

Désensibilisation aux aéroallergènes: indications et résultats



Laura Moi

Service d'Immunologie et d'Allergologie, Institut Central (ICHV)

Hôpital du Valais - Hôpital Riviera-Chablais

- Généralités**
- Modalités de traitement**
- Bilan allergologique**
- Indications et contre-indications**
- Données sur l'efficacité**

Rhinite allergique



- Prévalence mondiale: 5 - 50%
- Prévalence en Europe: 25%
- En Suisse: 2 millions de personnes

Asthme



- Prévalence mondiale: 6-10 % chez l'adulte et 10-35 % chez l'enfant
- Prévalence en Europe: 10-20%
- En Suisse: 900'000 personnes

Coûts indirects: absentéisme → aux USA par an: 3.5 millions de jours de travail
2 millions de jours d'école.

Les aéro-allergènes

Perannuels

- Acariens de la poussière
- Animaux (phanères, salive, sueur, urine)
- Blattes (cafards)
- Moisissures: Aspergillus et Penicillium

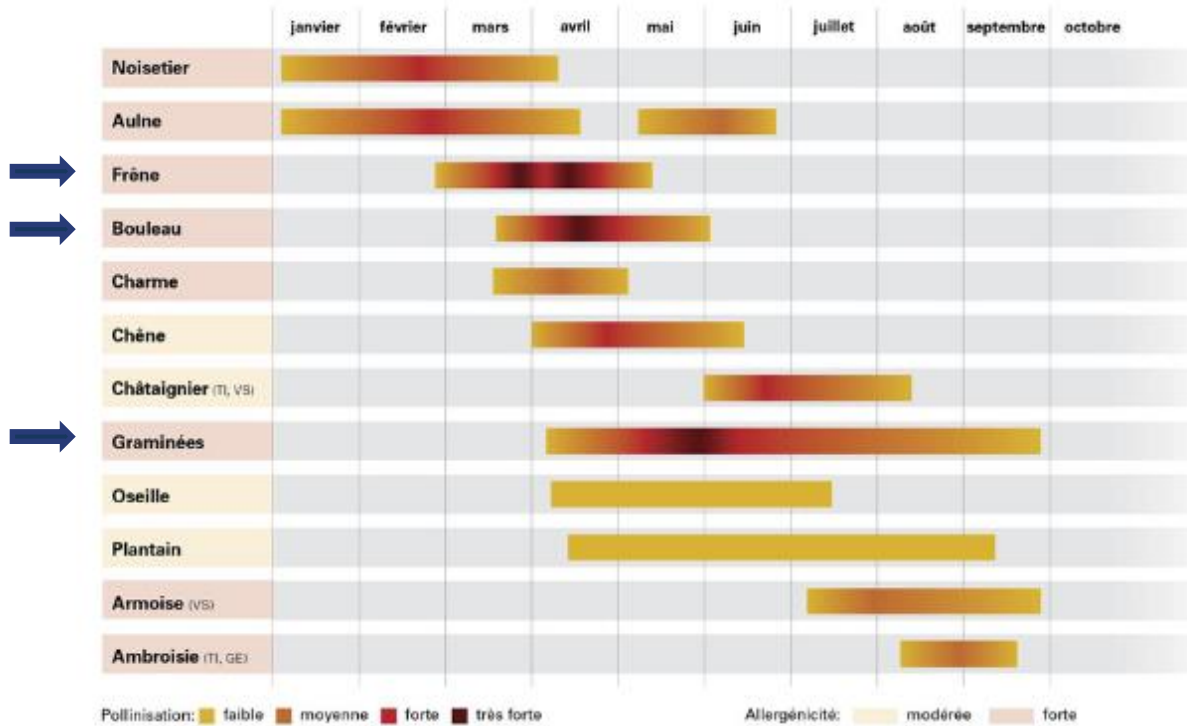


Saisonniers

- Pollens
- Moisissures: Alternaria et Cladosporium



Calendrier pollinique suisse



Pollen-News ⁽¹²⁺⁾

Bei Pollen Allergie
[Stiftung aha! Allergiezentrum Schweiz](#)
 Entwickelt für iPhone

★★★★★ 3.8 • 68 Bewertungen

Gratis

Éviction de l'allergène
allergènes des animaux à poils >
acariens > pollens

Éducation thérapeutique

Désensibilisation
(sublinguale ou souscutanée)

Thérapie pharmacologique
collyre, spray nasal,
anti-H1, Bd..

Définition de l'EAACI

- Administration répétée d'un allergène à intervalles réguliers pour moduler la réponse immunitaire afin de réduire les symptômes et le besoin en médicaments pour les allergies.
- **Seul traitement permettant de modifier le cours de la maladie**

Premier protocole en 1911.....

PROPHYLACTIC INOCULATION AGAINST HAY FEVER.

BY L. NOON, B.C. CANTAB., F.R.C.S. ENG.

*(From the Laboratory of the Department for Therapeutic
Inoculation, St. Mary's Hospital.)*

HAY fever is a form of recurrent catarrh affecting certain individuals during the months of May, June, and July. It is caused by a soluble toxin found in the pollen of grasses.

Un extrait de pollen de graminées était injecté en SC à concentrations faibles et à intervalles réguliers.

L'efficacité était évaluée par un test de provocation conjonctivale.

