

Intérêt de l'immunothérapie allergénique dans la prise en charge de l'asthme

Pierre-Olivier Girodet

université
de **BORDEAUX**



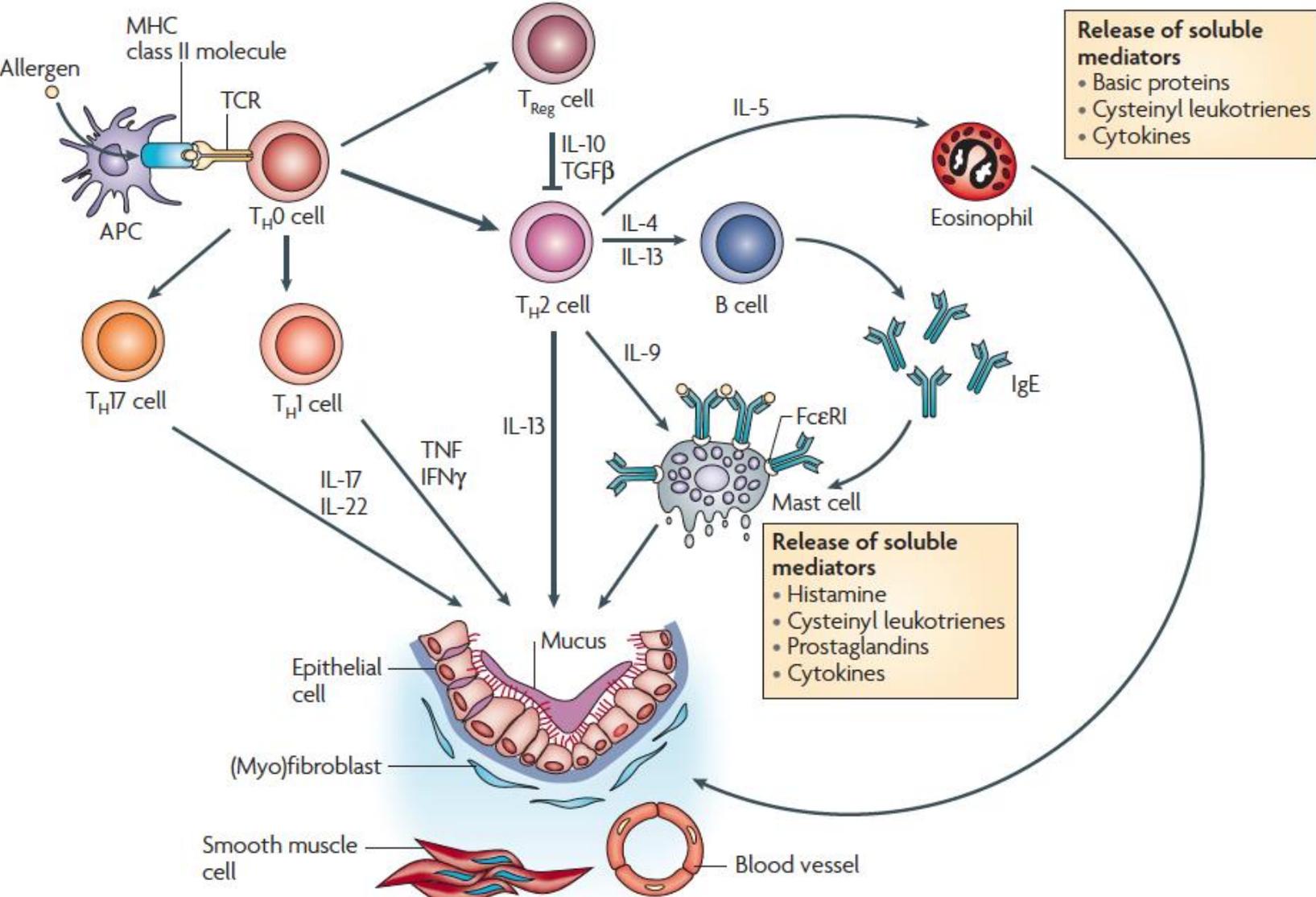
Pharmacologie



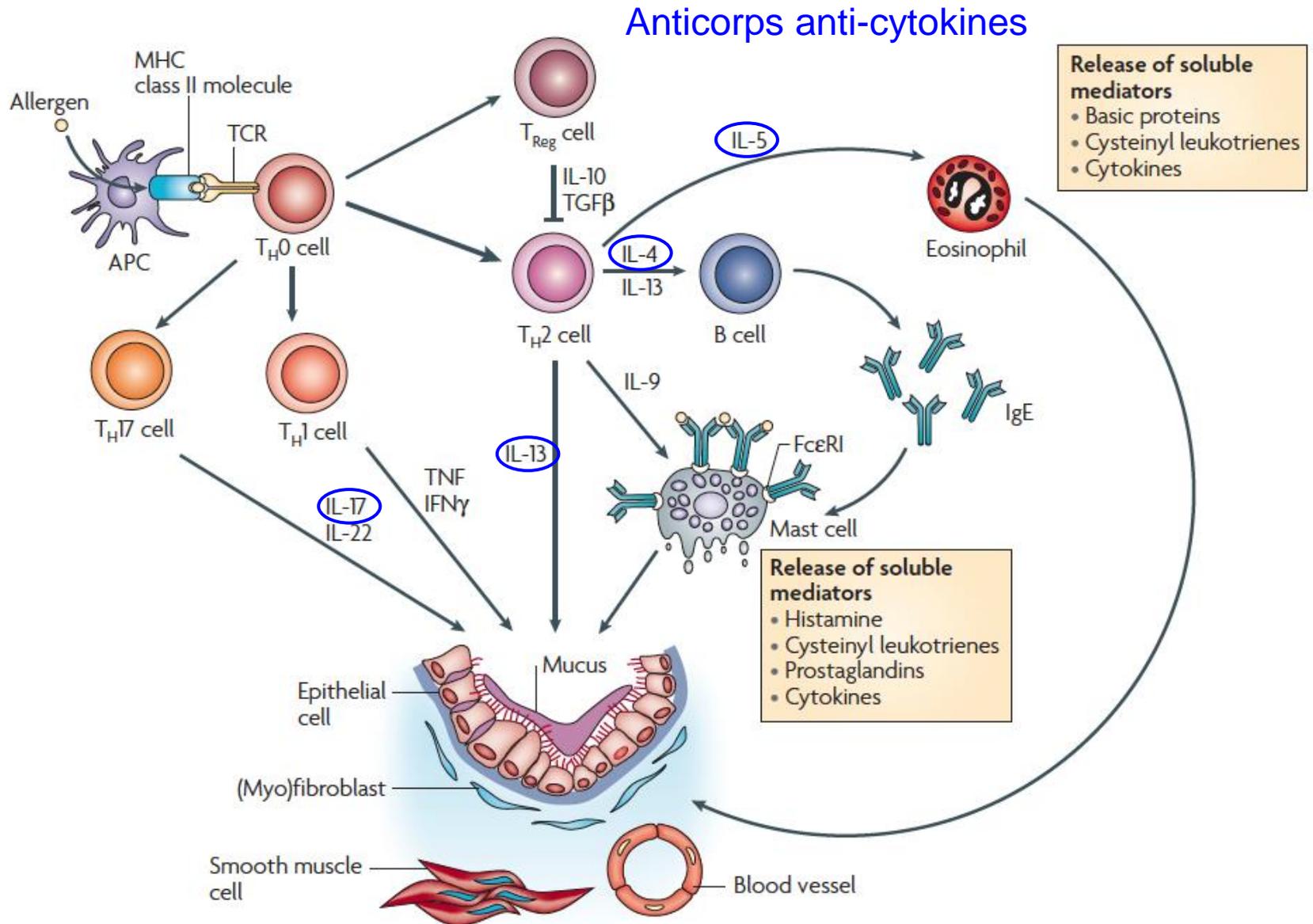
Liens d'intérêts

- Intérêts financiers : néant
- Liens durables ou permanents : néant
- Interventions ponctuelles : Conférences invitées, EPU
 - ALK-Abello, Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Mundipharma, Novartis, Pierre Fabre, Takeda
- Intérêts indirects : Investigateurs essais cliniques (asthme, BPCO)
 - ALK-Abello, Almirall, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Mpex, Novartis, Roche, Sanofi

