

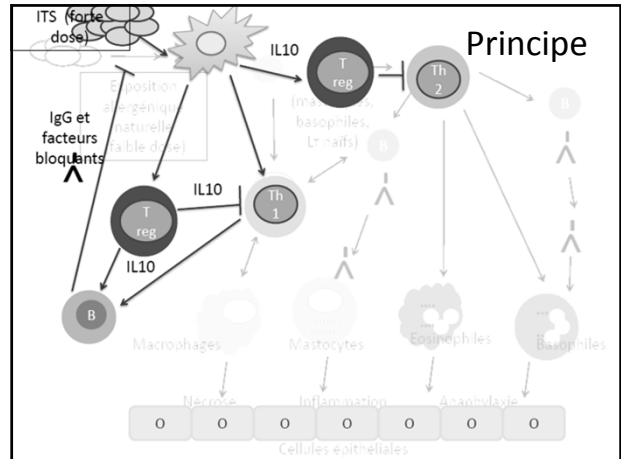
Hôpitaux Universitaires Est Parisien
Trousseau LA ROCHE-GUYON

2^{ème} Journée d'Allergologie de l'enfant à l'adulte
Jeudi 5 février 2015
9h00 - 17h00
Espace Reully

Modalités de l'immunothérapie spécifique chez l'enfant

Dr Flore AMAT
Chef de Clinique - Assistante
Service d'Allergologie, Hôpital Trousseau

ASSIANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS



Historique et Polémique

Rostrum
Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases
A WHO position paper

La Fédération française d'allergologie (FFAL) avait porté plainte auprès du Conseil de l'ordre pour les pages du guide consacrées à la désensibilisation jugée par les auteurs "ni fondée, ni efficace, ni sans danger", exercée par des "gourous allergologues". Les cardiologues avaient également attaqué

Ann Allergy, 1981 Nov;47

Score combiné symptômes/médicaments

1) Score de symptômes

a) Symptômes de nez

- Prurit
- Rhinorrhée
- Reniflements
- Obstruction nasale

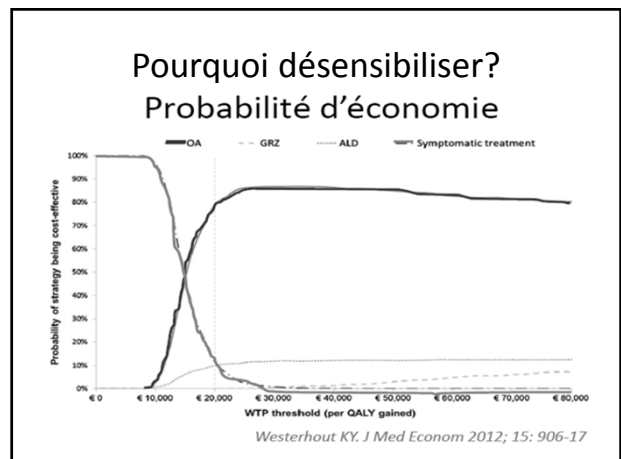
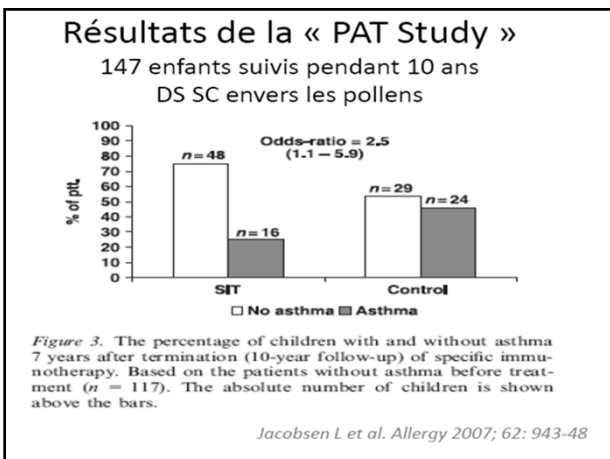
b) Symptômes conjonctivaux