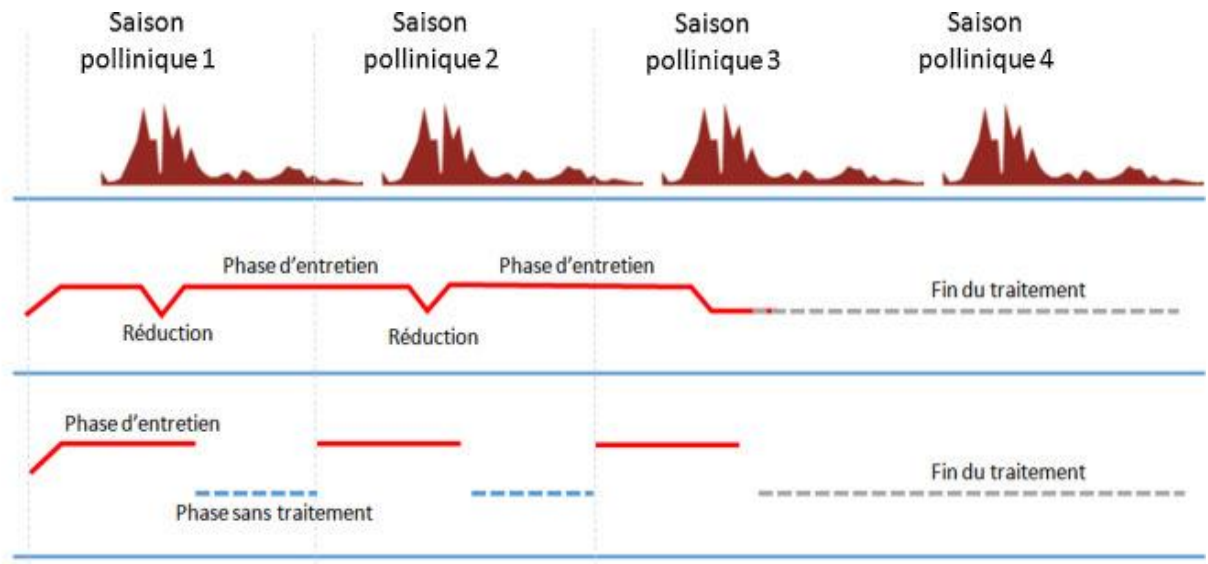
Modalités et durée

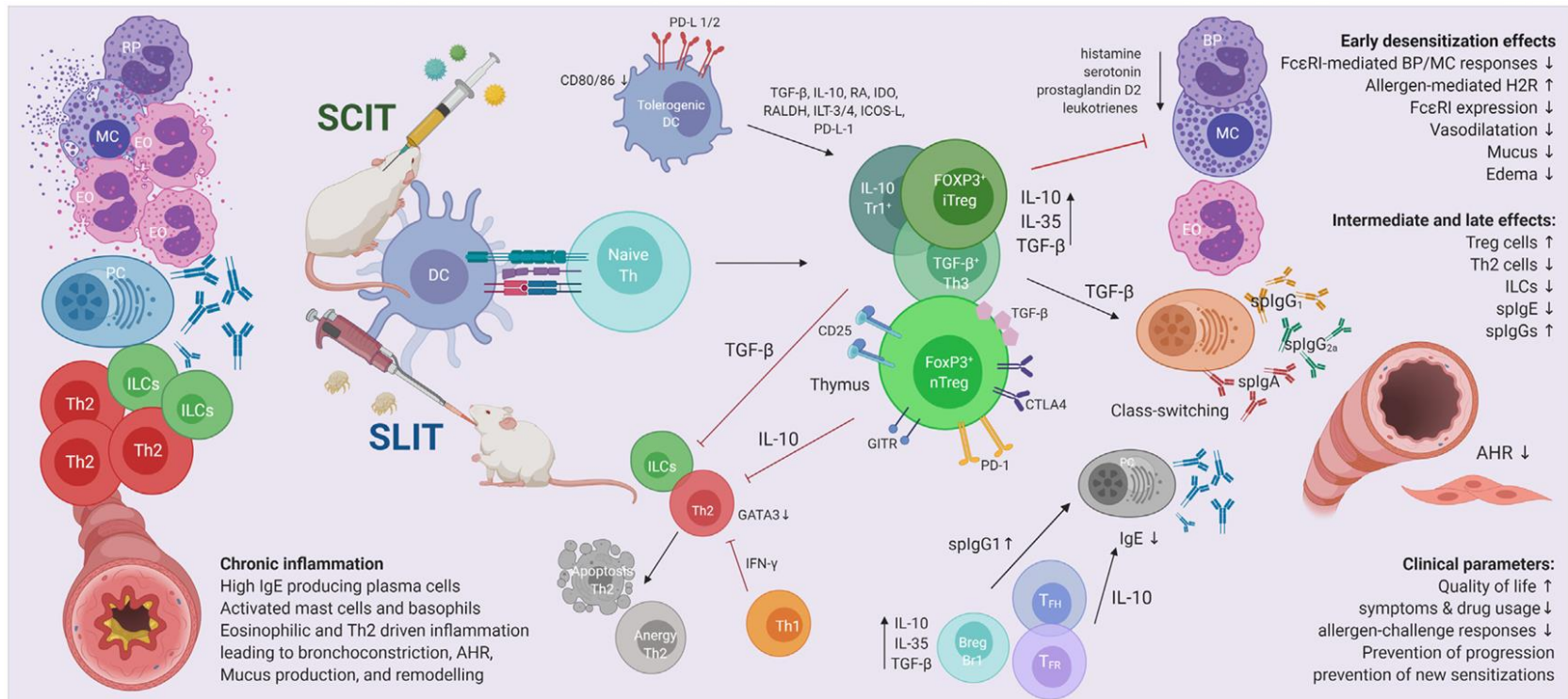
- **Deux voies d'administration:**
 - **Sous-cutanée (SCIT):** perannuel ou pré-saisonnier
 - **Sublinguale (SLIT) cpr ou liquide:** perannuel ou pré-/co-saisonnier
- **Durée de 3 ans consécutifs**

SCIT
graminées



SLIT
graminées





Exigences strictes à l'égard des fabricants imposées par les autorités de surveillance médicale pour la production:

- Obtention, extraction, purification, combinaison des allergènes avec des adjuvants (*hydroxyde d'aluminium, tyrosine ou phosphate de Ca⁺*)



Produits actuellement disponibles en Suisse:

Certains pollens (notamment les graminées et les bétulacées)

Acariens de la poussière

Chat et chien



Rhinite et asthme étroitement liés !

- 10 à 40% des patients avec RA ont aussi un asthme allergique
- 60–80% des patients asthmatiques ont une RA
- Si la rhinite est sévère, mal contrôlée: risque 4 à 5 fois ↑ d'avoir un mauvais contrôle de l'asthme

Le traitement de la rhinite allergique permet de mieux contrôler les symptômes d'asthme et le VEMS

ARIA (Allergic Rhinitis and its Impacts on Asthma) 2016:

Utilisation d'un corticoïde intranasal +/- associé à un antihistaminique intranasal ou per os, selon préférence du patient et disponibilités locales:

- Corticoïdes topiques seuls: ex. mométasone spray nasal
 - Antihistaminique per os: ex. féxofénadine, bilastine
 - Corticoïdes + antihistaminiques topiques: ex. azélastine + fluticasone (cette association améliore également les symptômes de conjonctivite allergique)
-
- Taramarcaz P. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. Cochrane Database Syst Rev. 2003.
 - Brożek JL. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines 2016 revision. J Allergy Clin Immunol. 2017

À quels patients proposer une IT?