Inflammation des voies aériennes

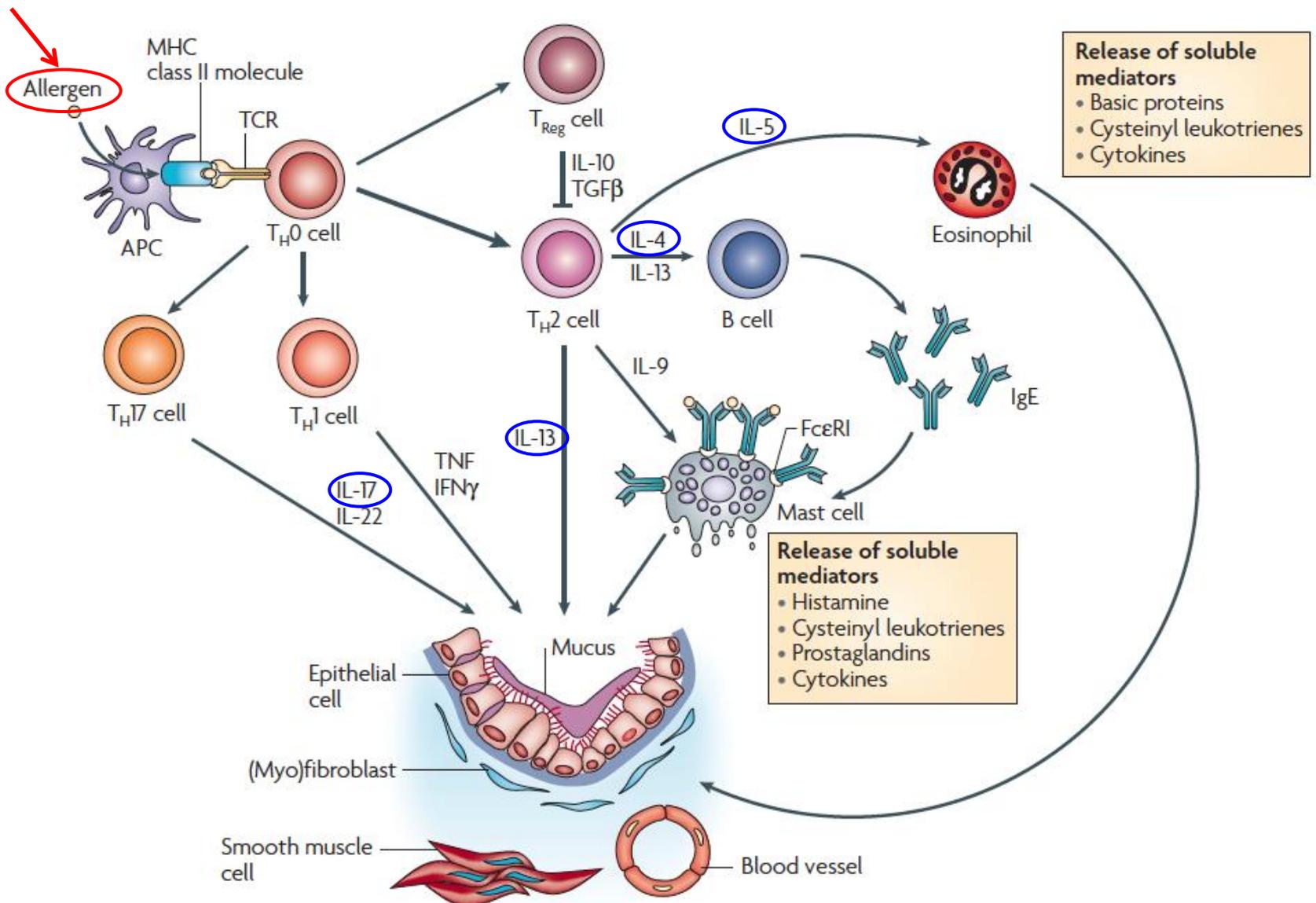


Traitements innovants / asthme

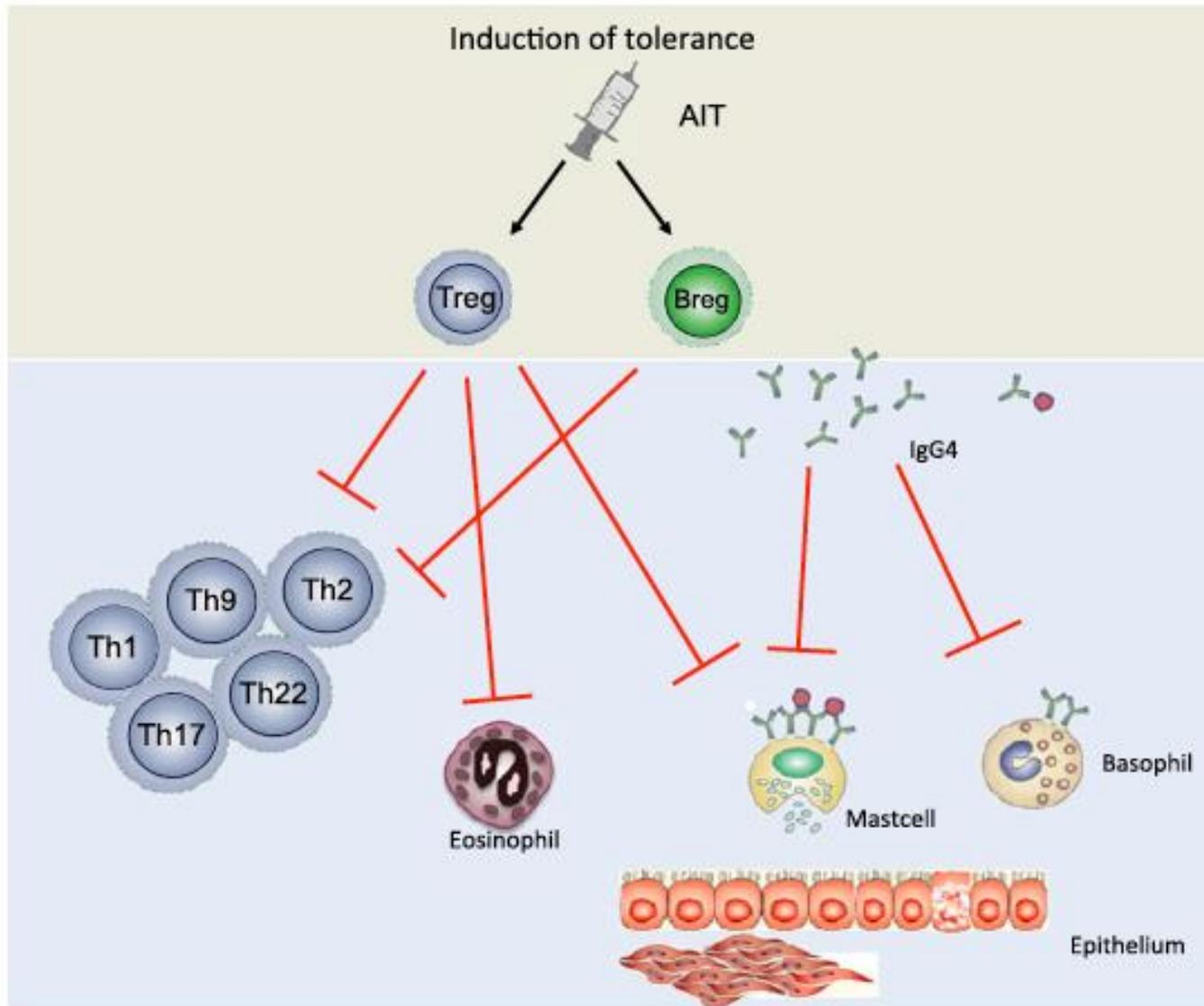


Traitements innovants / asthme

ITA



Mécanismes



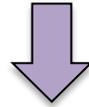
Rationnel dans l'asthme

- Rôle facteurs allergiques / asthme
- Prise en charge globale
 - Asthme + rhinite
- Données ITA & rhinite
 - Efficacité sur symptômes / consommation médicament
 - Modification histoire naturelle
