



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 47 (2007) S72-S79

REVUE FRANÇAISE
D'ALLERGOLOGIE
ET D'IMMUNOLOGIE CLINIQUE

<http://france.elsevier.com/direct/REVCLI/>

Chapitre I

Immunothérapie spécifique : des nouveautés

Specific immunotherapy: the latest in new treatments

Dr N. Pham-Thi

Pneumologie et allergologie pédiatriques, CNRS, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France

Résumé

On estime qu'une personne sur cinq aurait une allergie respiratoire. Pour l'Europe, il est également estimé que 45 millions de personnes seraient atteintes d'allergie aux pollens de graminées. Sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé, ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) a codifié le traitement des rhinites allergiques : l'immunothérapie spécifique y occupe une place centrale car c'est le seul traitement capable de modifier durablement le statut immunitaire de l'individu allergique. L'immunothérapie spécifique a largement fait la preuve de son efficacité comme l'ont montré plusieurs méta-analyses tant pour la voie injectable que pour la voie sublinguale. Au cours des dernières années, l'immunothérapie par voie sublinguale a montré son efficacité et son excellent profil de tolérance puisque plus de 500 millions de doses ont été administrées à ce jour sans effet indésirable systémique, en respectant les règles de bonne pratique pour les pneumallergènes standardisés. Cette forme d'immunothérapie est maintenant proposée sous la forme de comprimés placés sous la langue, à délitement immédiat. Cette revue analyse les études cliniques concernant ce nouveau procédé d'immunothérapie spécifique, son efficacité, sa tolérance, son rapport coût / efficacité.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

It has been estimated that one person in five has a respiratory allergy. It has likewise been estimated that 45 million Europeans will become allergic to grass pollen. Sponsored by the WHO, ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) proposed guidelines for the treatment of allergic rhinitis in which specific immunotherapy (SIT) occupies a central place because it is the only therapy capable of modifying the immune status of the allergic individual. The efficacy of SIT is fully supported by results of clinical studies reviewed in several meta-analyses, covering both injection and sublingual administration. In recent years, sublingual immunotherapy (SLIT) has been shown to be efficacious and well-tolerated, with more than 500 million doses having been administered to date without undesirable systemic side effects where the rules of good clinical practice have been followed. This form of immunotherapy is now available in the form of rapidly-dissolving sublingual tablets. This review will analyze clinical studies dealing with this new form of immunotherapy, its efficacy, tolerance and cost/efficacy ratio.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergies ; Comprimés d'allergènes polliniques ; Immunothérapie spécifique ; Immunothérapie par voie sublinguale ; Rhinites allergiques ; Rhume des foins ; Pollinose

Keywords: Allergy; Grass allergen tablets; Specific immunotherapy; Sublingual immunotherapy; Allergic rhinitis; Hay fever; Pollinosis

1. Un lourd constat pour justifier une nouvelle voie thérapeutique

Environ un cinquième de la population adulte mondiale aurait une allergie respiratoire. Probablement 45 millions

d'individus en Europe auraient une allergie aux pollens de graminées avec une altération de leur qualité de vie et la majorité d'entre eux (70 %) ressentent une vraie limitation de leurs activités. Près de 80 % des asthmatiques ont également une rhinite. Par ailleurs, plus de la moitié des allergi-

Adresse e-mail : nhan.phamthi@nck.aphp.fr (N. Pham-Thi).

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ques le sont aux pollens de graminées (52 %). Ces derniers sont gênés des mois de mai à août avec des pics en juin et juillet. Il existe une réelle augmentation de l'incidence de la rhinite allergique. On a évalué en 2004 la prévalence de la rhinite allergique entre 17,8 et 26 % dans les pays européens, dont la moitié liée à une allergie aux pollens de graminées. Dans les pays d'Europe du Nord (Angleterre, Allemagne, Danemark, Norvège et Finlande), cela représenterait près de 17 millions de personnes [1,2]. Le traitement de la rhinite allergique est reconnu et codifié par l'ARIA et l'OMS qui attribuent une place importante à la désensibilisation par immunothérapie spécifique. Or les médicaments les plus utilisés en allergologie sont essentiellement des traitements symptomatiques : anti-histaminiques, stéroïdes nasaux et collyres qui ne soulagent que 40 % des patients (EFAnet.org et ARIA).

2. L'immunothérapie sublinguale : du concept au concret ou du liquide au solide

La place de l'immunothérapie spécifique dans la prise en charge de la rhinite allergique n'est plus à prouver. Son efficacité a été démontrée dans le traitement de la rhinite et de l'asthme allergiques chez l'adulte et l'enfant. Une méta-analyse récente, regroupant 22 études cliniques incluant au total 979 patients atteints d'une rhinite allergique et d'une sensibilisation aux acariens ou aux pollens (graminées, pariétaire, olivier, cyprès, ambroisie), a démontré l'efficacité de l'immunothérapie spécifique : réduction des symptômes et des besoins médicamenteux par comparaison au placebo [3]. Cette immunothérapie contribue par ailleurs à diminuer ou à prévenir le risque de survenue de nouvelles allergies ainsi que le développement d'atteintes allergiques plus sévères (asthme) [4].