Rhinite +/- conjonctivite, asthme

- Lien avec l'exposition à des aéro-allergènes
- La sensibilisation doit être prouvée
- Symptômes ayant un impact sur la qualité de vie, malgré:
 - traitement topique et systémique adéquat
 - mesures d'éviction de l'allergène
- Effets secondaires dus au traitement symptomatique



Bilan allergologique

- Anamnèse
- Phadiatop (dépistage): IgE pour un mélange de 20 allergènes respiratoires (acariens, arbres, graminées, herbacées, animaux, moisissures)
- Prick tests aéroallergènes: extraits commerciaux, gold standard



- IgE spécifiques: diagnostic (tests parfois ininterprétables, douteux) et pronostic
- Si incertitude entre sensibilisations et période symptomatique → journal des symptômes/calendrier pollinique
- Test de provocation nasale/conjonctivale

- **Pertinence clinique des sensibilisations (relation de cause à effet)**
 - **Patients mono- voire oligo-sensibilisés**
 - **Age (5 - 65)**
 - **La motivation du patient est primordiale (3 ans)**
-
- **Dosage des IgE spécifiques** : outil précieux dans la décision thérapeutique, vérifier si profil prédicteur d'une bonne réponse au traitement.

- **Pour les graminées :**

Allergènes majeurs: Phl p 1 et Phl p 5

Pan-allergènes: Phl p 7 et Phl p 12



- **Pour le bouleau :**

Allergène majeur : Bet v 1

Pan-allergènes : Bet v 2 et Bet v 4



Absolues

Asthme mal contrôlé (VEMS <70% adultes, < 80% enfants)

Maladie auto-immune non contrôlée

Grossesse (si initiation)

ATCD de réaction locale sévère ou systémique sévère sur l'IT (SCIT)

Œsophagite à éosinophiles (SLIT)

Relatives

Asthme partiellement contrôlé

Maladie immunologique concomitante

Maladie cardiovasculaire sévère / b-bloquant (SCIT)

Immunodéficience primaire ou secondaire

Risque de mauvaise adhérence thérapeutique

Grossesse (si entretien)

Principal risques: réaction allergique systémique

Facteurs favorisants:

- Symptômes allergiques en cours
- Infection
- Effort physique intense
- Montée de dose trop rapide, intervalle prolongé
- Mauvaise technique d'injection
- *Mast cell disorder*
- Antécédent de réaction allergique systémique

Précautions (SCIT)



- Rechercher:
 - une infection aiguë (fièvre, toux...)
 - un effort récent
 - un asthme décompensé
 - symptômes de pollinose
 - atcd de réactions locales ou systémiques, précoces ou tardives
- Injection faite par le médecin ou sous sa supervision directe (dosage à adapter!)
- Cave injection intravasculaire
- Surveillance 30 minutes, toujours
- Prophylaxie par anti-H1 po au moins 30 min. avant systématiquement
- Maîtriser les mesures à prendre en cas d'anaphylaxie
 - adrénaline à portée de main



Précautions (SLIT)



- Prise du 1er comprimé de chaque saison en milieu médical
- 30 minutes de surveillance
 - Prurit buccal et pharyngé très fréquent en début de traitement

- Mise en pause temporaire en cas de lésion des muqueuses (aphte, blessure, chirurgie dentaire..)

- Si pause > 7 jours, reprise sous surveillance médicale

- Informer le patient du risque, bien que faible, de développer une œsophagite

SCIT ou SLIT ?

	SCIT	SLIT
Réactions systémiques	0.06 - 0.9% des injections ⁽¹⁾ Décès: 1 inj / 2.5 million	Exceptionnelles: un cas sur un trillion des doses ⁽²⁾ . Pas de décès.
Effets indésirables locaux	Réactions cutanées locales: 4.5 -9.3% patients ⁽³⁾	Prurit oropharyngé, œdème buccal: 75 % à 97 % des patients ⁽⁴⁻⁵⁾
Adhérence	60 - 84% ⁽⁶⁾	6 - 34% ⁽⁶⁻⁷⁾
Couts	Similaire: 2'000 – 2'500 CHF la 1ère année, puis 1'500.-/an	
Efficacité peu d'études <i>head to head</i> .. SCIT > SLIT?	

1) Malling HJ. Drug Saf, 2000.

2) Roxbury CR, Otol Clin North Am 2017.

3) Guen, Clin Rev Allergy & Immunology, 2019.

4) Canonica GW, World Allergy Organ J 2014.

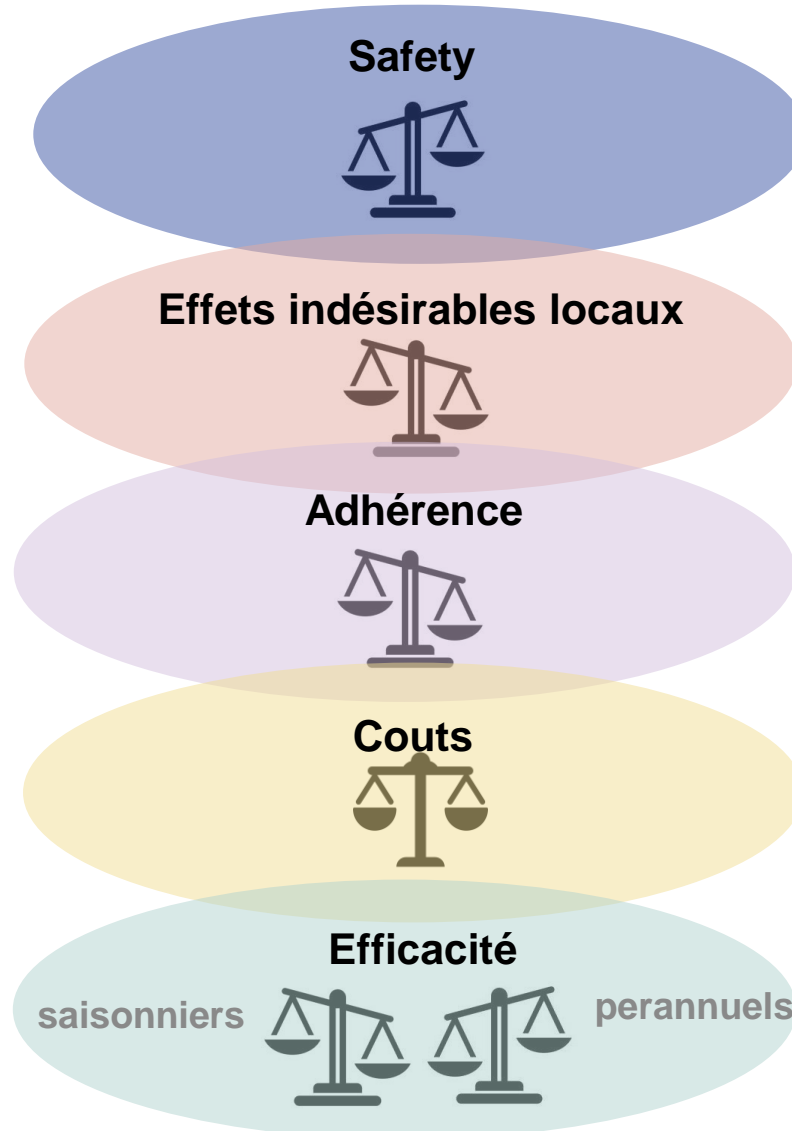
5) Edwards TS, Otol Clin North Am, 2017.