 - Persistance effet à l'arrêt du traitement

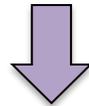
Rapport bénéfice / risque élevé

Méta-analyse / SLIT & asthme

- Etudes randomisées, contrôlées,
- avec comparateur : placebo, médicament, autre SLIT

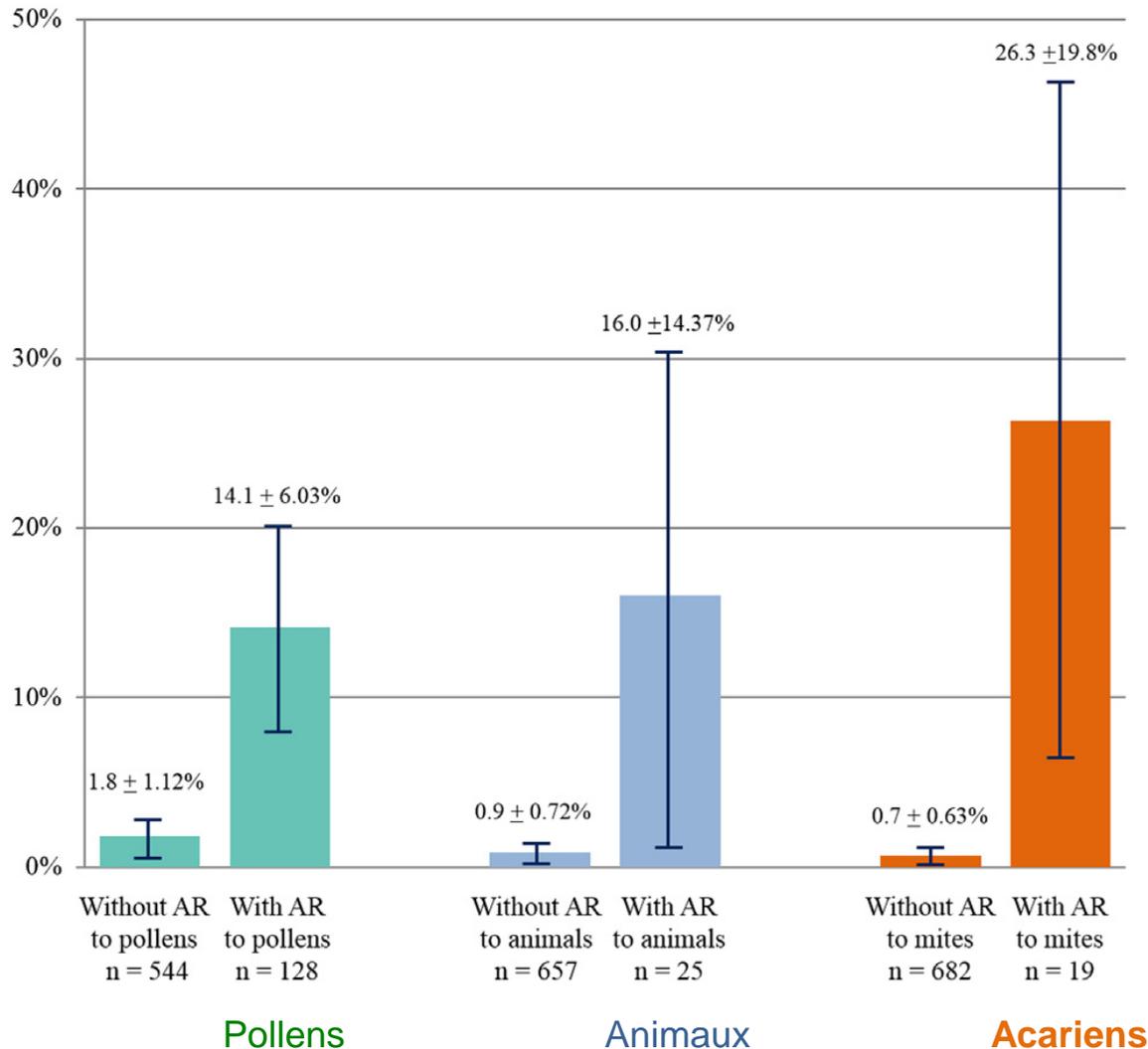


- 63 essais cliniques
- 5131 sujets
- 4-74 ans



- Symptômes d'asthme : niveau de preuve **élevé**
- Consommation médicamenteuse : **modéré**
- Qualité de vie : **modéré**