L'expérience a démontré la grande sécurité de ce traitement par voie sublinguale : à ce jour, plus de 500 millions de doses ont été administrées à l'Homme. En ce qui concerne les pneumallergènes standardisés, aucune réaction grave n'a été rapportée. Mais il y a eu, par ailleurs, deux cas d'anaphylaxie rapportés avec des allergènes particuliers (un cas d'anaphylaxie avec un mélange non standardisé d'allergènes et un cas lors d'une « rush » thérapie avec un extrait de latex [5-6]). Ces cas auraient été évitables si les règles de bonne pratique avaient été respectées.

L'immunothérapie sublinguale présente un meilleur profil de tolérance que la voie injectable, probablement en raison de la faible présence de cellules effectrices (mastocyte, éosinophile) dans la muqueuse buccale par rapport à la peau. La bouche étant par ailleurs un lieu important d'initialisation de la tolérance immunitaire.

Certes, l'immunothérapie par voie injectable présente l'avantage d'une observance « vérifiable » par rapport à une forme liquide. Mais cette dernière offre par ailleurs une grande facilité de prise et génère moins de coûts médicaux

(consultations, injections). L'amélioration de la facilité de prise de l'immunothérapie spécifique va probablement contribuer à augmenter l'adhésion des patients atopiques à ce traitement.

L'immunothérapie spécifique par voie orale est maintenant proposée sous forme de comprimés à dissolution instantanée (lyophilisats oraux) afin d'en faciliter la manipulation et l'absorption par rapport à la forme liquide. Grazax[®], développé par le laboratoire ALK-Abelló est un comprimé de vaccination anti-allergique à prise quotidienne unique et à dissolution instantanée, pour administration à domicile. Le comprimé se place quotidiennement sous la langue où il se délite instantanément. Il est recommandé de ne pas déglutir pendant environ une minute.

Grazax[®] agit en induisant une réponse immunitaire protectrice qui réduit et peut potentiellement mettre un terme à la réaction allergique aux pollens de graminées.

Il s'agit du seul produit d'immunothérapie approuvé et développé dans 27 pays européens. Les études cliniques ont débuté dès 2001 et se poursuivent actuellement à la fois chez l'enfant et chez l'adulte (Fig. 1).

La diminution des symptômes allergiques *versus* placebo atteint en moyenne 30 % dès la première année de traitement au cours de laquelle on note également une diminution de 38 % en moyenne de la consommation de traitements symptomatiques vs placebo (respectivement 34 % et 53 % en valeurs médianes). Lors de la deuxième année de traitement, les résultats présentés lors du congrès montrent une accentuation de ces bénéfices avec une diminution moyenne de 36 % des symptômes de rhinoconjonctivite (44 % en médiane) et de 46 % en moyenne de la consommation de médicaments symptomatiques vs placebo (73 % en médiane) Concernant l'évaluation globale du traitement par les patients, 82 % des patients traités se sentent mieux voire beaucoup mieux dès la première saison. Ils observent une amélioration de 50 % de leur état par rapport à ceux du groupe recevant le placebo.

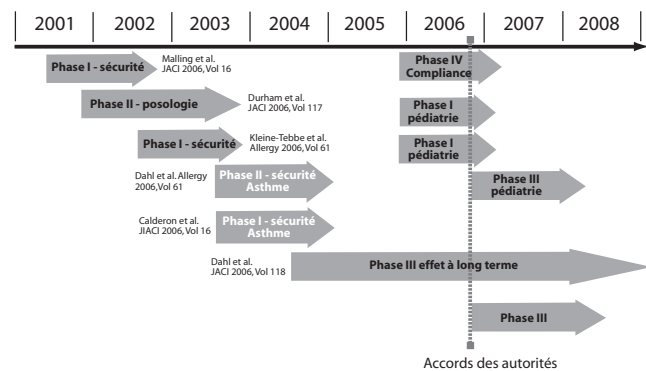


Fig. 1. Historique des études concernant le comprimé d'immunothérapie.

3. Détails des études cliniques

Les études cliniques avec ce comprimé d'immunothérapie ont concerné à ce jour un total de plus de 2400 patients

allergiques et le traitement a été administré à plus de 9000 patients. Les études de phase I ont débuté en 2001 (Malling et al. 2006, Kleine-Tebbe et al. 2006, Calderon et Essendrop, 2006), suivies d'une étude de recherche de dose entre 2001 et 2003 (Durham et al. 2006). À partir de 2003, les études de phase I et II ont concerné l'asthme (Dahl et al. 2006, Calderon et al. 2006). En 2004, a débuté l'étude de phase III avec les résultats obtenus lors de la première saison pollinique à l'origine des indications actuelles de ce médicament. Les résultats à deux ans de cette étude ont été présentés lors de ce congrès et les résultats finals traduisant les bénéfices long terme sont attendus vers 2010 lorsque la phase d'extension de cette étude (prévue pour durer cinq ans) sera achevée (Dahl et al. 2006).