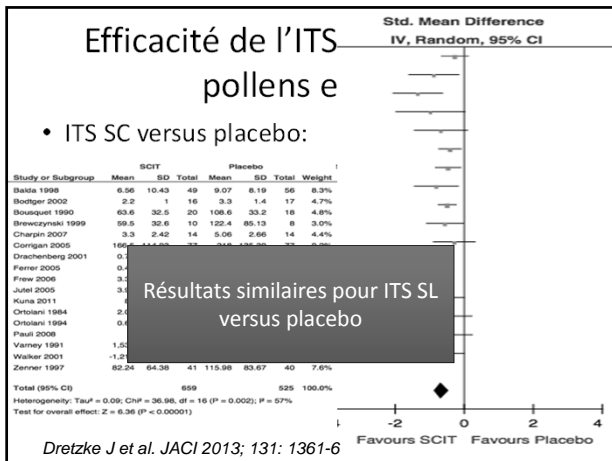
- Prurit/rougeur oculaire
- Larmoiement

2) Score de médicaments

- Anti-histaminiques
- Corticoïdes locaux
- Corticothérapie systémique

Pearl O et al. Allergy 2014; 69:854-67
Pearl O et al. Allergo J Int 2014; 23: 282-310





Immunothérapie Sous-Cutanée

Indications d'efficacité reconnue

Effacité de l'ITS SC: RCA

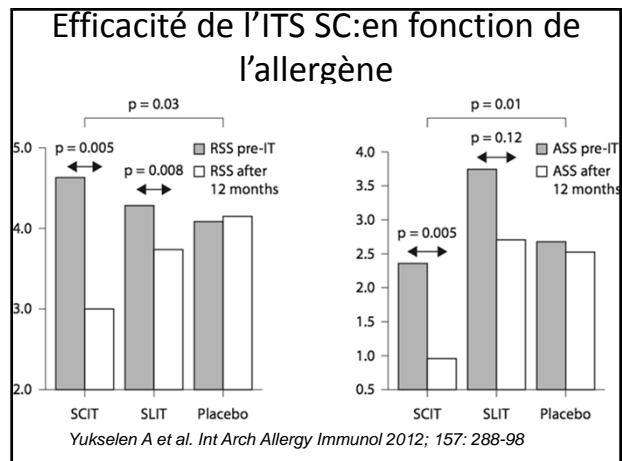
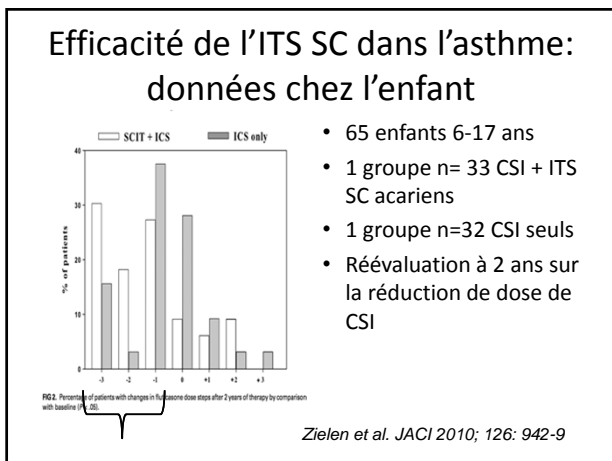
- 51 études, 2871 participants
- Efficacité de l'ITS SC dans la RCA pollinique avec une amélioration significative du score de symptômes et de médicaments

Calderon et al. Cochrane Database Syst Rev 2007; 1: CD001936

Effacité de l'ITS SC: Asthme

- 88 études, dont 13 nouveaux essais
- Hétérogénéité entre les études, mais
 - Réduction des symptômes d'asthme et du recours aux B2 de secours
 - Réduction de l'HRB spécifique ET non spécifique
 - Pas d'effet sur la fonction respiratoire

Abramson et al. Cochrane Database Syst Rev 2010; 8: CD001186



Efficacité de l'ITS SC: en fonction de l'allergène

- Efficacité d'une ITS envers les pollens de graminées (extrait natif) dans l'asthme pollinique de l'enfant

