- Étude rétrospective
- Données uniquement médicamenteuses
- Asthmes sévères ou persistants exclus
- Age et suivi pédiatrique différents entre les groupes
- Immunothérapies sublinguales différentes

Factors	Regression coefficient	95% CI	P-value
Intercept	0.358	0.305-0.41	<.001
SLIT treatment (vs control)	-0.188	-0.222 to -0.155	<.001



Zielen et al. *European journal of allergy and clinical immunology*, 27 May 2017,
Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, realworld database analysis

ITA sublinguale (comprimés graminées): effet sur la délivrance de traitements pour la rhinite allergique et pour l'asthme en vie réelle

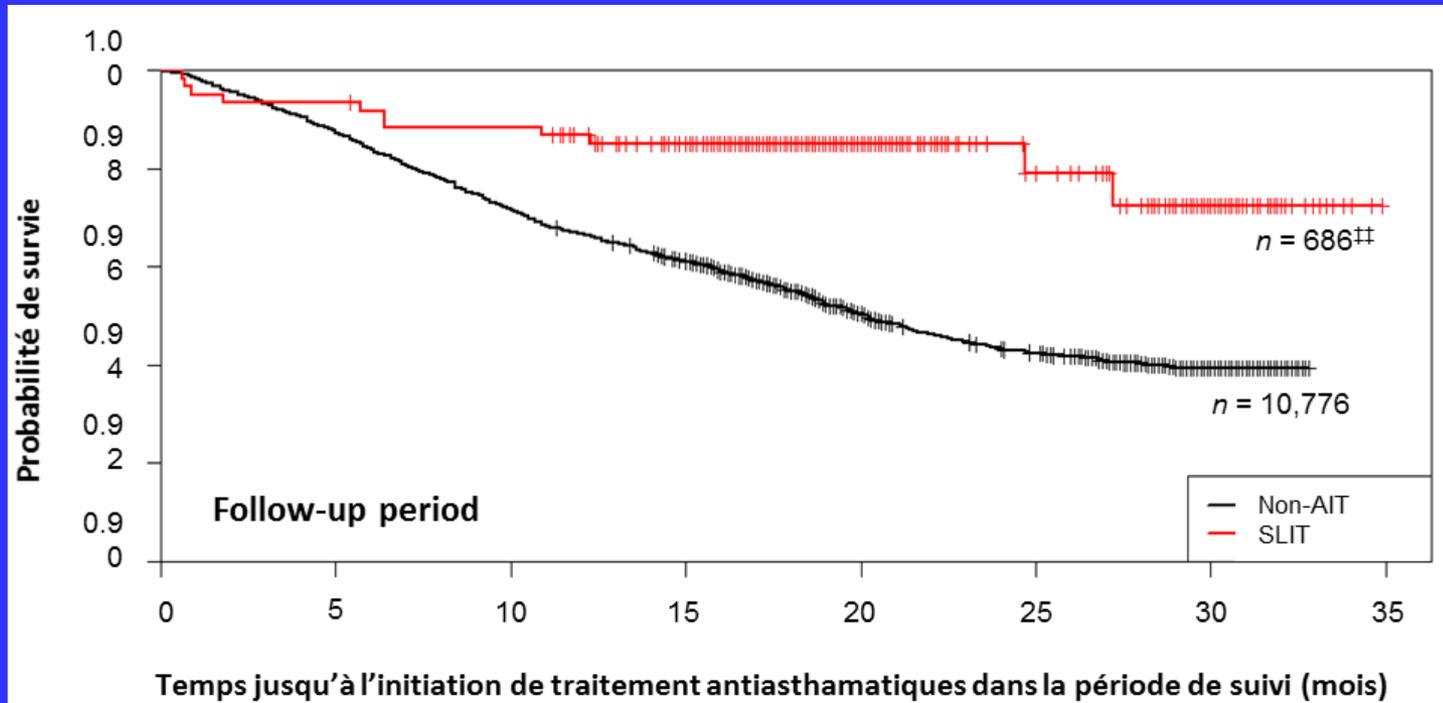


Comparaison de patients sous cp graminées depuis au moins 2 ans et d'un groupe contrôle ne recevant que des traitements symptomatiques : après l'arrêt du traitement, la délivrance des médicaments pour la rhinite allergique a baissé de 50% dans le groupe ITA et augmenté de 30% dans le groupe contrôle. Le risque d'une initiation d'un anti-asthmatique a été moins important dans le groupe ITA que dans le groupe contrôle.