4. Études préliminaires de l'immunothérapie en comprimé

4.1. Étude de Kleine-Tebbe et al.

Cette étude de phase I, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo a été menée en dehors de la saison pollinique des graminées. Les patients adultes atteints de rhinite allergique depuis plus de deux années et qui avaient des IgE spécifiques dirigées contre *Phleum pratense* ainsi qu'un test cutané positif, ont été répartis en sept groupes exposés à différentes doses : 25 000, 75 000, 150 000, 300 000, 750 000 ou 1 000 000 SQ-T (*Standardized Quality Tablet*), 100 000 SQ-T correspondant notamment à 20 µg de l'allergène Phl p5. Chaque groupe était constitué de 12 participants qui recevaient soit le placebo, soit la dose prévue d'allergène durant 28 jours. Aucun effet secondaire sérieux n'a été rapporté en dehors de signes locaux (irritation de la gorge, prurit buccal). La dose de 1 000 000 SQ-T a été bien supportée sans effet secondaire sérieux [7].

4.2. Étude de Calderon et al.

Il s'agissait d'une étude en double aveugle contre placebo randomisée à doses multiples réalisée en dehors de la période de pollens de graminées. Les patients atteints de rhino-conjonctivite et d'asthme léger à modéré dû aux pollens de graminées étaient séparés en quatre groupes de doses différentes (75 000, 150 000, 300 000 et 500 000 SQ-T) puis au sein de chaque groupe, une partie des patients tirés au sort recevaient un placebo. Le traitement durait 28 jours à l'issue desquels aucun effet secondaire grave ou sévère n'a été observé. Aucune exacerbation d'asthme n'a été enregistrée. Il n'y a pas eu de sortie d'étude due à un effet indésirable. Les réactions observées étaient légères à modérées et essentiellement localisées dans la bouche ou dans la gorge. Ces effets indésirables ont disparu spontanément, sauf pour 18 % d'entre eux qui ont nécessité un traitement (antalgiques ou salbutamol). La majorité des patients du groupe traité ont ressenti un prurit oral (88 %), comparé à une minorité du

groupe placebo (36 %). Les céphalées et la pharyngite ont été les deuxièmes effets indésirables les plus fréquemment rapportés par les patients. Par ailleurs, a été noté la possibilité d'apparition de prurit auriculaire et d'hypo-esthésie orale transitoires. Sur le plan de l'asthme, il n'y eu aucune différence significative entre les valeurs des fonctions respiratoires : débits de pointe ou VEMS (Volume Expiratoire Maximum en 1 Sec). En conclusion, les plus fortes doses d'immunothérapie en comprimé (jusqu'à 500 000 SQ-T) sont cliniquement bien tolérées, y compris chez les patients souffrant d'asthme allergique aux pollens de graminées léger à modéré [8].

4.3. Étude de Malling et al.

Une étude a été réalisée à la différence des autres avant et pendant la période pollinique pour évaluer la tolérance du médicament. Cette étude de phase I, contrôlée en double aveugle contre placebo, a été conduite avec sept différents dosages de pollens de graminées durant plus de 28 jours de traitement. Cette étude a été réalisée selon quasiment les mêmes modalités de traitement que précédemment, avec des comprimés administrés huit semaines avant le début de la saison des pollens de graminées, puis pendant 15 semaines. Les dosages des comprimés étaient de 2 500, 25 000 à 75 000 SQ-T et ont été administrés à 52 patients atteints de rhino-conjonctivite, avec un test cutané positif et un RAST positif pour la phléole des prés (*Phleum pratense*). La majorité des participants (67 %) a présenté des effets indésirables (prurit buccal ou auriculaire, oculaire, pharyngé, irritation de la gorge et rhinite) mais il s'agissait de symptômes légers, cédant en général après une journée (prurit buccal proportionnel à la dose reçue et durant quelques heures au maximum). Deux participants ont quitté l'étude en raison d'effets indésirables à type de sensations de brûlure buccale et d'œdème local qui ont disparu spontanément.

Au final, les doses maximales jusqu'à un million d'unités par comprimé pris au quotidien n'ont donné aucun effet secondaire sérieux. [9]. Ce qui témoigne d'une large marge de sécurité dans l'utilisation future de ce médicament proposé à la dose de 75 000 SQ-T.

5. Efficacité du traitement

Deux études, largement communiquées lors du congrès, présentent les résultats cliniques de cette forme d'immunothérapie sublinguale.