6) Vogelberg C, Eur Resp Journal, 2020.

7) Senna G, JACI, 2010.

SCIT ou SLIT ?

SCIT



SLIT

Evaluation de l'efficacité

Score symptomatique de rhinoconjonctivite

Pour chaque symptôme échelle de 0 (aucun) à 3 (sévère), diurne et nocturne

Score nasal Score max= 24

- Obstruction
- Prurit
- Rhinorrhée
- Eternuements

Score conjonctival Score max = 18

- Prurit
- Rougeur oculaire
- Larmoiement

Score total Score max = 42

- Nasal + conjonctival

Score ACT de contrôle de l'asthme

1. Au cours des 4 dernières semaines, votre asthme vous a-t-il empêché(e) de pratiquer vos activités au travail, à l'école/université ou chez vous ?						Score :
<input type="radio"/> Tout le temps	<input type="radio"/> La plupart du temps	<input type="radio"/> Quelques fois	<input type="radio"/> Rarement	<input type="radio"/> Jamais		
1	2	3	4	5		
2. Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous été essoufflé(e) ?						Score :
<input type="radio"/> Plus d'1 fois par jour	<input type="radio"/> 1 fois par jour	<input type="radio"/> 3 à 6 fois par semaine	<input type="radio"/> 1 ou 2 fois par semaine	<input type="radio"/> Jamais		
1	2	3	4	5		
3. Au cours des 4 dernières semaines, les symptômes de l'asthme (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé(e) la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ?						Score :
<input type="radio"/> 4 nuits ou plus par semaine	<input type="radio"/> 2 à 3 nuits par semaine	<input type="radio"/> 1 nuit par semaine	<input type="radio"/> Juste 1 ou 2 fois	<input type="radio"/> Jamais		
1	2	3	4	5		
4. Au cours des 4 dernières semaines, combien de fois avez-vous utilisé votre inhalateur/aérosol-doseur de secours ?						Score :
<input type="radio"/> 3 fois ou plus par jour	<input type="radio"/> 1 ou 2 fois par jour	<input type="radio"/> 2 ou 3 fois par semaine	<input type="radio"/> 1 fois ou moins par semaine	<input type="radio"/> Jamais		
1	2	3	4	5		
5. Comment évalueriez-vous votre maîtrise de l'asthme au cours des 4 dernières semaines ?						Score :
<input type="radio"/> Pas maîtrisé du tout	<input type="radio"/> Très peu maîtrisé	<input type="radio"/> Un peu maîtrisé	<input type="radio"/> Bien maîtrisé	<input type="radio"/> Totalement maîtrisé		
1	2	3	4	5		
Test de Contrôle de l'Asthme (www.asthmacontroltest.com)						TOTAL :

Le score des 5 questions est additionné en un score total pouvant varier entre 5 et 25. Au plus le score total est élevé, au mieux l'asthme est contrôlé. Le tableau ci-dessous présente les interventions que peut faire le pharmacien en fonction du score total obtenu.

Score ACT	Interprétation score ACT	Intervention du pharmacien
<15	Asthme non contrôlé	Essayez de trouver la cause : 1/ Observance thérapeutique 2/ Technique d'inhalation, choix du dispositif d'inhalation 3/ Interaction avec un β -bloquant 4/ Mesures non-médicamenteuses mal suivies 5/ Traitement inadapté
15-19	Asthme partiellement contrôlé	
20-25	Asthme bien contrôlé	Informez le patient que son asthme est bien sous contrôle et insistez sur l'importance de continuer à prendre chaque jour le médicament

Basé sur le protocole Soins pharmaceutiques dans l'asthme. UGenet.

- Spirométrie
- FeNO
- Utilisation médication symptomatique

- Efficacité bien documentée tant pour la modalité sous-cutanée que pour celle sublinguale (70-85% des patients), nombreux RCTs.
- La réponse clinique en termes de diminution des symptômes de RC et d'asthme n'a pas fait l'objet d'études comparatives satisfaisantes entre les deux modalités d'administration, probablement similaire.
- Efficacité possiblement supérieure de la SCIT pour la rhinite saisonnière (graminées) et de la SLIT pour l'asthme perannuel (acariens), données très solides.

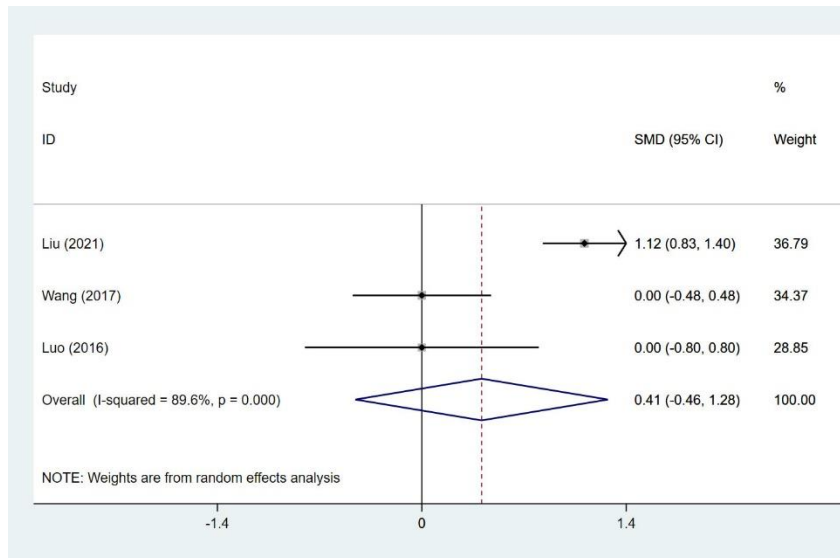
SCIT versus SLIT

Efficacy and safety of sublingual versus subcutaneous immunotherapy in children with allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis.