Analyse à partir des délivrances dans 7300 pharmacies en France soit 34% de mars 2012 à déc 2016

Initiation de médicaments pour l'asthme

Délai de la 1ère prescription d'un anti-asthmatisant#



n = inclus 43 patients traités avec les 2 comprimés # CSI, CSI/LABA, SABA, anti-LT, méthylxanthines par voie orale/systémique.

Devilleier et al. en cours de publication Allergy 2018, CFA abstracts

- Principe de l'ITA
- Mode d'action
- Voies d'administration
- Allergènes
- Protocoles de traitement
- Indications et contre-indications
- Evaluer le bénéfice de l'ITA en pratique
- **ITA du futur**

IMMUNOTHERAPIE ALLERGENIQUE DU FUTUR

- EFFICACITE : Augmenter l'immunogénicité
 - Marqueurs biologiques de l'efficacité
- TOLERANCE : Réduire l'allergénicité

LES NOUVEAUX ALLERGENES

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

Evaluation biologique de l'efficacité de l'ITA

- Biomarqueur prédictif des « bons » répondeurs de l'ITA : la Fétuine A sialylée sanguine

étude V056.07A ITSL Oralair / Placebo, n= 82

4 mois traitement

évaluation score clinique J0, J60, J120

Corrélation entre taux élevé Fétuine A à J0 et amélioration du score clinique à J60 et J120

Marqueurs biologiques d'efficacité de l'ITA

Identification de marqueurs associés aux cellules dendritiques tolérogènes; pourrait permettre d'identifier les « bons répondeurs »

(1) Etude randomisée en ouvert (n= 196) rhinite acariens modérée sévère pour évaluer la dose-réponse d'une ITSL par SLITone (mélange Dpter et Dfarinae) sur paramètres biologiques :

Augmentation significative du Facteur Bloquant les IgE (FB-IgE anti Dp) à 3 et 6 mois avec 300IR (comparés groupes : 50IR, 150IR)

Alain Didier et al. Int Arch Allergy Immunol 2015 ; 168 : 182-192

(2) Etude phase II, ITSL Acariens cp (n=40) ITA efficace si à 3 mois :

- Augmentation des Cellules Dendritiques Régulatrices (DCReg) et de leurs marqueurs :

C1QA (ss unité du complément synthétisé par Treg) et FcγRIIIA

- Baisse des DC2

Philippe Moingeon et al Travaux en cours avec diverses publications

- L'augmentation des IgG4 spécifiques d'allergènes est fonctionnellement associée à l'apparition d'une tolérance clinique ; connu pour les venins d'hyménoptères
Etude ITA phléole avec augmentation IL10

Van de Ween et al. JACI 2013

- Présence d'IgG4 spécifiques avec action inhibitrice dans sécrétions nasales

Shamji MH et al. JACI2019

-Intérêt du Test de provocation conjonctivale ; négatif à 4 semaines d'ITA Injectable

khoser J et al. Clinical and Translational 2018

- Le monitoring de la polarisation des Cellules dendritiques du sang périphérique permettrait de discriminer rapidement les répondeurs des non-répondeurs :

6 bio marqueurs précoces: 4 DC type2 et 2 DC Reg dans étude ITSL

Guegen C et al . JACI 2016

Le futur de l'ITA ... à 1, 2, 3 ans

- De nouveaux comprimés sublinguaux (demande d'AMM en cours) pour d'autres pneumallergènes : ambroisie (1), bouleau (2), pariétaire... (*études phase III en cours*)