La première étude, celle de Durham et al., contrôlée, multicentrique, internationale, menée contre placebo et en double aveugle, a été conduite entre 2002 et 2003 dans 55 centres répartis dans huit pays d'Europe ainsi qu'au Canada. Cette cohorte a inclus un total de 855 patients âgés de 18 à 65 ans et tous atteints de rhinite allergique (sans asthme) avec un test cutané et des IgE spécifiques positifs pour *Phleum pratense*. Les patients ont été tirés au sort pour rece-

voir 2 500 SQ-T (correspondant à 0,5 µg d'allergène phleum PPS), 25 000 SQ-T (5 µg), ou 75 000 SQ-T (15 µg) sous forme de comprimé d'extrait de pollen de graminée, ou du placebo. Le protocole prévoyait un début de traitement au moins huit semaines avant le début de la saison pollinique pour une durée totale de 18 semaines. Les patients ne devaient pas, entre autres, avoir reçu d'immunothérapie dans la décennie qui précédait.

L'évaluation reposait sur la variation d'un score clinique évalué au quotidien par agenda électronique : signes nasals (rhinorrhée, obstruction, éternuement, prurit), signes oculaires (larmoiement, prurit/rougeur/irritation), pulmonaires (toux, sifflement, oppression thoracique, dyspnée d'effort) sur une échelle allant de zéro à trois. Le recours aux traitements symptomatiques était également noté. Enfin, les signes subjectifs étaient explorés par un questionnaire de qualité de vie élaboré pour la rhino-conjonctivite (RQLQ).

Sur les 855 participants à l'étude, 790 ont terminé l'étude (92 %). L'adhésion au traitement a été importante (96 %). L'analyse primaire des données concernant l'efficacité globale du traitement montre un effet positif relativement modéré. Les scores cliniques de rhinoconjonctivite allergique durant la saison ont montré une réduction modérée des symptômes (16 %, $p = 0,071$), une diminution du recours aux traitements symptomatiques (28 %, $p = 0,047$) pour le groupe 75 000 SQ-T comparé au placebo. Les chiffres étaient comparables lors du pic pollinique.

L'efficacité clinique est augmentée dans le sous-groupe de patients ($n = 640$) traité par 75 000 SQ-T et qui a respecté la période d'au moins huit semaines de traitement pré-saisonnier : un effet bénéfique additionnel a été observé avec une diminution des symptômes allergiques de 21 % vs placebo ($p = 0,002$) et du recours aux traitements symptomatiques de 29 % ($p = 0,01$).

Par ailleurs, les scores de qualité de vie concernant la rhinoconjonctivite (RQLQ) ont augmenté de manière significative dans le groupe des patients traité par 75 000 SQ-T (17 %, $p = 0,006$). Le nombre de jours sans symptôme a aussi significativement augmenté (18 %, $p = 0,04$) dans le groupe traité par rapport au placebo.

Dans cette étude, l'immunothérapie par comprimé a été globalement très bien tolérée. La moitié des patients ont présenté des effets indésirables que les investigateurs ont jugés possiblement en relation avec le traitement. Ces effets étaient essentiellement des signes localisés dans la bouche ou dans la gorge (prurit, irritation) d'intensité modérée à légère et de courte durée (de quatre à dix jours). Seuls 3 % des participants ont arrêté l'étude à cause des effets indésirables (soit 26 personnes), ce qui représente 2 % des effets indésirables imputables au traitement. Ceci vient renforcer l'absence de réaction systémique grave au cours du traitement par immunothérapie sublinguale, rapportée durant les quinze dernières années.

Au total, ces résultats sont en faveur d'un traitement aux plus fortes doses testées (75 000 SQ-T) avec un effet clinique notable, une amélioration des scores de qualité de vie et

du nombre de jours améliorés, et ceci au sein de populations différentes dans plusieurs pays européens. L'amélioration obtenue par le traitement peut paraître modérée (16 % pour les symptômes) mais ces chiffres sont comparables à ceux des médicaments utilisés par ailleurs dans la rhinite allergique [10].

L'étude de Dahl et al. a été réalisée en double aveugle. Il s'agissait d'une étude contrôlée contre placebo mise en place dans 51 centres sur huit pays européens (Autriche, Danemark, Allemagne, Italie, Pays Bas, Espagne, Suède et Angleterre). Elle a débuté en automne 2004. Elle a recruté 634 sujets souffrant de rhinite allergique liée aux pollens de graminées depuis plus de deux ans. La majorité des sujets inclus a poursuivi l'étude au-delà de la première année (86 %). Il y a eu 24 arrêts de traitement pour effet indésirable, soit 4 % de la population initiale.

Le comprimé évalué lors de cette étude contenait 75 000 SQ-T, soit notamment 15 µg d'allergène *Phleum p5*. Le traitement a débuté au début de l'automne, soit au moins 16 semaines avant le début de la saison pollinique des graminées. Les critères d'inclusion étaient l'âge adulte (18 à 65 ans), la présence de RAST *Phleum pratense* supérieur à deux unités, des tests cutanés positifs et des critères fonctionnels respiratoires satisfaisants (VEMS supérieur à 70 % de la valeur théorique).