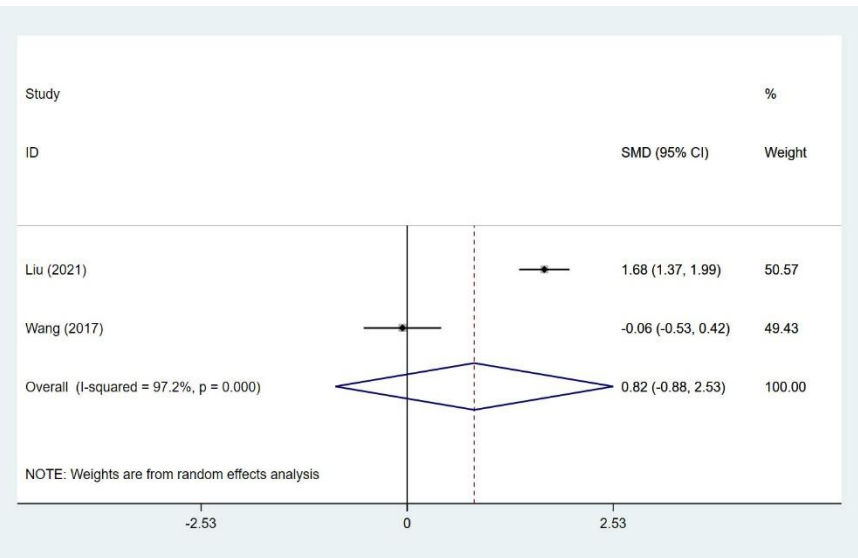
Dec 2023.  **frontiers** | Frontiers in Immunology

50 etudes, 10'813 enfants: 4'122 SLIT, 1'852 SCIT, 4'839 contrôles

Symptoms scores



Medication scores



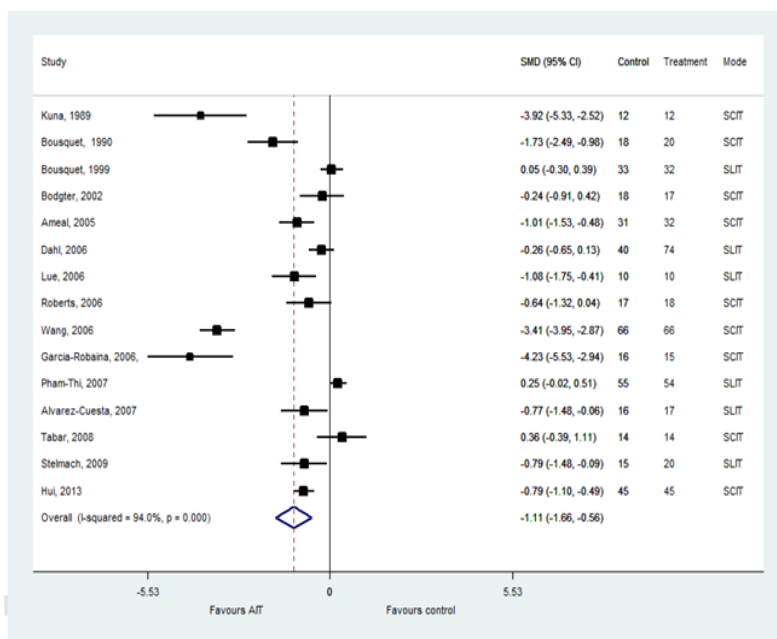
Efficacité à court terme

Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy, 2017.*

98 RCTs. SCIT et SLIT. Enfants et adultes.

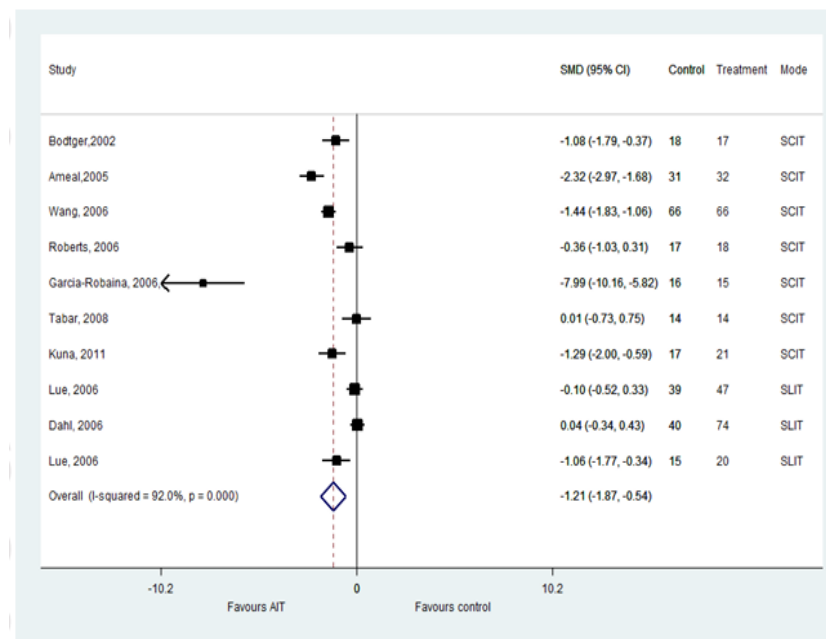
Bénéfice à court terme (durant la phase de traitement)

Symptoms scores



Test of ES=0: $z = 3.96$ $p = 0.000$
 Heterogeneity: $chi^2 = 234.28$ ($df = 14$) $p = 0.000$
 I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 94.0%
 Estimate of between-study variance Tau-squared = 1.0433

Medication scores



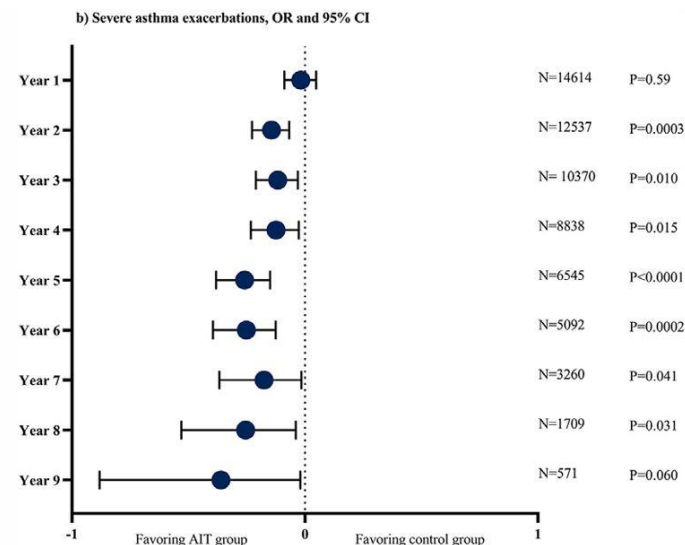
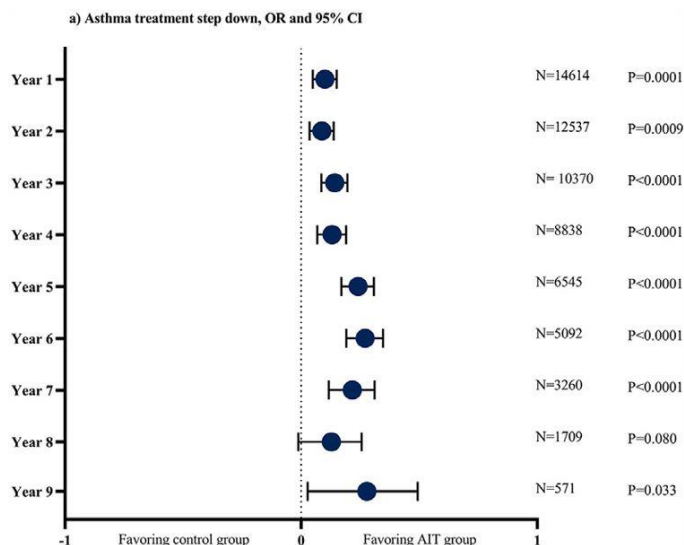
Efficacité à long terme (asthme)

Long-term real-world effectiveness of allergy immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma: Results from the REACT study, a retrospective cohort study. *The Lancet Regional Health Europe, 2022.*

- 46'024 patients désensibilisés versus contrôles. 9 ans de suivi.