Pollens de cèdre du Japon : AMM Japon

- ⁽¹⁾ *Randomized controlled trial of a ragweed allergy immunotherapy tablet in North American and European adults. Peter S. Creticos et al, JACI may 2013,131, 5*
- ⁽²⁾ *Birch pollen sublingual immunotherapy solution demonstrated sustained efficacy and safety in adults with allergic rhino conjunctivitis over 2 pollen seasons in Press*

- Protocoles plus courts pour les allergies polliniques (dose unique ou progression en 4 jours):
1 mois en pré saisonnier, co saisonnier puis arrêt

Comprimé ambroisie



- Etude sur 72 centres au US, Canada, Ukraine/ Russie / Hongrie
- 784 patients (de 18 à 50 ans) **recombinant r Amb a1**
- Rhinite allergique au pollen d'ambroisie associée ou non à une conjonctivite (avec ou sans asthme)
- Traitement per annuel sur un an (débuté 16 semaines avant la saison pollinique)
- Critère principal : score combiné TCS (score de symptômes + médicaments de RC) durant le pic pollinique

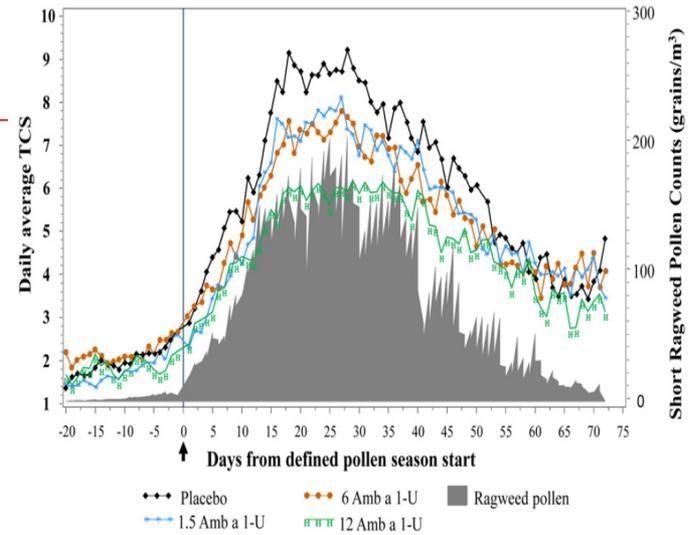
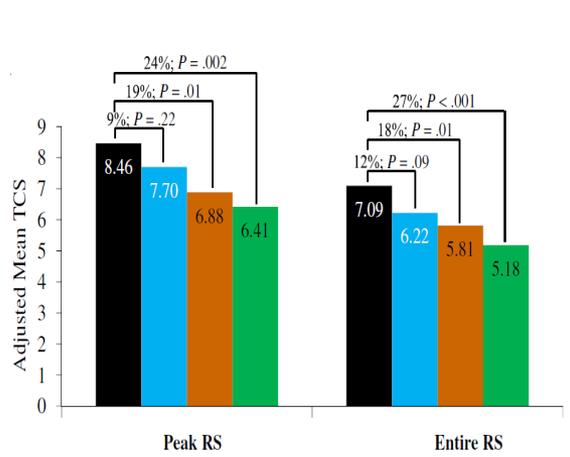
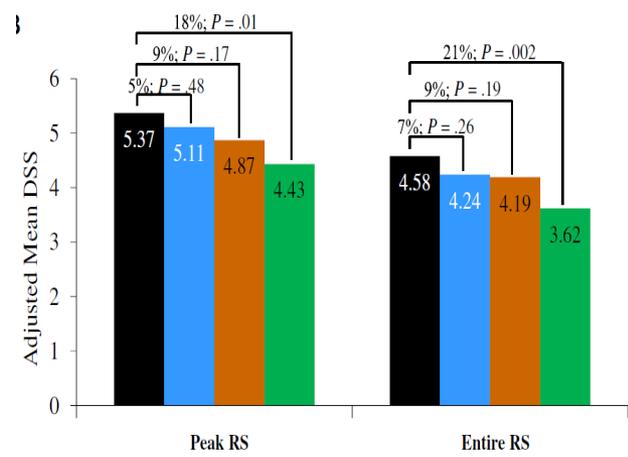


FIG 1. TCS plotted against pollen count (averaged across all regions).