Roberts G et al. JACI 2006; 117: 263-8

- Manque d'essais pédiatriques DBDPC néanmoins pour les pollens de graminées, d'arbres, les acariens

Pfaar et al. Allergo J Int 2014; 23: 282-319

Immunothérapie sublinguale

Indications d'efficacité reconnues

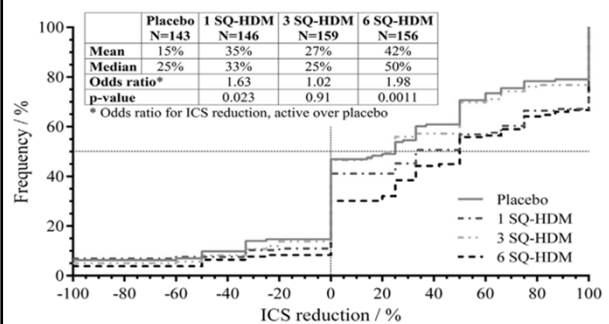
Efficacité de l'ITS SL: RCA



- 59 études (2333 SLIT versus 2256 placebo)
- Diminution significative du score de symptômes et de médicaments dans la RCA (tous allergènes et âges confondus)

Radulovic S et al. Cochrane Database Syst Rev 2010; 12: CD002893

Efficacité de l'ITS SL: Asthme



active group.

Mosbech et al. JACI 2014; 134: 568-75

Efficacité de l'ITS SL: en fonction de l'allergène

- Pollens de graminées: efficacité extraits aqueux ou cp sublinguaux
- Pollens d'arbres: peu d'études de qualité (extraits aqueux)
- Acariens:
 - Résultats initiaux conflictuels
 - Extraits aqueux seraient efficaces en cas de RCA légère à modérée
 - Efficacité des cp sublinguaux chez l'adolescent y compris en cas d'asthme

Pfaar et al. Allergo J Int 2014; 23: 282-319

ITS SL: cas du cp sublingual

Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets

Original article

Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis

Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet

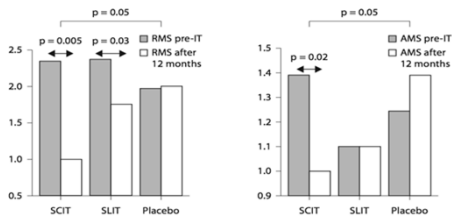
Allerbach D, et al.
Ludger Klimek, et al.
and Friedrich Kutscher

Plusieurs avantages:

- Simplification de la prescription
- Régularité de la dose administrée
- Simplification du schéma thérapeutique

Comparaison Efficacité ITS SC/SL

- Difficultés de comparaison (hétérogénéité des études), toutefois:



Yukselen A et al. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 157: 288-98

Qui désensibiliser? Indications

Allergie vraie: Vérification de l'adéquation entre une sensibilisation IgE-médiée démontrée par SPT e/o diagnostic in vitro avec une imputabilité claire des symptômes cliniques

Disponibilité d'extraits allergéniques standardisés de qualité

Efficacité démontrée de l'ITS pour l'indication envisagée et le phénotype clinique

Eviction allergénique impossible ou persistance des symptômes malgré des mesures maximales

Age du patient \geq 5 ans

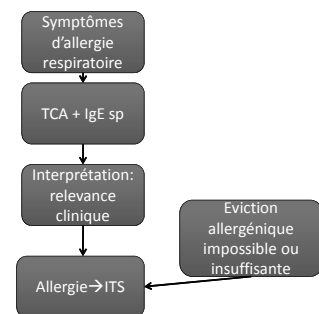
Pfaar O et al. *Allergo J Int* 2014; 23: 282-319

Qui désensibiliser? Facteurs prédictifs de bonne réponse

Maladie évoluant depuis une durée courte
« Faible implication des voies aériennes inférieures » →
Meilleure réponse si pas d'asthme associé
Jeune âge (dans le respect des indications)
Bonne compliance et adhérence au plan de traitement
Dose cumulée de l'ITS élevée

Pfaar O et al. *Allergo J Int* 2014; 23: 282-319

Qui désensibiliser? En pratique



Pfaar et al. *Allergo J Int* 2014; 23: 282-319

Qui NE PAS désensibiliser?