Asthme

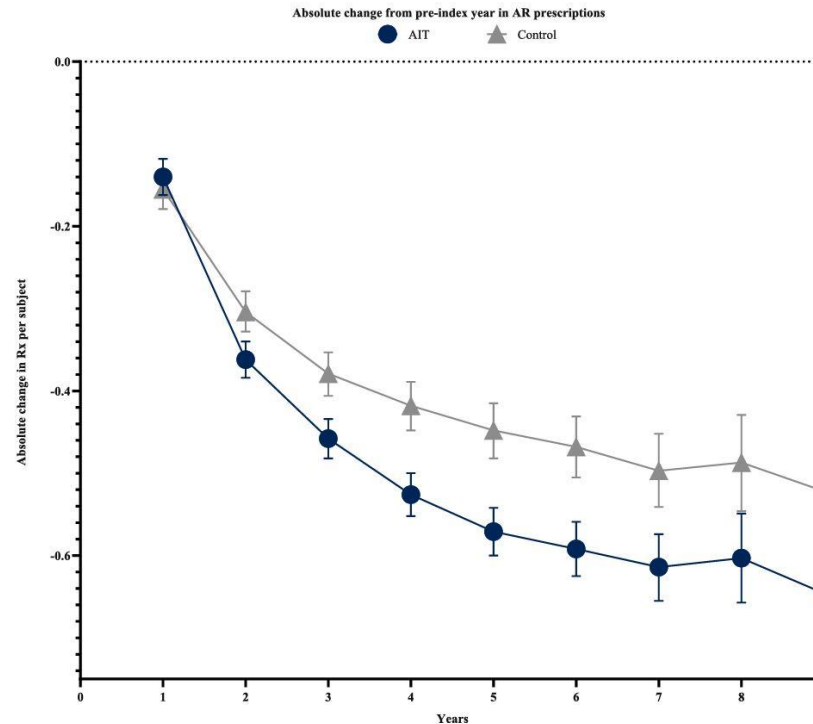
- Diminution de l'utilisation des Bd et des exacerbations asthmatiques
 - Pas d'amélioration associée des valeurs de spirométrie.
- Diminution des infections des voies respiratoires.
- Amélioration des scores la qualité de vie.



Long-term real-world effectiveness of allergy immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma: Results from the REACT study, a retrospective cohort study. *The Lancet Regional Health Europe, 2022.*

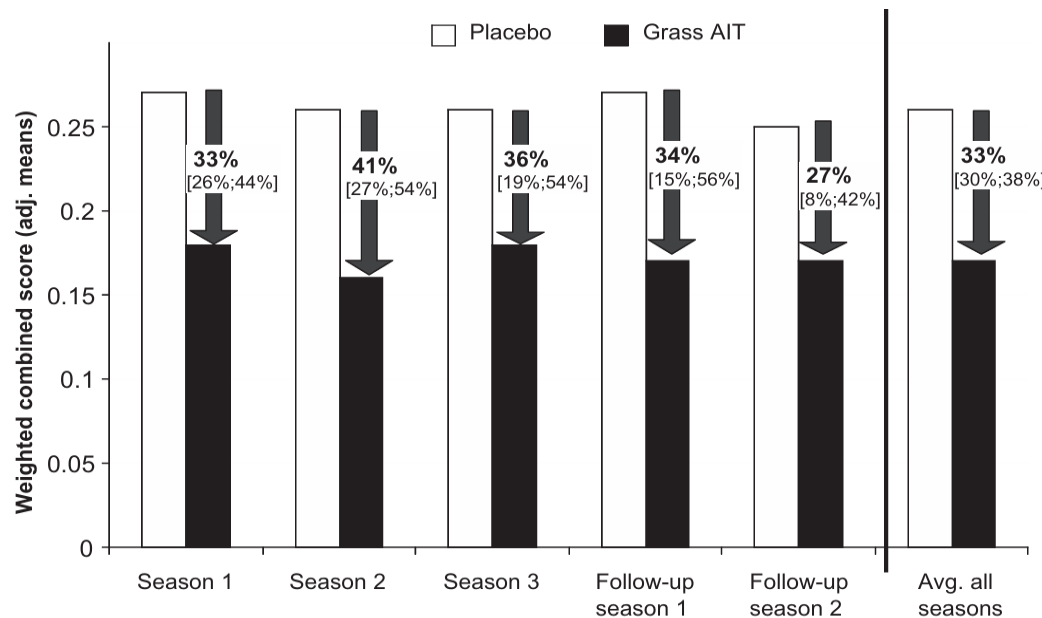
Rhinite

- Amélioration à court et long terme des symptômes (diminution prescription anti-H1 et spray à base de corticoïdes).



Efficacité à long terme

Persistance du bénéfice sur les symptômes après l'arrêt de l'IS bien documentée surtout pour les graminées: au moins 2 ans après la fin du traitement.



238 adultes
SLIT graminées versus placebo
3 ans de traitement
+ 2 ans de follow-up

FIG 1. Weighted rhinoconjunctivitis combined symptom and medication score for the 5 grass pollen seasons of the trial and averaged over all seasons with relative differences between groups and 95% CI. All relative differences were statistically significant. *Adj.*, Adjusted; *avg.*, averaged.

...patients sélectionnés, mono-sensibilisation!

SLIT acariens pour l'asthme

Plusieurs études randomisées en double aveugle contre placebo, sponsorisées sur l'utilisation de la SLIT pour les acariens.

Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma A Randomized Clinical Trial **JAMA 2016.**

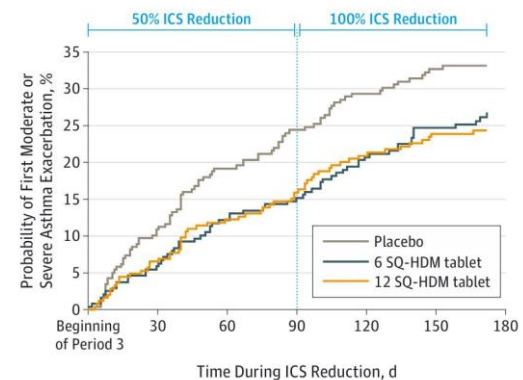
834 patients.