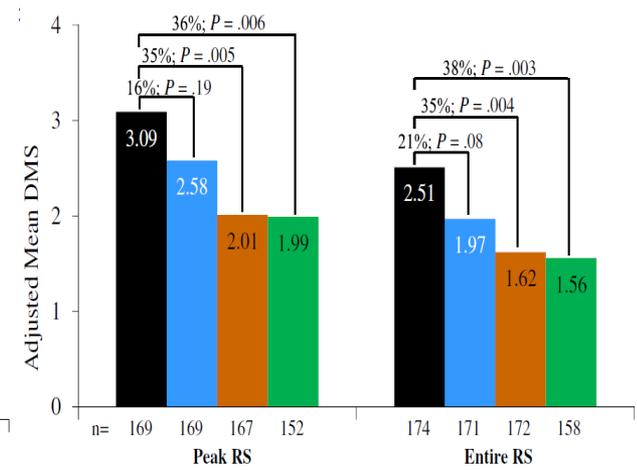
Score combiné TCS



Score de symptômes DSS



Score de médicament DMS



■ Placebo ■ 1.5 Amb a 1-U ■ 6 Amb a 1-U ■ 12 Amb a 1-U



Etude Américaine (67 centres au EU et 13 au Canada)

565 patients (de 18 à 50 ans)

Rhinite allergique au pollen d'ambroisie associée ou non à une conjonctivite (avec ou sans asthme)

Traitement per annuel sur un an (début du traitement 12 semaines avant le début de la saison polinique)

Critère principal : score combiné TCS (score de symptômes + médicaments de RC) durant le pic pollinique

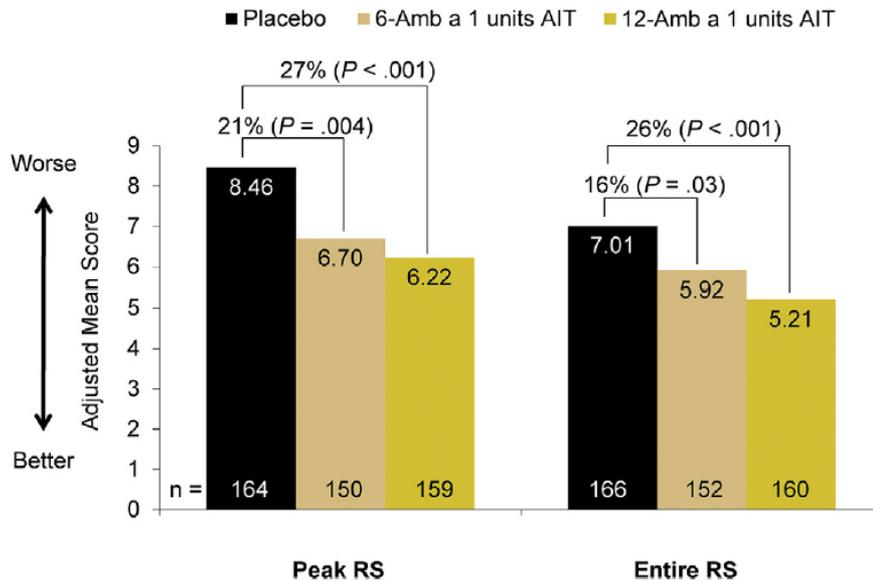


Figure 2. Total combined score during the peak and entire ragweed season (RS).