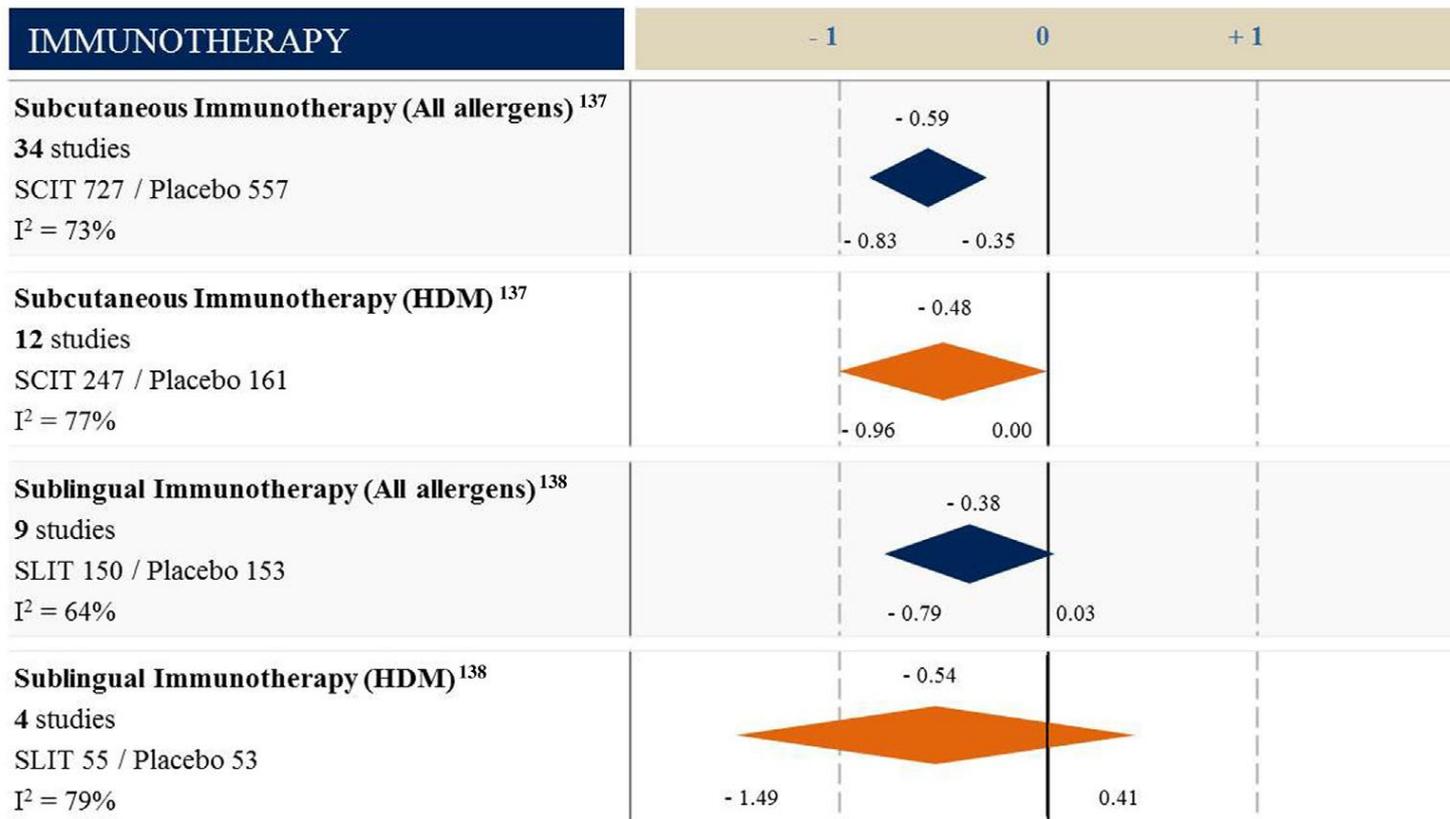
Risque apparition symptômes d'asthme



SLIT & asthme induit par acariens



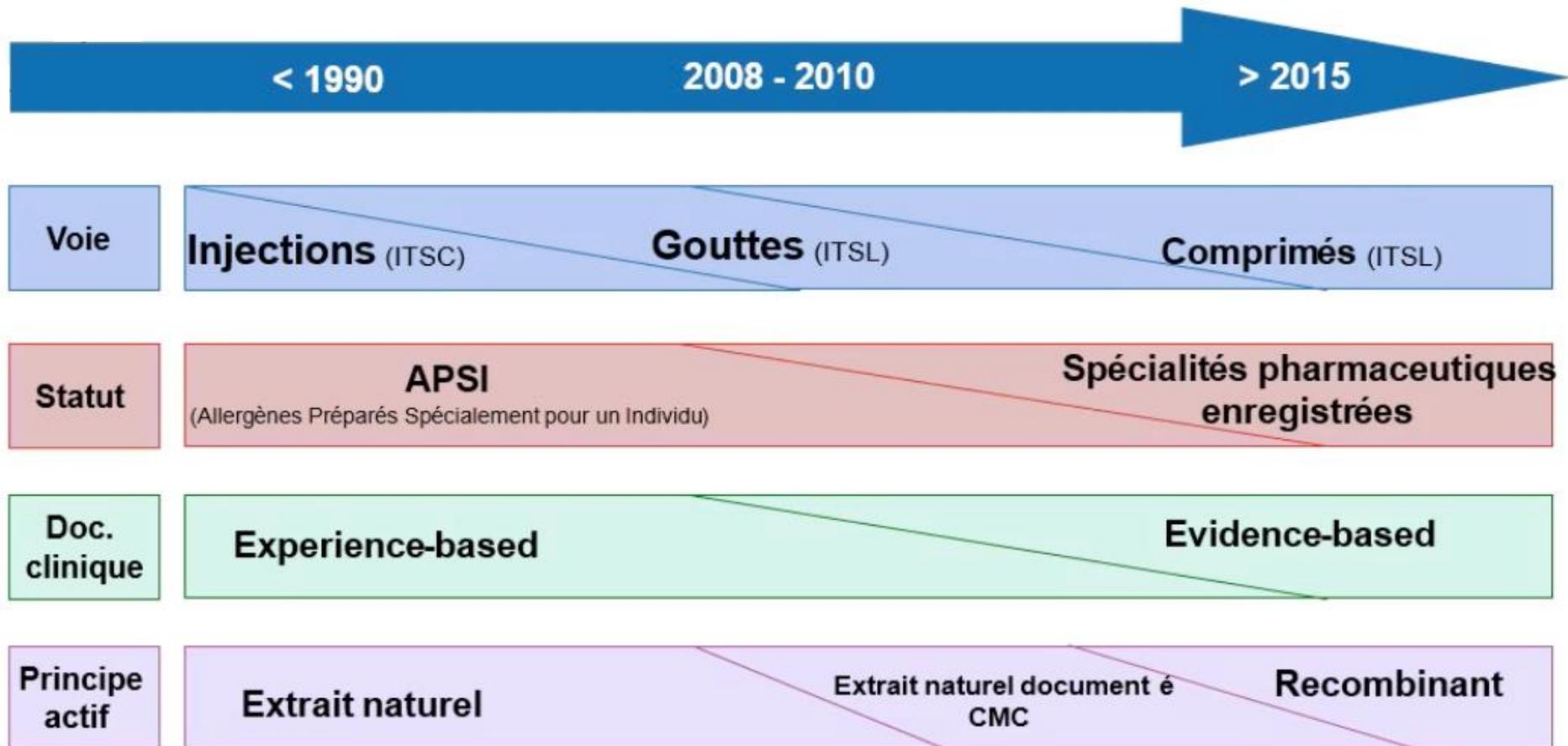
Score de symptômes



En faveur ITA

En faveur placebo

Évolution de l'immunothérapie allergénique

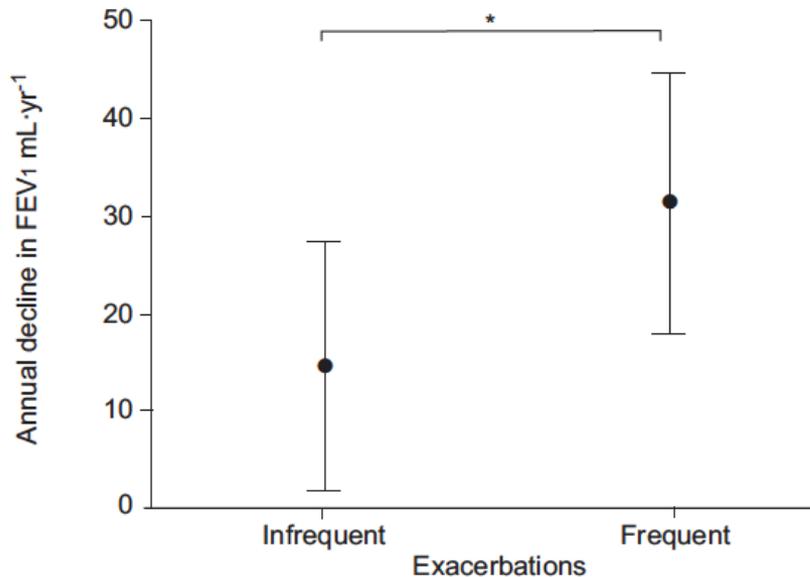


Essais cliniques : Critères de jugement

- **Symptômes quotidiens**
 - Asthma Control Questionnaire (ACQ)
 - Asthma Control Test (ACT)
 - Utilisation de β -2 agoniste courte durée d'action
- **Exacerbations**
 - Moyenne annuelle, temps 1^{ère} exacerbation, nombre cumulé
- **Fonction respiratoire**
 - VEMS