Bon profil de sécurité de la SLIT chez les patients asthmatiques (VEMS >70%).

Réduction de l'utilisation quotidienne des corticostéroïdes inhalés.

Réduction du risque de survenue de la première exacerbation asthmatique durant le servage des stéroïdes inhalés.

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



No. at risk	Beginning of Period 3	30	60	90	120	150	180
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

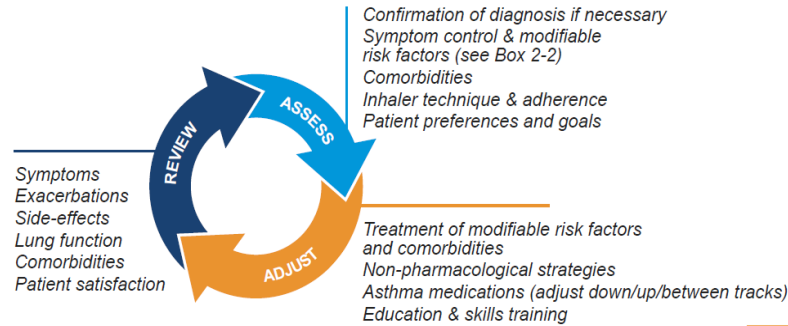
IS pour les acariens dans l'asthme



GINA 2023 – Adults & adolescents 12+ years

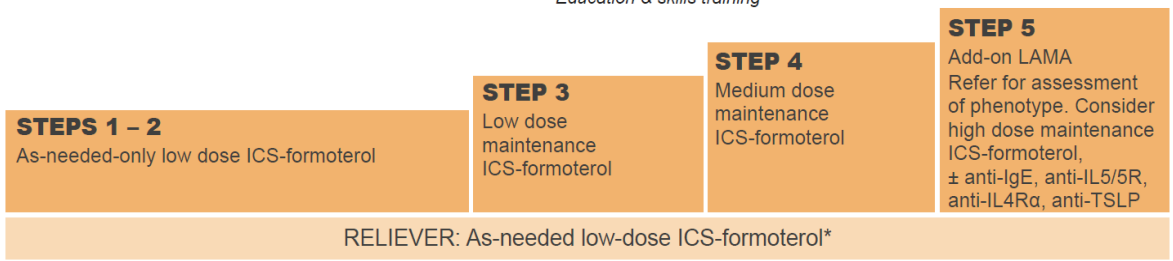
Personalized asthma management

Assess, Adjust, Review
for individual patient needs



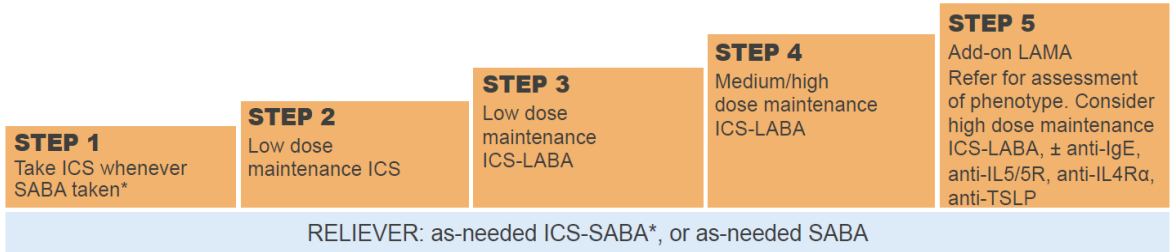
TRACK 1: PREFERRED CONTROLLER and RELIEVER

Using ICS-formoterol as the reliever* reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever, and is a simpler regimen



TRACK 2: Alternative CONTROLLER and RELIEVER

Before considering a regimen with SABA reliever, check if the patient is likely to adhere to daily controller treatment



Other controller options (limited indications, or less evidence for efficacy or safety – see text)

	Low dose ICS whenever SABA taken*, or daily LTRA, or add HDM SLIT	Medium dose ICS, or add LTRA, or add HDM SLIT	Add LAMA or LTRA or HDM SLIT, or switch to high dose ICS	Add azithromycin (adults) or LTRA. As last resort consider adding low dose OCS but consider side-effects
--	-------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------	----------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------

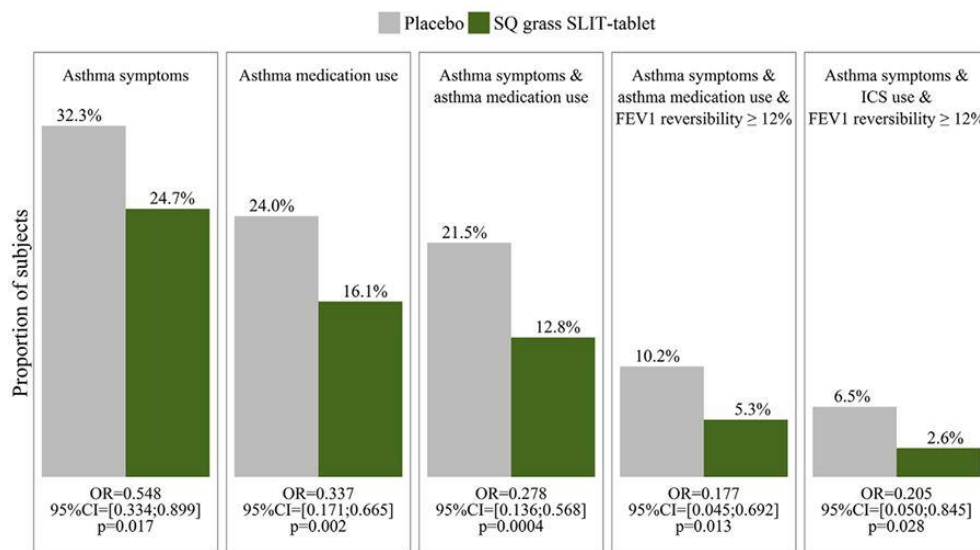
*Anti-inflammatory reliever (AIR)

Prévention de l'asthme allergique?

Enfants de 5 à 12.

Traités par SCIT (Jacobsen et al. Allergy 2007) ou SLIT (Valovirta et al. JACI, 2018) pour RC sur HS aux pollens de graminées.

Prévention asthme pendant 2 ans après la fin du traitement.



Valovirta E. et al. Results from the 5-year SQ grass SLIT asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. JACI 2018.

FIG 4. Proportion of subjects experiencing asthma symptoms, asthma medication use, asthma symptoms and asthma medication use, and having a documented FEV₁ reversibility ≥12%, asthma symptoms and inhaled corticosteroids use, and documented FEV₁ reversibility ≥12% during the 2-year follow-up period.