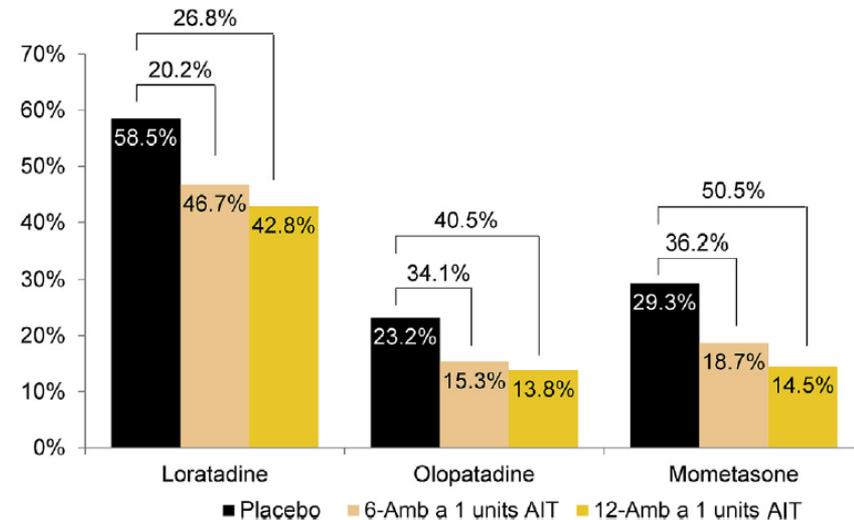


Figure 3. Percentages of patients reporting rescue medication use during peak ragweed season.