Chaque jour, les sujets devaient évaluer leurs symptômes de rhino-conjonctivite selon un score clinique compris entre zéro et trois (0 = absence de symptômes, 1 = symptômes légers, 2 = symptômes modérés, 3 = symptômes sévères). Les symptômes de rhino-conjonctivite mesurés étaient (rhinorrhée, obstruction, éternuement, prurit nasal, yeux rouges, larmoyants, démangeaison oculaire). Les symptômes de rhino-conjonctivite étaient également évalués grâce à une échelle visuelle analogique (0 à 100 mm). Puis à la question : « Par comparaison avec les saisons polliniques précédentes, comment vous êtes vous sentis durant cette dernière saison ? », la réponse devait être choisie parmi les suivantes : « beaucoup mieux », « mieux », « pareil », « moins bien » ou « beaucoup moins bien ».

5.1. Les résultats

Les patients traités ont présenté une amélioration de 30 % des symptômes de rhinoconjonctivite durant toute la saison pollinique par rapport au placebo ($p < 0,0001$). À été observée en parallèle, une réduction significative de la consommation de médicaments symptomatiques de 38 % par rapport au placebo ($p < 0,0001$). Ces améliorations étaient observées dès le premier jour de la saison pollinique ($p < 0,0001$) avec une diminution de 43 % pour le score clinique et de 68 % pour le score médicamenteux.

Un « bon jour » durant le traitement était défini comme un jour sans recours aux traitements symptomatiques et avec un score clinique inférieur à deux. Les sujets du groupe immunothérapie avaient eu 27 jours (53 %) de bons jours contre 23 jours (44 %) pour le groupe placebo ($p < 0,0001$).

Les scores subjectifs par l'échelle visuelle analogique étaient significativement plus bas dans le groupe traité en immunothérapie par rapport au placebo (réduction de 31 % $p < 0,0001$). Globalement, 82 % des patients traités se sentaient améliorés par rapport aux saisons précédentes vs 55 % dans le groupe placebo ($p < 0,0001$).

5.2. La tolérance du traitement

Il n'y a pas eu d'effet indésirable grave rapporté et attribuable à l'immunothérapie par comprimé. On note globalement dans le groupe traitement 5 % d'effets secondaires (contre 7 % dans le groupe placebo) dits sévères (deux cas de prurit buccal, quatre cas d'œdème buccal, un cas d'asthénie, un cas d'œdème pharyngé, de gêne orale et un cas de nausée). La seule réaction imputable au traitement est le prurit buccal, rapporté dans 46 % des cas dans le groupe traité contre 4 % dans le groupe placebo [11].

Les données à deux ans de la phase d'extension de cette étude ont été présentées sous forme de poster lors du congrès (Emminger W., EAACI 2007).

Parmi les 546 participants initiaux, 472 ont eu la possibilité de continuer l'étude compte tenu de la fermeture de certains centres mobilisés dans l'étude multicentrique. Au total, 351 d'entre eux ont accepté de continuer le protocole contre placebo durant deux années supplémentaires. Les données démographiques, la distribution et l'homogénéité des groupes ont été conservées. Les patients du groupe immunothérapie ont présenté des scores cliniques encore significativement améliorés durant les deux années de traitement par rapport au placebo ($p < 0,0001$).

6. Modifications immunologiques

Dans l'étude de Durham et al., les patients traités avec les comprimés de 75 000 SQ-T avaient des IgE spécifiques dirigés contre *Phleum pratense* et des IgG augmentées après huit semaines de traitement pour atteindre le triple de leur concentration initiale à la fin du protocole. Il semblerait que les fortes doses provoquent plus de changement immunologique que les faibles posologies [10]. Dans l'étude de Malling et al., les fortes dosages (75 000 SQ-T) de comprimé provoquent une augmentation des IgE sériques en un mois, puis la courbe des IgE tend à se stabiliser avant de diminuer et rejoindre la concentration d'IgE induite par les comprimés de 25 000 SQ-T. Ce sont aussi les fortes doses qui induisent les plus fortes sécrétions d'IgG ou d'IgA au bout de 37 semaines, probablement témoins des phénomènes de tolérance [9].

Un poster présenté lors du congrès (Kapp A et al. EAACI 2007) a été consacré aux effets immunologiques de l'immunothérapie après deux années de traitement en continu (Fig. 2). Cette analyse danoise complète l'étude clinique multicentrique de Dahl et al., au cours de laquelle les

patients ont reçu le traitement de l'automne 2004 jusqu'à la fin de la saison pollinique 2005.