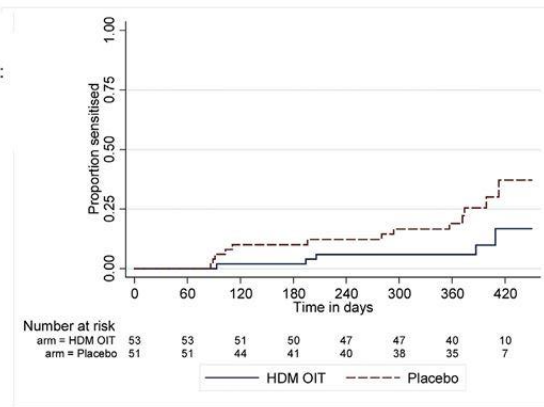
Ces résultats semblent concerner surtout les patients mono-sensibilisés.
Pas de confirmation dans des méta-analyses incluant d'autres types d'IS et avec suivi à long terme (Kristiansen et al, 2017).

Prévention primaire possible?

Données encourageantes sur l'efficacité de l'IS aux acariens de la poussière dans la prévention primaire des allergies respiratoires et de l'asthme chez les enfants à haut risque

A

Log rank test:
Chi squared
test = 4.86,
p=0.028.



RCT double aveugle versus placebo.

111 nourrissons 5-9 mois

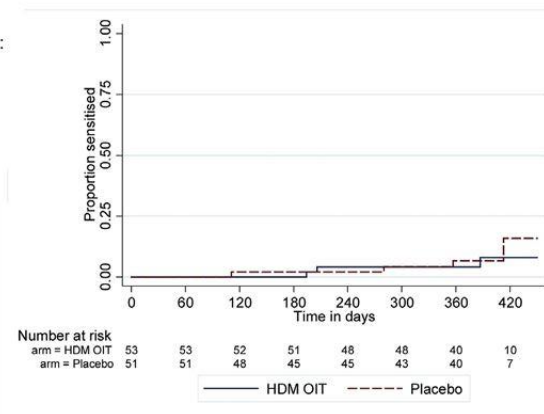
≥2 parents de premier degré allergiques.

Prick-tests au départ: négatifs.

SLIT acariens pendant 12 mois.

B

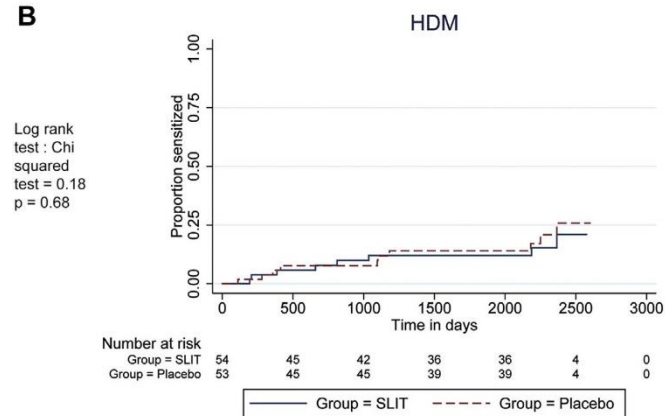
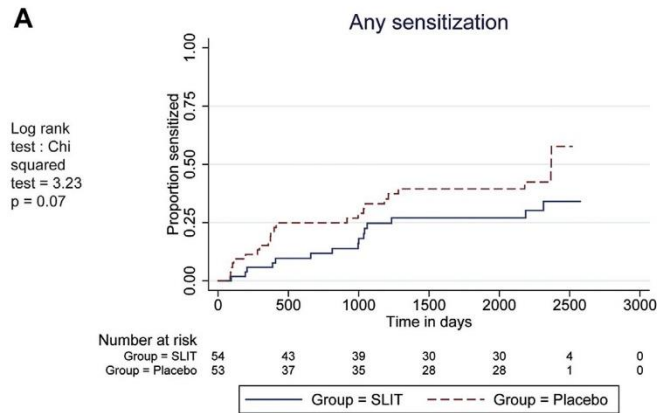
Log rank test:
Chi squared
test = 0.26,
p=0.6124



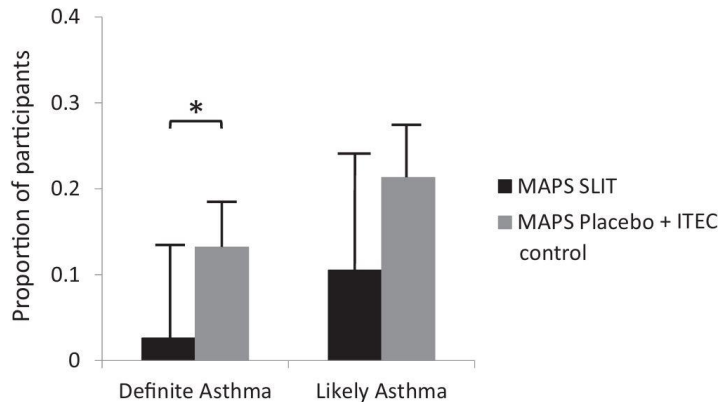
Réduction significative de la sensibilisation à tout allergène commun dans le groupe actif (5 [9.4 %]) par rapport au groupe placebo (13 [25.5 %]).

Prévention primaire possible?

Evaluation à l'âge de 6,5 ans (soit 6 ans après fin traitement).



MAPS and ITEC



À interpréter avec prudence: études prospectives plus larges nécessaires pour confirmer ce potentiel rôle de l'IS.

Actuellement pas de recommandations en ce sens en pratique clinique.

- **Dépister un asthme** chez patient avec RA (10-40%!)
- **Traiter une rhinite allergique** chez patients asthmatiques
- La **désensibilisation** fait partie intégrante de l'arsenal thérapeutique contre l'asthme selon les dernières recommandations GINA
- **Seul traitement** actuellement disponible capable de **modifier l'évolution de l'allergie** respiratoire
- Son efficacité sur l'amélioration des symptômes et la diminution de l'utilisation des traitements symptomatiques a été démontrée à court et à moyen terme

Facteur qui influences la réussite du traitement

- La **sélection des patients** est primordiale
 - Mono/oligo-sensibilisation, profil allergique favorable, jeune âge
- **Choix approprié du produit** à administrer (lien entre les symptômes et l'exposition aux allergènes, bilan allergologique de départ)
- **Observance** thérapeutique (SLIT vs SCIT)
- **Durée** suffisante du traitement (**3 ans minimum**)

- Pas de recommandations concernant la **prévention** tant de l'asthme que des nouvelles sensibilisations.

Messages clés (3)

Une évaluation allergologique spécialisée devrait être proposée à tout patient dont la qualité de vie est impactée par une rhinite/rhinoconjonctivite perannuelle ou saisonnière, si les traitements symptomatiques sont mal tolérés, en cas de présence d'un asthme.



Merci pour votre attention!