* H. Nolte et al. / *Ann Allergy Asthma Immunol* 110 (2013) 450e456

** Creticos et Pfaar, *Immunotherapy* (2018) 10(7), 605–616

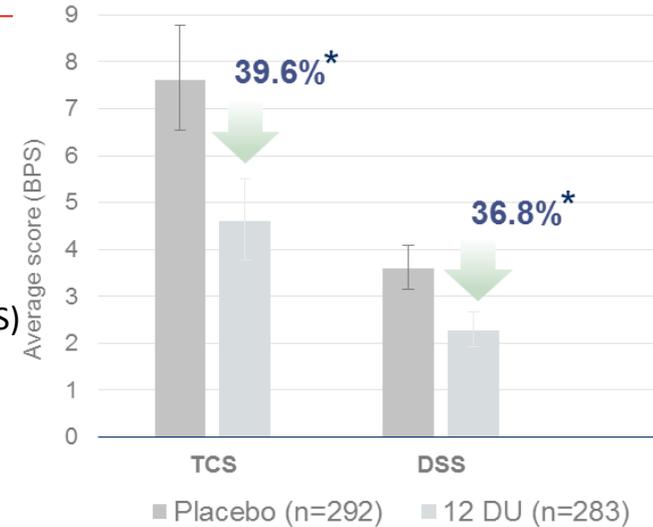
Comprimé bouleau

BREATH

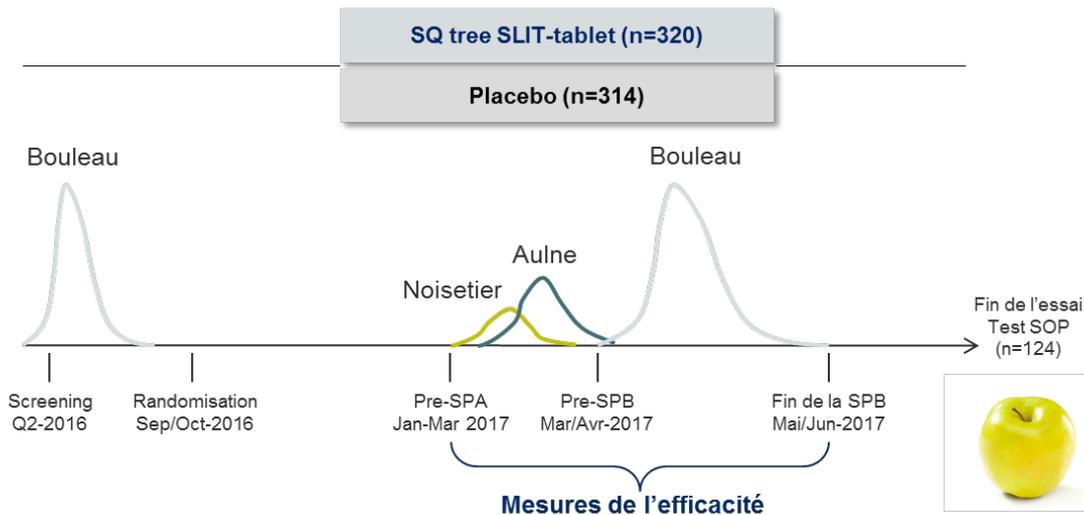
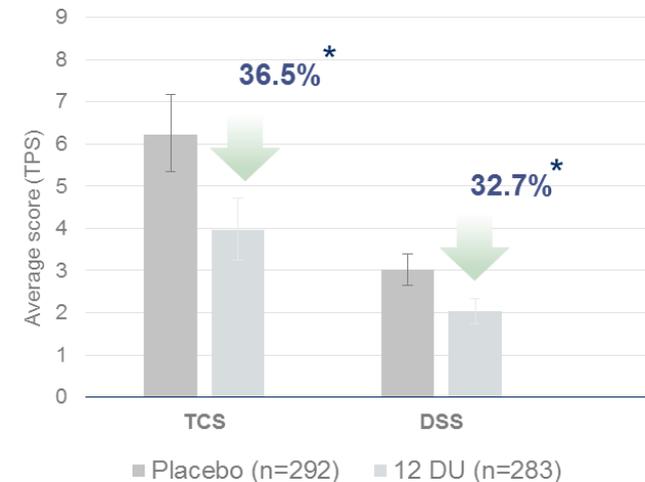
Phase III : étude pivot

- 230 patients de 18 à 65 ans
- RC et/ou conjonctivite allergique persistante modérée à sévère
- Critère principal : Score moyen combiné quotidien (TCS = total combined score, score de symptômes + score de médicament) pendant toute la saison de pollen de bouleau
- Critère secondaire : Score combiné durant toute la saison de pollen d'arbres (TCS)

Saison pollen de Bouleau



Saison de pollen d'arbres



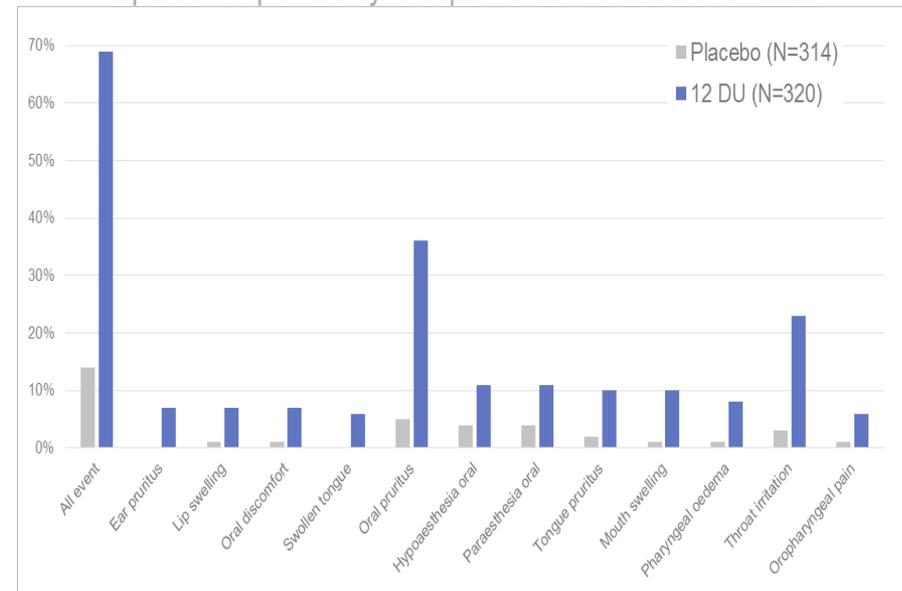
Tolérance du comprimé bouleau

Proportion de patients ayant rapportés des Els liés au traitement

	Placebo N=314		12 DU N=320	
Els liés au traitement, n (%n)	73	(23%)	239	(75%)
Léger	66	(21%)	192	(60%)
Modéré	11	(4%)	97	(30%)
Sévère	2	(<1%)	16	(5%)
Grave	1	(<1%)	1	(<1%)
Entrainant une sortie d'essai	5	(2%)	24	(8%)