Impact des exacerbations d'asthme

Fonction respiratoire



Bai, *Eur Respir J*, 2007

Hospitalisations

Variable	Hospital readmission	
	OR (95% CI)	AOR (95% CI)
Previous hospital admission	3.3 (2.1 to 5.3)	
Admission within 1 year before the index admission	5.8 (3.4 to 10.0)	4.5 (2.5 to 8.4)
Multiple previous hospital admissions	2.4 (1.3 to 4.2)	
Previous ICU admission		
Previous mechanical ventilation		
Persistent asthma prior to index admission	1.6 (1.0 to 2.6)	1.8 (1.0 to 3.2)

Triasih, *Arch Dis Child*, 2011

Comprimé ALK-HDM

- Forme pharmaceutique
 - sous forme de lyophilisat oral administré par voie sublinguale
 - cf. Grazax[®]

- Substance active
 - *Dermatophagoïdes pteronyssinus* (*D. pter*) + *Dermatophagoïdes farinae* (*D. far*) 50:50



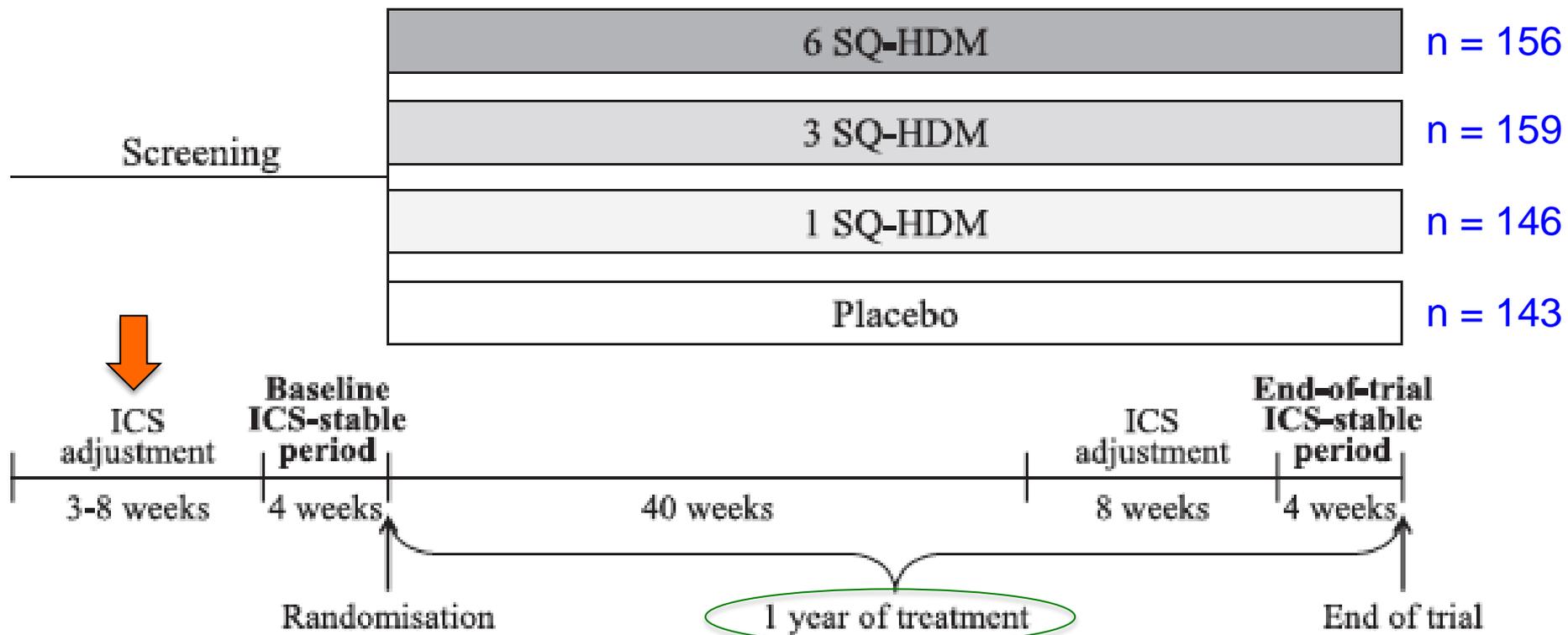
Nouvelles données dans la prise en charge de l'asthme allergique aux acariens : **Contrôle**

Étude MT02

- Étude randomisée, dble aveugle contre placebo
- 3 doses testées
- 604 sujets âgés de plus de 14 ans
 - Sensibilisés aux acariens
 - Asthme allergique léger à modéré
 - Contrôlé ou partiellement contrôlé par une dose max de 100 à 800 $\mu\text{g}/\text{j}$ de budésonide à l'inclusion (ACQ $<1,5$)
 - VEMS $>70\%$
 - Présentant une rhinite associée

Nouvelles données dans la prise en charge de l'asthme allergique aux acariens : **Contrôle**

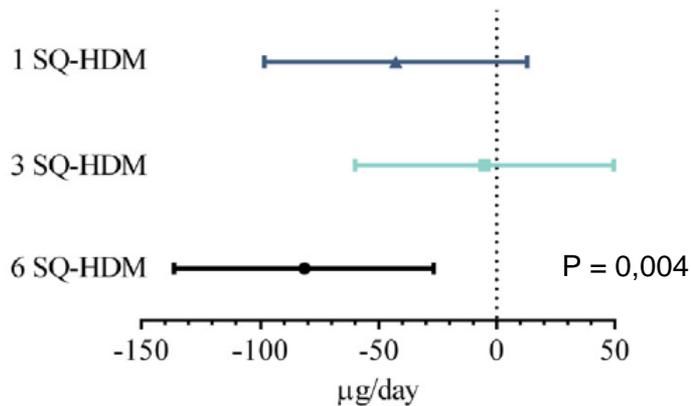
Étude MT02



Critère 1 : Effet cp sur dose minimale de CSI nécessaire au contrôle de l'asthme

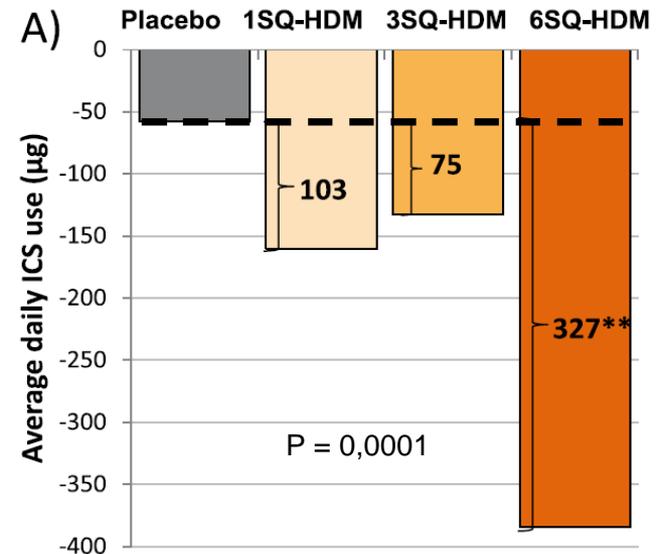
Nouvelles données dans la prise en charge de l'asthme allergique aux acariens : **Contrôle**