- Sensibilisation sans allergie
- Asthme non contrôlé
- Pas d'intérêt si éviction allergénique possible et suffisante
- Moindre effet de l'ITS si:
 - Absence de sensibilisation envers les allergènes majeurs

Qui NE PAS désensibiliser?

ITS sous-cutanée	ITS sublinguale
Asthme non contrôlé	
Maladies où l'utilisation de l'adrénaline est contre-indiquée (?)	
Traitement par Béta-bloquants	
Pathologie auto-immune ou déficit immunitaire	
Pathologie néoplasique	Pathologie aiguë sévère de la cavité buccale
ATCD d'EI graves envers une ITS quelle qu'elle soit	
Mauvaise compliance	

Pfaar et al. *Allergo J Int* 2014; 23: 282-319

Comment procéder? (1)

- Choix de l'extrait: privilégier les dernières molécules dont les essais sont réalisés dans les meilleures conditions de l'art
- Une DS = un extrait
- Choix de la modalité: SLIT vs SCIT
(respect des CI, évaluation de la compliance, *sévérité des symptômes*)

Comment procéder? (2)

- Qui prescrit?
→ Prescription initiale par l'allergologue
→ Traitement d'entretien par un médecin capable de gérer les EI éventuels
→ En externe sauf ITS accélérée devant être pratiquée en milieu hospitalier

Recommandations allemandes. See in Pfaar et al. Allergy J Int 2014; 23: 282-319

Comment procéder? (3)

- Education du patient
→ Information du patient sur la désensibilisation, les EI éventuels et leur gestion *Alvarez-Cuesta et al. Allergy 2006; 61 Suppl 82: 1-20*
- Durée de la DS
→ Réévaluation indispensable après 1 an (max 2)
→ Minimum 3 ans si efficace

Pfaar et al. Allergy J Int 2014; 23: 282-319

Comment procéder? Gestion des EI

- **Risque d'EI grave en cas d'ITS SC**
Recours à l'adrénaline 0.13% (19 of 14085 injections) versus 0.01% si placebo (1 of 8278 injections)
EI systémique 0.1% pour 8 millions d'injections
Aucun décès dans la revue Cochrane de 2007
- **Risque d'EI grave en cas d'ITS SL**
11 reports dans la littérature (ancienne)
LE facteur de risque: asthme non contrôlé

Calderon et al. Allergy 2012; 67: 302-11

Burks et al. JACI 2013; 131: 1288-96

Calderon et al. Cochrane Database Syst Rev 2007; 1: CD001936
Radulovic S et al. Cochrane Database Syst Rev 2010; 12: CD002893

Comment procéder? Gestion des EI

- Facteurs de risque d'EI systémique de l'ITS

Signes d'allergies intercurrentes
Infections intercurrentes
Mastocytose systémique
Hyperthyroïdie
Asthme non contrôlé
Haut degré de sensibilisation
Doses inadaptées (escalade trop rapide)
Utilisation de BétaBloquants
Facteurs d'abaissement du seuil réactogène (exercice physique intense, stress...)
Mauvaise technique d'injection
Surdosage
Absence de réduction de dose lors d'un nouveau flacon

Pfaar et al. Allergy J Intern 2014; 23: 282-319

Comment procéder? Gestion des EI (ITS SC)

« Lorsqu'elle est administrée de façon appropriée à des patients sélectionnés, dans un cabinet médical expérimenté dans ce type de traitement, l'ITS SC est sûre et bien tolérée »

- Quid des réactions locales « exagérées »?
→ papule > 10 cm de diamètre non prédictif de risque augmenté de réaction systémique

Pfaar et al. Allergy J Int 2014; 23: 282-319

Kelso JM. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 92:225-7

Comment procéder? Gestion des E (ITS SL)

- EI locaux +++ en cas d'ITS SL (prurit, hypersialorrhée, irritation de la gorge)
- EI gastro-intestinaux

Phase d'initiation

Régression après 1 à 3 semaines

Facteurs d'interruption du traitement

Prémédication par anti-H1 possible

Canonica et al. The WAO Journal 2014; 7:6

Comment procéder? Gestion des EI

Équipement d'urgence à prévoir en cas d'ITS SC

Stéthoscope et tensiomètre

Oxygène

Adrénaline injectable

Anti-histaminiques injectables

Soluté de perfusion NaCl 0.9%

Corticoïdes injectables

BDCA

....