The two serious AEs involved accidental intake of investigational medicinal product by subject's child, and both children were asymptomatic

Proportion de patients ayant rapportés des Els liés au traitement



Le futur de l'ITA ... à 3 – 5 ans

Allergènes recombinants purs, modifiés ou avec des adjuvants ayant une activité co-stimulatrice (*nombreuses études par voie injectable*)

Nouvelles indications de l'ITSL

Allergie alimentaire (lait de vache, brebis, noisette, arachide, poisson...)
sous Omalizumab quand risque d'anaphylaxie élevé

Dermatite atopique

Enfants < 3 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, 2,3)

- ITA et probiotique > ITA seule. 4 études chez l'homme asthme, rhinite, A. Alimentaire *M. Bodirrier, CFA 2019*)

- Voie intra dermique

- Immunothérapie épicutanée (EPIT)

- étude pilote enfants avec APLV (4)

- chez la souris avec l'arachide (5) : Bénéfice : EPIT = ITSI

Tolérance : EPIT très > ITSI

- dans l'eczéma

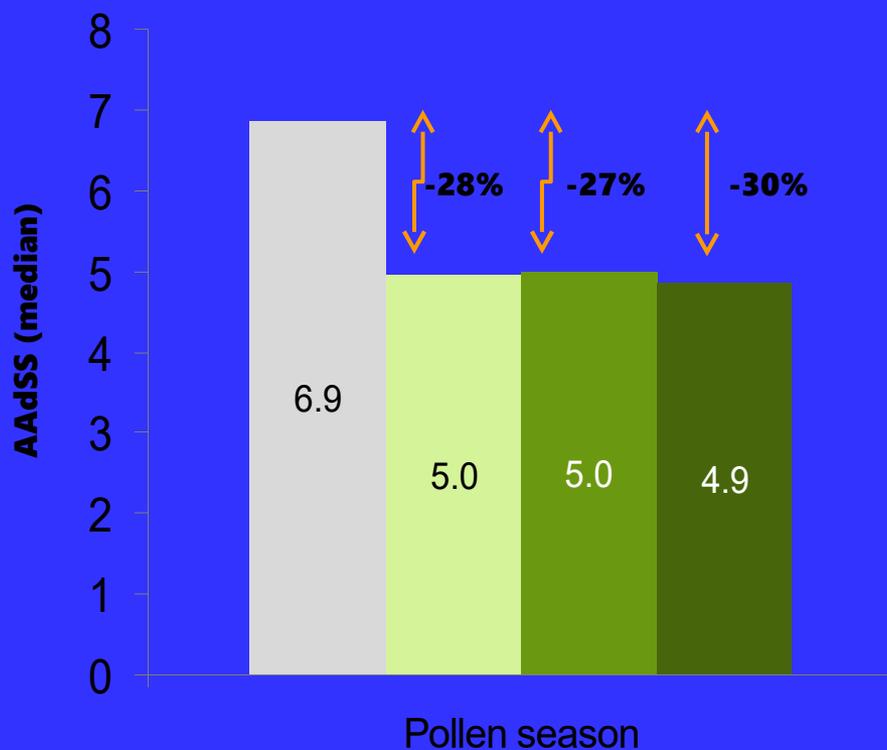
(1) Razafindratsita A et coll. JACI 2008; 120:278-85 (2) Saint Lu N et coll. Allergy 2009 (in press) in vivo chez la souris

(3) Van Overtvelt L. Vaccine. 2010 Apr 9;28(17):2986-92. Epub 2010 Feb 20 (4) C Dupont et all Rev Fr Aller 49 (2009) 303 (CFA 2009 Poster) (5) L Mondoulet et coll. Rev Fr Aller 50 (2010) 362 (CFA 2010 Poster) (6) Senti G et coll. Proc Natl Acad Sci