Population totale
100 à 800 µg budésonide
ACQ < 1,5



- 42% = 81 µg

Sous-groupe
400 à 800 µg budésonide
1 < ACQ < 1,5



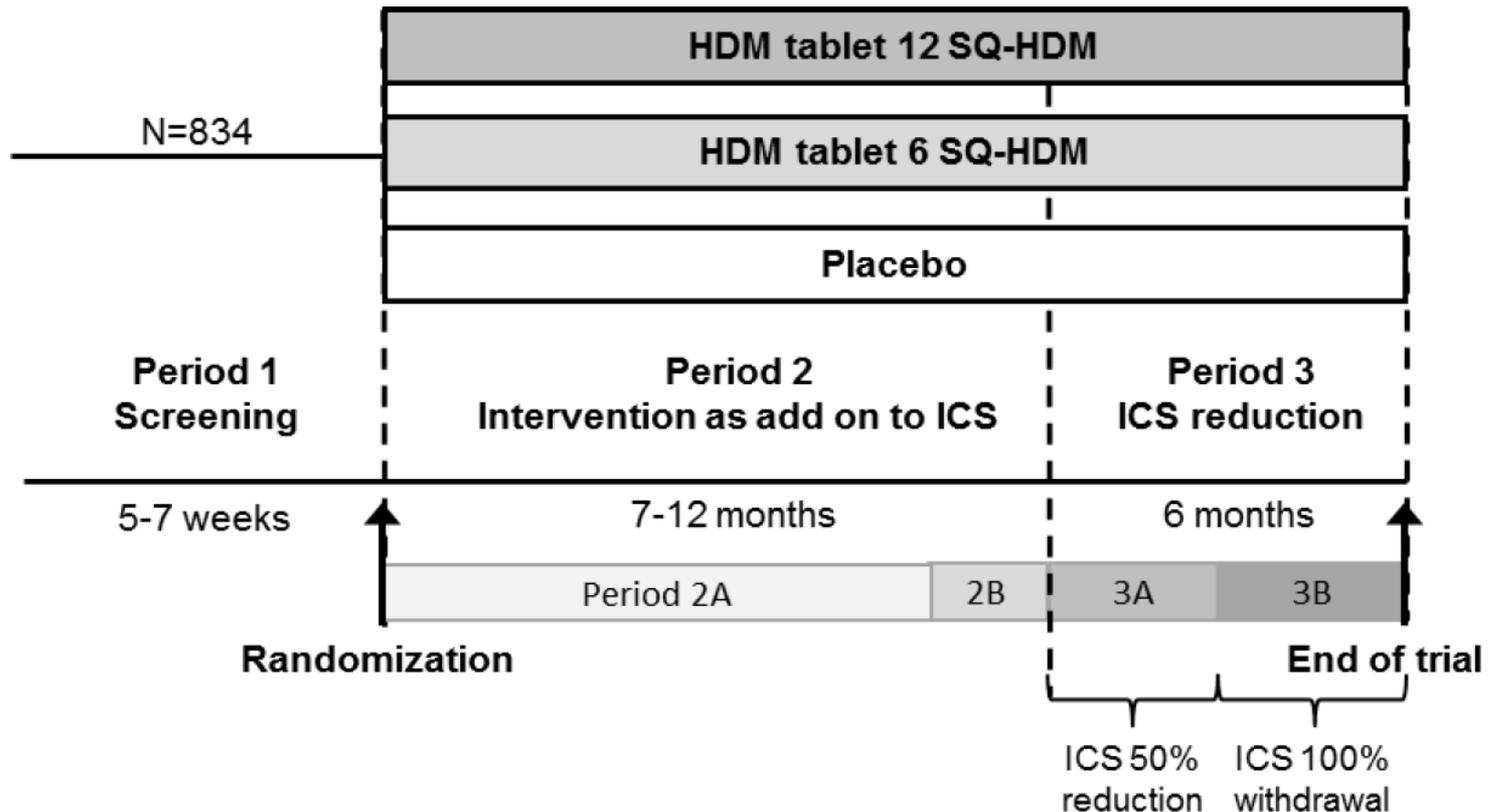
- 63% = 327 µg

Nouvelles données dans la prévention de l'apparition des **exacerbations** de l'asthme

Étude MITRA (MT04)

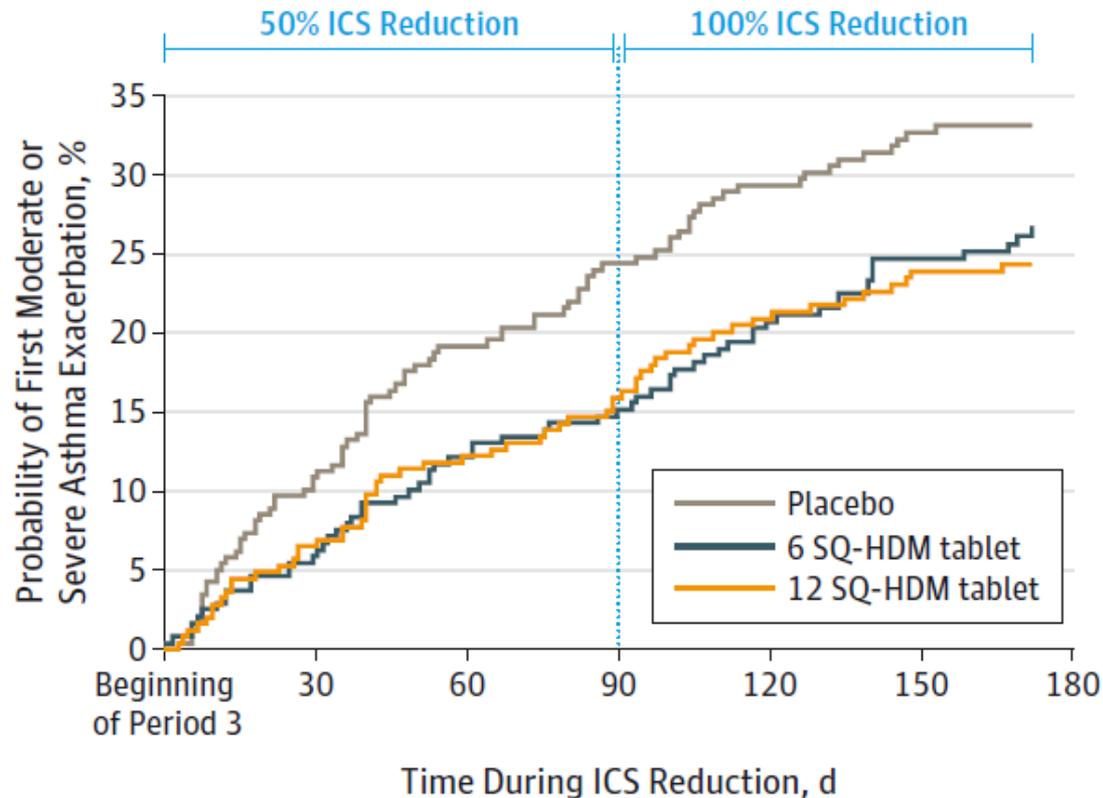
- Etude randomisée, dble aveugle contre placebo
- 2 doses testées
- 834 sujets âgés de plus de 18 ans
 - Sensibilisés aux acariens
 - Asthme allergique léger à modéré (GINA 2-4),
 - partiellement contrôlé par une dose de 400 à 1200 µg/j de budésonide à l'inclusion ($1 < ACQ < 1,5$)
 - VEMS > 70%

Nouvelles données dans la prévention de l'apparition des **exacerbations** de l'asthme



Critère 1 : Délai d'apparition de la première exacerbation de l'asthme pendant la période de réduction des CSI

Nouvelles données dans la prévention de l'apparition des **exacerbations** de l'asthme