Les concentrations d'IgE spécifiques, des IgG4 spécifiques et des « IgE bloquants » ont été mesurées après la saison pollinique de 2006 et comparées à celles réalisées après la première saison. Dans le groupe placebo, il y avait de faibles variations saisonnières dans les concentrations des IgE spécifiques dirigés contre *Phleum pratense*. Dans le groupe immunothérapie, on observe une augmentation significative des IgE spécifiques (trois fois la concentration initiale) après deux mois de traitement. Après 22 mois de traitement, le niveau des RAST rejoint celui mesuré initialement à la visite d'inclusion. Une élévation importante des concentrations des IgE bloquantes durant les dix premiers mois du traitement de désensibilisation est suivie par un maintien de cette augmentation à 22 mois alors que ces anticorps n'ont pas varié dans le groupe placebo. Les différences observées dans les deux groupes sont significatives ($p = 0,0003$) entre 10 et 22 mois.

Par ailleurs, les IgG4 spécifiques de *Phleum pratense* ont été dosées lors de la visite initiale puis à 10 et à 22 mois. Les concentrations n'ont pas varié dans le groupe placebo alors qu'elles ont augmenté progressivement dans le groupe immunothérapie avec des différences significatives entre les deux groupes et pour atteindre à 22 mois un niveau 23 fois plus élevé qu'au début. Deux années d'immunothérapie continue par injection donnent des concentrations d'IgG4 cent fois plus élevées alors que les effets cliniques obtenus sont comparables entre les voies d'administration.

Les mécanismes d'induction de tolérance sont encore mal connus, de même que les relations entre les doses d'antigènes utilisés et leurs effets sur l'immunité. Néanmoins, il semblerait que de fortes concentrations d'allergènes augmentent les chances de capture par les cellules dendritiques de Langerhans au niveau de la muqueuse buccale, menant vers une stimulation lymphocytaire T dans les ganglions lymphatiques cervicaux. Les faibles doses auraient tendance à produire une réponse immunitaire de type Th2 (avec une synthèse accrue d'IL-4 et d'IL-13) et une sécrétion d'IgE, alors que de plus fortes doses d'allergènes stimu-

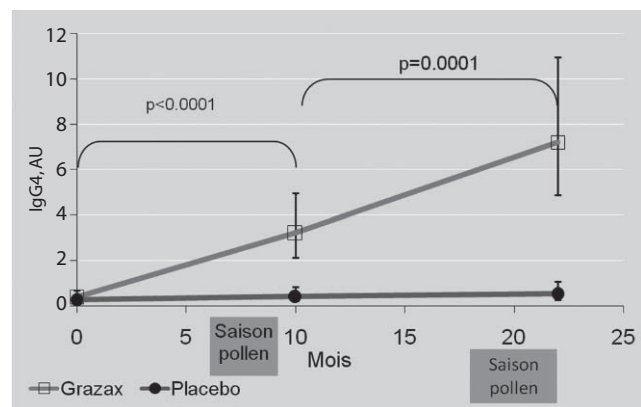


Fig. 2. Modifications immunologiques (IgG4) au bout de deux ans de traitement

leraient le système Th1 (l'IFN- α). Les lymphocytes T Régulateurs semblent jouer un rôle capital dans ces mécanismes de tolérance et leur induction dépendrait des concentrations d'allergènes (par exemple fortes pour les lymphocytes CD4+ CD25+ ou faibles pour les Tr3 avec une production de TGF). L'immunothérapie sublinguale induit ensuite une diminution du recrutement des cellules pro-inflammatoires cutanées et muqueuses des voies aériennes ainsi qu'une diminution de la synthèse de l'histamine (par les basophiles et les mastocytes) et de la production de protéases, de PGD2 (mastocytaires) ainsi qu'une baisse de la sécrétion d'ICAM1 au niveau de la muqueuse nasale.

Le choix de l'utilisation de la phléole comme composant unique de l'extrait allergénique contenu dans le comprimé a été rappelé lors d'une présentation du Pr Klein-Tebbe. Il a montré une réactivité croisée de la phléole des prés avec les autres graminées de la famille des *Pooideae*. La seule présence de *Phleum pratense* génère une efficacité équivalente à celle produite par les mélanges des autres Graminées. Ce travail est surtout original par le nombre d'échantillons de sérum de patients testés plus que par son résultat déjà bien connu, notamment après les travaux de Van Ree [12] Ces tests confortent le choix de cet unique allergène pour représenter l'ensemble des Graminées dans cette désensibilisation.

7. Étude du coût de traitement de la rhinite allergique par immunothérapie en comprimé

Une étude de coût/efficacité prend ici tout son sens compte tenu de l'existence d'une forme préexistante efficace. Ces études tirent profit des données issues des essais cliniques pour modéliser l'impact de différentes stratégies thérapeutiques. Elles ne sont valables que dans un périmètre économique considéré. L'étude présentée de Bachert [13] a repris les résultats de l'étude Dahl et notamment tiré profit des données d'un questionnaire pharmaco-économique utilisé comme critère secondaire dans cette étude pour mieux évaluer l'impact coût du traitement. Elle a pris en compte la perspective d'un traitement de trois ans avec comprimé suivi de six ans sans traitement en extrapolant des données connues pour l'ITS une rémanence des effets cliniques. Le coût potentiel du traitement est mis en regard des bénéfices en termes d'impact sur la consommation de médicaments associés et d'arrêts de travail.