Efficacité d'un comprimé de r Bet v1

Phase II DACP 483 patients rhino conjonctivite pollen de bouleau

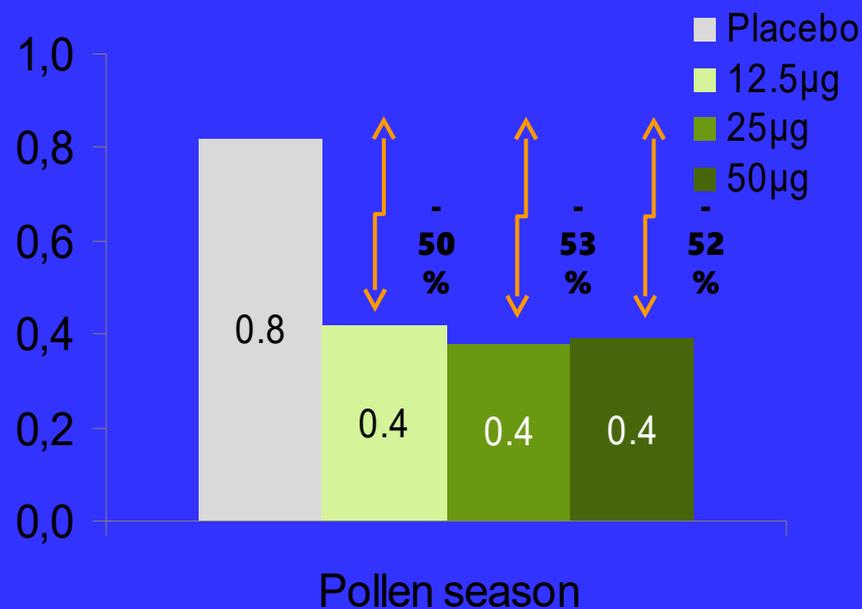
Scores symptômes



$P < 0.027$

P. Moingeon et al

Scores médicamenteux



$P < 0.001$

Treatment with grass allergen peptides improves symptoms of grass pollen–induced allergic rhinoconjunctivitis

Synthetic peptide immunoregulatory epitopes are a new class of immunotherapy to treat allergic rhinoconjunctivitis (ARC). Grass allergen peptides, comprising 7 synthetic T-cell epitopes derived from Cyn d 1, Lol p 5, Dac g 5, Hol l 5, and Phl p 5;

282 Adults 18-65 ans étude DACP multicentrique 3 protocoles doses différents en + Placebo

Intradermally administered grass allergen peptides, 6 nmol at 2-week intervals for a total of 8 doses

Results :

- The primary efficacy end point : Significantly greater improvement (reduction of total rhinoconjunctivitis symptom score) occurred across days 2 to 4 with grass allergen peptide 8x6Q2W versus placebo

- acceptable safety profile

Le futur de l'ITA ... à ?

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

l'immunothérapie moléculaire ?

Autres extraits allergéniques utilisés en Europe *(non disponibles en France)*

- Pollinex Quatro : ITSI Allergoïdes de 13 graminées modifiées adsorbés sur tyrosine; 4 injections avant la saison; efficacité démontrée; très bonne tolérance
- Aller Slit forte : ITSL rhino conjonctivite +/- asthme chez adulte. Forte dose d'un mélange de 6 graminées

(1) : *Dubuske & al. Allergy Asthma Proc 32: 239-247, 2011*

(2) : *P. Kuna et coll Eur Ann Allergy Clin Immunol VOL 43, 117-121, 2011*

DEREMBOURSEMENTS des APSI injectables et des APSI sublinguaux à 30%

taux de remboursement des Formes comprimés voie sublinguale : 15%.

Cette situation est bien entendu préoccupante pour tous et inacceptable pour nos patients.

Pourtant, l'ITA est entrée au GINA et les experts parlent d'immunothérapie prophylactique.