....

Pfaar et al. Allergo J Int 2014; 23: 282-319

Comment procéder? Améliorer la compliance

- Evaluation de la compliance dans les études

Table 2 Studies on compliance with subcutaneous immunotherapy

Reference	No. of patients	Age	Follow-up	Compliance (%)
Lower et al. [18]	316	Children	4 years	44%
Cohn and Pizzi [17]	217	Adults	4 years	
Tinkelman et al. [19]	3349	Adults	18 months	89%
Ruz et al. [20]	247	Adults	18 months	
Donahue et al. [21]	603	Adults	4 years	75%
Rhodes [22]	1033	Adults	3 years	
More and Hagen [23]	381	Adults	3 years	89%
Pajno et al. [24]	1886	Children	3 years	

- Facteur de réussite ++ de l'ITS

Senna et al. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009; 9: 544-8

Identifier les FDR de mauvaise compliance

Patient:

-Insuffisamment informé/motivé

-Mauvaise compréhension de l'intérêt de l'ITS sur l'effet préventif sur la marche atopique et sur l'acquisition de nouvelles sensibilisations

Traitement:

-EI

-Efficacité incomplète sur les symptômes

-Mauvaise cible thérapeutique

Aspects pratiques:

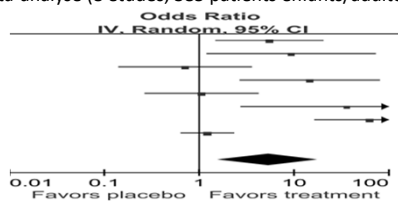
-« Time consumer » en cas d'ITS SC

-Traitement quotidien en cas d'ITS SL

Sondermann et al. Allergology 2011; 34: 444-6

Perspectives

- Cp sublingual acariens, en prévention de l'asthme
 - Dermate atopique et ITS SC
- Méta-analyse (8 études, 385 patients enfants/adultes)



Bae et al. JACI 2013; 132: 110-7

Perspectives

- Quid pour les asthmes sévères? ITS sous Xolair?

Future Immunotherapy

Pre-treatment by omalizumab allows allergen immunotherapy in children and young adults with severe allergic asthma

Nathalie Lambert^{1,2}, Tamazout Guiddi^{1,2}, Flore Amat^{1,2} & Jocelyne Just^{1,2}

Pediatric Allergy and Immunology 25 (2015) 817-837

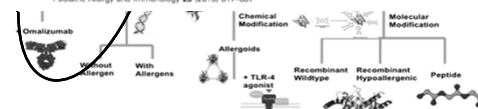
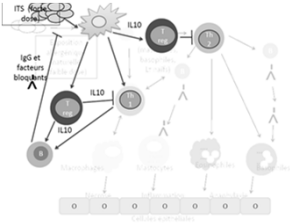


FIG 2. Novel approaches to AIT.

Burks et al. JACI 2013; 131: 1288-96

Perspectives

- « Cibler » le patient: améliorer le phénotypage pour prédire la réponse à l'ITS
- Biomarqueurs



Conclusion: l'ITS:

- Pour qui?
Enfant \geq 5 ans, allergique aux acariens ou aux pollens
- Quand?
Le plus tôt possible, si persistance des symptômes après PEC environnementale
Une fois l'asthme contrôlé si associé
- Comment?
RCA légère, sans asthme → ITS SL
RCA sévère +/- asthme → ITS SC
Asthme sévère → PEC milieu hospitalier spécialisé