La comparaison entre deux stratégies thérapeutiques peut se faire sur des calculs de rapport du coût par rapport à l'efficacité grâce au ratio progressif du coût/efficacité (RAPCE). Le RAPCE est égal au rapport des différences des coûts sur la différence des indices de leurs effets entre une molécule et son concurrent valable. Il s'avère que l'immunothérapie en comprimé présenterait un bon rapport par rapport à d'autres mesures thérapeutiques.

Le rapport coût-efficacité d'une intervention thérapeutique est le plus souvent évalué par le modèle économique uti-

lisant les *Quality Adjusted Life Years* (QALY) comme unité de mesure. Une QALY correspond à une année de parfaite santé pour un patient. Cette unité couvre différentes dimensions : mobilité, soins, activités quotidiennes, douleur/gêne, dépression/anxiété.

Le NICE (National Institute for health and Clinical Excellence, organisme indépendant britannique) a fixé un seuil permettant d'évaluer le rapport coût-efficacité d'une intervention thérapeutique, seuil devenu le gold standard européen : selon le NICE, une intervention thérapeutique présente un rapport coût-efficacité favorable lorsque le coût par QALY générée est inférieur ou égal à 30 000 €.

Dans chacun des sept pays européens concernés par l'étude, le coût annuel de cette immunothérapie a été évalué entre 1 200 et 4 400 €. Par exemple, pour une immunothérapie par comprimé coûtant 1 500 € par an, le coût pour chaque QALY gagnée s'échelonne entre 12 930 € (Pays-Bas) et 18 263 € (Allemagne). Ces données montrent qu'un coût annuel de traitement inférieur à 2 200 €, soit un coût journalier de 6,03 €, serait satisfaisant dans sept pays d'Europe avec un coût par QALY situé en dessous du seuil des 30 000 €.

L'analyse selon ce modèle est significativement plus favorable dans le groupe des patients traités par immunothérapie. En Allemagne, le prix d'un comprimé est de 2,95 €, ce qui correspondrait à un coût annuel de 358 € (calculs projetés sur neuf ans). Ce prix européen serait donc intéressant pour le coût global des dépenses de santé concernant l'allergologie respiratoire [10].

8. Immunothérapie sublinguale : brèves du congrès

8.1. Évaluation de la durée optimale de l'immunothérapie spécifique sublinguale pour de meilleurs effets à long terme à 15 ans

(Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica G, Pas-salacqua G, EAACI 2007)

Cette étude, effectuée chez 59 patients monosensibilisés aux acariens avec des atteintes respiratoires, regroupait un groupe témoin (12 patients), sous traitement symptomatique, puis trois groupes sous immunothérapie spécifique sublinguale depuis respectivement trois ans, quatre ans et cinq ans. L'efficacité clinique était considérée comme significative lorsque le score clinique diminuait d'au moins 50 %. Les patients ayant reçu trois ans d'immunothérapie spécifique sublinguale ont eu une bonne efficacité durant le traitement puis le score clinique a diminué progressivement.

Les patients ayant reçu quatre ou cinq ans d'immunothérapie spécifique sublinguale voient aussi une bonne efficacité durant cinq ans puis, au bout de huit ans, le score clinique commence à se dégrader lentement.

Concernant les résultats respiratoires fonctionnels, 58 % des patients du groupe témoin se retrouvaient avec un

VEMS < 80 % de la valeur prédictive alors qu'une minorité (< 10 %) des patients ayant reçu le traitement d'immunothérapie spécifique sublinguale avaient un VEMS < 80 % de la valeur prédictive.

Le traitement a aussi joué un rôle de prévention dans la survenue de nouvelles sensibilisations.

Dans le groupe témoin, tous ont eu de nouvelles sensibilisations alors que dans le groupe sous immunothérapie spécifique sublinguale depuis trois ans : 21 % de nouvelles sensibilisations sont apparues.

Dans le groupe traité durant quatre ans, on retrouve 12 % de nouvelles sensibilisations, et dans le groupe traité depuis cinq ans seulement 11 % de nouvelles sensibilisations.

Au total, un minimum de quatre années d'immunothérapie spécifique sublinguale permettrait d'obtenir une efficacité clinique à long terme.

8.2. L'immunothérapie spécifique sublinguale préviendrait l'apparition de l'asthme dans la rhinite allergique

(Aydogan M, Eifan S, Akkoc T, Yildiz A, Gursoy M, Bahceciler N, Barlan I)

Il s'agissait d'une petite étude en double aveugle, placebo contrôlée chez des enfants ayant une rhinite allergique et sensibilisés aux acariens suivis sur un an de deux groupes de patients : un groupe placebo de neuf patients et un groupe actif de neuf patients traités avec une immunothérapie spécifique sublinguale (*Dermatophagoïdes pteronyssinus* 50 % et *Dermatophagoïdes farinae* 50 %).