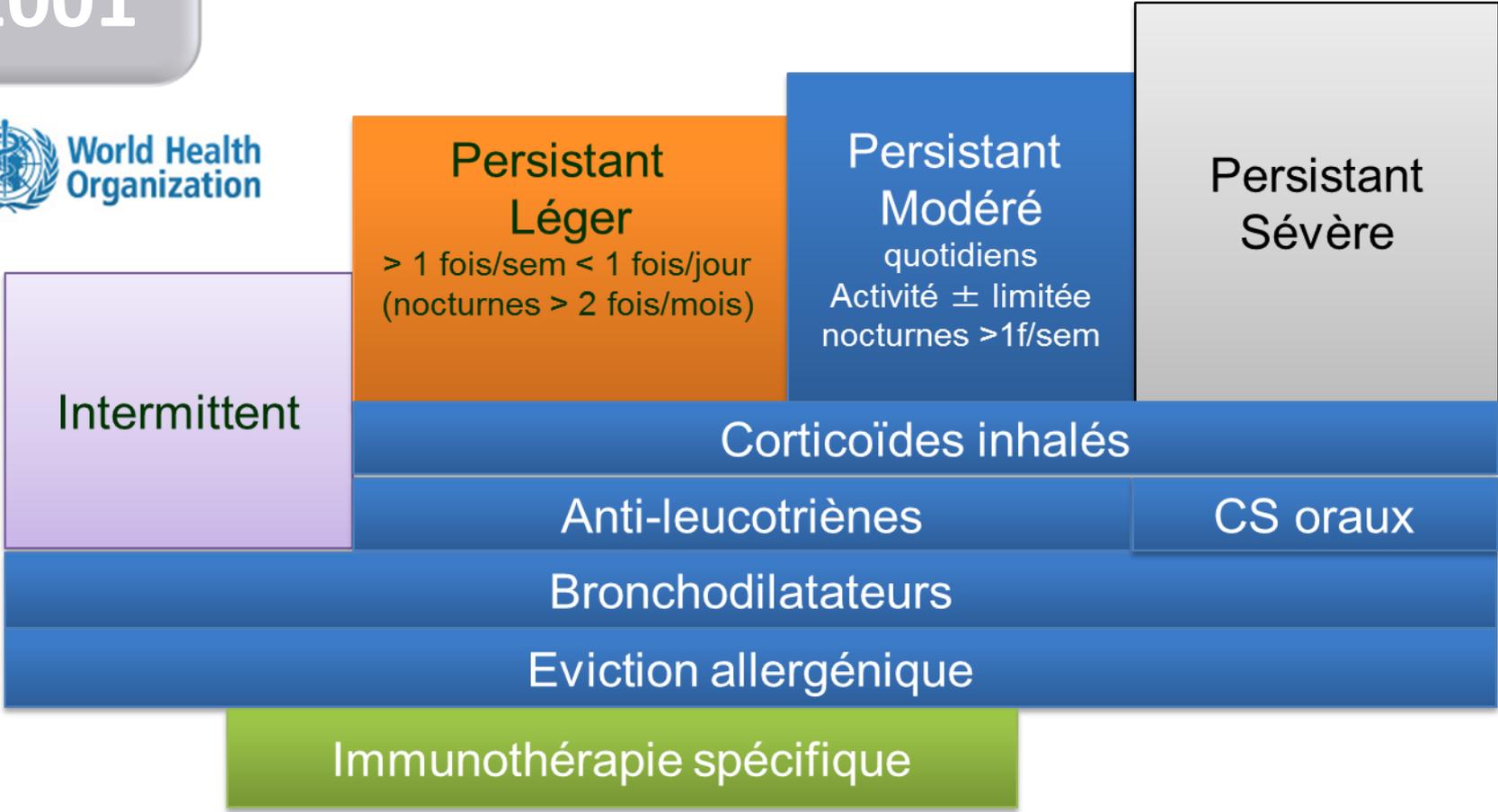
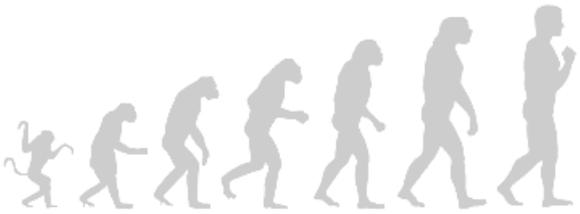


No. at risk							
Placebo	257	228	200	188	171	163	109
6 SQ-HDM tablet	237	224	207	201	187	171	122
12 SQ-HDM tablet	248	228	214	207	189	180	121

Place de l'ITA dans les recommandations de prise en charge de l'asthme allergique



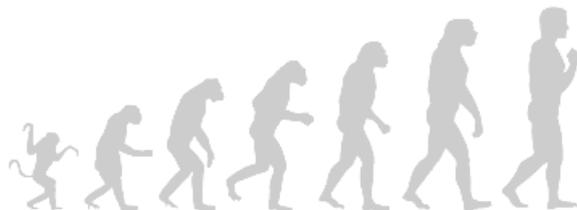
OMS
2001



Immunothérapie des allergènes : traitement vaccinal des maladies allergiques. Bousquet, Lockey, Malling. Rev fr allergol immunol clin. 1999; 39(5) : 387-442

Proceedings of the immunotherapy in allergic asthma consensus conference. Finegold. Ann Allergy Asthma Immunol. 2001; 87 (1suppl 1) : 1-69

Global INitiative for Asthma (GINA) : Global strategy for asthma management and prevention. Update 2010



POSITION PAPER

Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper

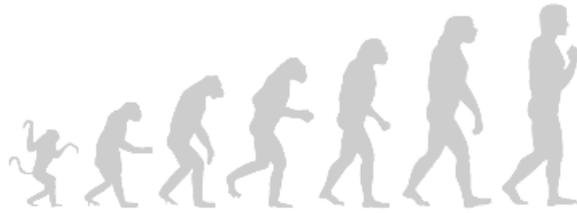
C. Pitsios¹, P. Demoly^{2,3}, M. B. Bilò⁴, R. Gerth van Wijk⁵, O. Pfaar^{6,7}, G. J. Sturm⁸, P. Rodriguez del Rio⁹, M. Tsoumani¹⁰, R. Gawlik¹¹, G. Paraskevopoulos¹², F. Rueff¹³, E. Valovirta¹⁴, N. G. Papadopoulos^{15,16} & M. A. Calderón¹⁷

Pregnancy (initiation of AIT)	A	A	A
Pregnancy (continuation of AIT)	No	No	No
Children (<2 years of age)	A	A	A
Children (2–5 years of age)	R	R	R
Any other age groups	No	No	No
HIV (A, B stages; CD4 ⁺ >200/μl)	R	R	R
AIDS	A	A	A

Table 2 Absolute (A) and relative (R) contraindications for AIT

Medical condition	Aeroallergens		Venom immunotherapy
	SCIT	SLIT	
Asthma (partially controlled)	R	R	R
Asthma (uncontrolled)	A	A	A
Autoimmune disorders in remission	R	R	R
Autoimmune disorders in active forms (nonresponding to treatment)	A	A	A
Malignant neoplasias	A	A	R
β-Blockers	R	R	No
ACE inhibitors	No	No	R
MAOIs	No	No	No
Cardiovascular diseases	R	R	No
Pregnancy (initiation of AIT)	A	A	A
Pregnancy (continuation of AIT)	No	No	No
Children (<2 years of age)	A	A	A
Children (2–5 years of age)	R	R	R
Any other age groups	No	No	No
HIV (A, B stages; CD4 ⁺ >200/μl)	R	R	R
AIDS	A	A	A
Psychiatric and/or mental disorders	R	R	R
Chronic infections	R	R	R
Immunodeficiencies	R	R	R
Use of immunosuppressive drugs	R	R	R