La réactivité bronchique non spécifique mise en évidence par un test à la méthacholine a été obtenue dans 67 % des cas dans le groupe placebo et dans groupe actif dans 25 % des cas. L'apparition d'un asthme clinique est survenue dans le groupe placebo chez 22 % des patients et dans le groupe actif chez 14 % des patients.

8.3. L'ITSL simple ou multiple et polysensibilisation

(Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Zanon P, Berra D, Chiodini E, Canonica G, Passalacqua G)

Il s'agissait d'une étude ouverte portant sur 48 patients sensibilisés aux pollens de bouleau et de graminées, avec d'une rhinite allergique avec hyperréactivité bronchique lors des deux saisons polliniques avec un groupe recevant un traitement d'immunothérapie spécifique sublinguale (ITSL) au pollen de bouleau, un groupe avec une ITSL aux pollens de graminées, un groupe recevant une ITSL aux pollens de bouleau et de graminées et un groupe recevant uniquement un traitement médicamenteux (témoin).

Au final, le groupe sous traitement d'immunothérapie spécifique sublinguale au pollen de bouleau avait une amélioration significative du score clinique et du nombre d'éosinophiles dans les sécrétions nasales uniquement durant la saison pollinique concernée par rapport à leur état initial et

au groupe dit témoin. Il en était de même pour le groupe sous traitement d'immunothérapie spécifique sublinguale aux pollens de graminées. Le groupe sous traitement associé d'immunothérapie spécifique sublinguale aux pollens de bouleau et de graminées voyait une meilleure amélioration clinique que pour les groupes précédents.

8.4. Comparaison de l'efficacité à long terme de l'immunothérapie spécifique sublinguale versus budésonide inhalé dans l'asthme avec allergie aux pollens de graminées

(Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica G, Passalacqua G)

Dans cette étude ouverte randomisée portant sur un groupe de 51 patients (46 en fin d'étude) atteints d'un asthme persistant léger et d'une rhinite liés aux pollens de graminées se partageaient entre le groupe « inhalation » recevait 800 µg/j de budésonide en saison pollinique et le groupe ITSL (perannuelle) durant quatre ans.

Une évaluation était faite au bout de deux et quatre années de ces traitements avec un score clinique nasal : au départ il n'y avait pas de différence puis au bout de deux ans et de quatre ans, le groupe ITSL a moins de signe nasal ($p < 0,01$).

En termes de score clinique bronchique, il n'y a pas au départ de différence ni au bout de deux ans (p non significatif). Alors qu'apparaît une différence significative au bout de quatre ans ($p < 0,01$) avec un gain pour le groupe sous immunothérapie spécifique sublinguale perannuelle.

Le recours aux bronchodilatateurs a été diminué de manière significative dans les deux groupes.

L'hyperréactivité bronchique hors saison pollinique est améliorée significativement uniquement dans le groupe sous immunothérapie spécifique sublinguale perannuelle.

Donc, chez les patients atteints d'asthme et de rhinite dus aux pollens de graminées, l'immunothérapie spécifique sublinguale donne les mêmes résultats que le budésonide en termes de symptômes bronchiques. Par ailleurs, l'immunothérapie spécifique sublinguale intervient favorablement sur les symptômes de rhinite et l'hyperréactivité bronchique hors saison pollinique.

Références

- [1] Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004;24(5):758-64.
- [2] Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5):S147-S334.
- [3] Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005;60:4-12
- [4] Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age:

- a meta analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:141-8.
- [5] Dunsky EH, Goldstein FM, Dvorin J, Belecanech GA. Anaphylaxis to sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61:1235.
- [6] Antico A, Pagani M, Crema A. Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61:1236.
- [7] Kleine-Tebbe J, Ribel M, Herold DA. Safety of a SQ-standardised grass allergen tablet for sublingual immunotherapy: a randomized, placebo-controlled trial. *Allergy* 2006;61(2):181-4.
- [8] Calderon M, Essendrop M. Specific immunotherapy with high dose SO standardized grass allergen tablets was safe and well tolerated. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16(6):338-44.
- [9] Malling HJ, Lund L, Ipsen H, Poulsen L. Safety and immunological changes during sublingual immunotherapy with standardized quality grass allergen tablets. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16(3):162-8.
- [10] Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(4):802-9.
- [11] Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(2):434-40.
- [12] van Ree R, van Leeuwen WA, Aalberse RC. How far can we simplify in vitro diagnostics for grass pollen allergy? A study with 17 whole pollen extracts and purified natural and recombinant major allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(2):184-90.
- [13] Bachert C, Vestenbaek U, Christensen J, Griffiths UK, Poulsen PB. Cost-effectiveness of grass allergen tablet (GRAZAX) for the prevention of seasonal grass pollen induced rhinoconjunctivitis-a Northern European perspective. *Clin Exp Allergy* 2007;37(5):772-9.