SPLF
2016



Revue des Maladies Respiratoires (2016) 33, 279–325



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS – ARTICLE IN ENGLISH AND FRENCH

Updated guidelines (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and older) of the Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) (Full length text)



Mise à jour des recommandations (2015) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes et adolescents (de 12 ans et plus) sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) (Texte long)

C. Raherison^{a,*}, A. Bourdin^b, P. Bonniaud^c,
G. Deslée^d, G. Garcia^e, C. Leroyer^f, C. Taillé^g,
J. De Blic^h, J.-C. Dubusⁱ, I. Tillié-Leblond^j, P. Chanez^k

Identifier le facteur déclenchant

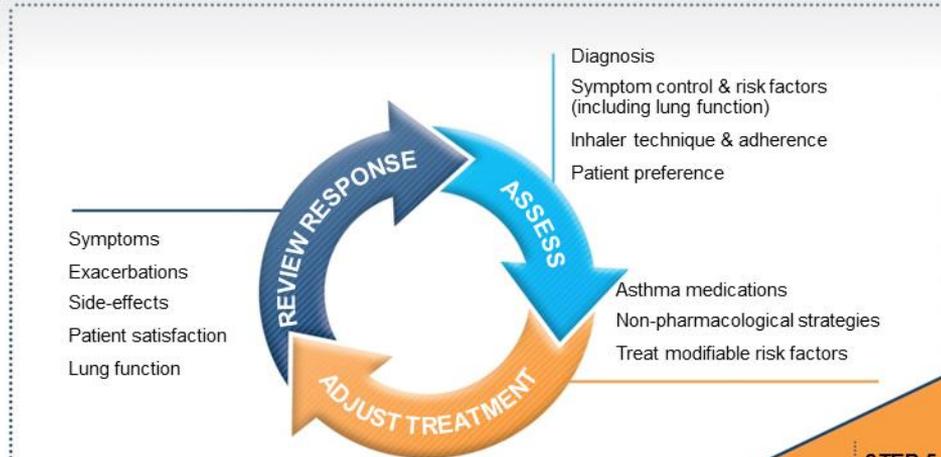
L'identification du facteur déclenchant de l'exacerbation permettra éventuellement de prévenir la survenue d'exacerbations ultérieures :

- l'absence, l'arrêt du traitement de fond (anti-inflammatoire) ou son observance insuffisante doivent être recherchés systématiquement ;
- les infections respiratoires plus fréquentes durant la saison automno-hivernale. Elles sont le plus souvent d'origine virale [26] [B] et ne nécessitent donc pas d'antibiothérapie systématique ;
- l'exposition à un allergène respiratoire, ou plus rarement alimentaire, doit être recherchée pour des mesures ultérieures d'éviction ou dans des indications précises pour débuter une immunothérapie allergénique [27] [B] ;
- l'exposition à des irritants non spécifiques (tabac, cannabis, pollution atmosphérique, produits ménagers, irritants d'origine professionnelle...) peut parfois être réduite par des mesures spécifiques ;
- la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de bêtabloquants, doit être recherchée pour contre-indiquer ensuite ce traitement ;

Stepwise approach to control asthma symptoms and reduce risk



**Gina
2017**

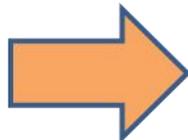


	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
PREFERRED CONTROLLER CHOICE		Low dose ICS	Low dose ICS/LABA**	Med/high ICS/LABA	Refer for add-on treatment e.g. tiotropium,** anti-IgE, anti-IL5*
Other controller options	Consider low dose ICS	Leukotriene receptor antagonists (LTRA) Low dose theophylline*	Med/high dose ICS Low dose ICS+LTRA (or + theoph*)	Add tiotropium** High dose ICS + LTRA (or + theoph*)	Add low dose OCS
RELIEVER	As-needed short-acting beta ₂ -agonist (SABA)		As-needed SABA or low dose ICS/formoterol#		

REMEMBER TO...

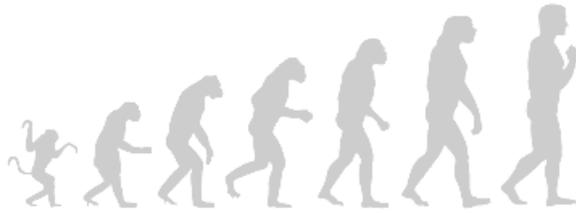
- Provide guided self-management education (self-monitoring + written action plan + regular review)
- Treat modifiable risk factors and comorbidities, e.g. smoking, obesity, anxiety
- Advise about non-pharmacological therapies and strategies, e.g. physical activity, weight loss, avoidance of sensitizers where appropriate
- Consider stepping up if ... uncontrolled symptoms, exacerbations or risks, but check diagnosis, inhaler technique and adherence first
- Consider adding SLIT in adult HDM-sensitive patients with allergic rhinitis who have exacerbations despite ICS treatment, provided FEV1 is >70% predicted
- Consider stepping down if ... symptoms controlled for 3 months + low risk for exacerbations. Ceasing ICS is not advised.

SLIT added as an option



Gina

2017



Allergen Immunotherapy

Allergen-specific immunotherapy may be an option if allergy plays a prominent role, e.g. asthma with allergic rhinoconjunctivitis. There are currently two approaches: subcutaneous immunotherapy (SCIT) and sublingual immunotherapy (SLIT). Overall, most studies have been in mild asthma, and few studies have compared immunotherapy with pharmacological therapy, or used standardized outcomes such as exacerbations.

SCIT: In people with asthma and allergic sensitization, SCIT is associated with a reduction in symptom scores and medication requirements, and improved allergen-specific and nonspecific airway hyperresponsiveness.²²² Adverse effects include uncommon anaphylactic reactions which may be life-threatening.

SLIT: Modest benefits have been seen in adults and children,²²³ but there is concern about the design of many of the previous studies.²²⁴ A study of SLIT for house dust mites (HDM) in patients with asthma and HDM allergic rhinitis demonstrated a modest reduction of ICS with high dose SLIT.¹⁸⁰ In patients sensitized to HDM, with allergic rhinitis and persistent asthma requiring ICS, with FEV₁>70% predicted, SLIT for HDM showed benefit in decreasing mild to moderate asthma exacerbations.¹⁷⁹ In such patients with exacerbations despite taking Step 3 or Step 4 therapy, SLIT can now be considered as an add-on therapy. Adverse effects include mild oral and gastrointestinal symptoms.²²⁴

Compared to pharmacological and avoidance options, potential benefits of allergen immunotherapy must be weighed against the risk of adverse effects, and the inconvenience and cost of the prolonged course of therapy (Evidence D).

179. Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: A randomized clinical trial. *Jama* 2016;315:1715-25.

180. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. 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. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:568-75.e7.

ACARIZAX®

- Extrait allergénique standardisé d'acariens de la poussière de maison (*D. pteronyssinus* et *D. farinae*)
- Adultes âgés de 18 à 65 ans
- Histoire clinique évocatrice et positivité test sensibilisation aux acariens de poussière de maison
 - prick test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques
- Rhinite allergique persistante modérée à sévère aux acariens
 - insuffisamment contrôlée par traitements symptomatiques
- et/ou **Asthme** allergique aux acariens
 - insuffisamment contrôlé par corticostéroïdes inhalés et associé à rhinite allergique légère à sévère aux acariens



Merci de votre attention