

**L'IMMUNOTHERAPIE  
SPECIFIQUE PAR VOIE  
SUBLINGUALE (ITSL)**

**EVIDENCES ET DOUTES**

**P. KAESER    02/2005**

# QUALITES D'UNE ITS IDEALE

	ITSC	ITSL
Simple	+	+++
Indolore	0	+++
ES mineurs	+	+++
Compliance	+++	++
Efficacité	+++	++/?

## **EAACI Position Paper 1993**

**« More conclusive data are required before sublingual therapy can be recommended for routine treatment of allergic disorders »**

**Beaucoup de scepticisme**

**OMS Position Paper 1998**  
**EAACI Position Paper 1998**

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

***ITSL reconnue comme  
alternative possible***



## **A.R.I.A Position Paper 2001** **Recommandations pour l'ITSL**

**Indications identiques à celles de l'ITSC :**

- **Chez les patients présentant des effets secondaires de l'ITS injectable ou la refusant**
- **Chez les enfants**
- **Les doses doivent être 50 à 100 fois plus élevées que celles de l'ITS injectable**

# CHIFFRES STALLERGENES

---

% d'ITSL en France pour 2004 80%

% d'allergo. utilisant l'ITSL 74%

% de pédiatres utilisant l'ITSL 100%

% encore supérieurs en Italie!

# Modalités d'administration

---

- Le traitement est confié au patient et pris à domicile selon un schéma qui lui est remis (rush ?)
- Les gouttes d'extrait allergénique sont déposées sous la langue où le patient les garde pendant 2 min avant de les avaler (nouvelles galéniques ?)
- Présaisonnier : débute 2 à 3 mois avant la saison
- Cosaisonnier : traitement d'entretien sans réduction des doses

# Durée du traitement

---

- Entre 3 et 5 ans = durée optimale (?)
  - dose cumulée efficace pas encore déterminée
- Arrêt du traitement en cas de non amélioration dans un délai :
  - de 6 mois en cas d' allergie perannuelle
  - après 2 saisons polliniques en cas d' allergie saisonnière (recommandations ANAFORCAL)

**ALORS... LE  
TEMPS DES  
CERTITUDES ?**

**L'ITSL EST-ELLE  
EFFICACE ?**



# Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis : systemic review and meta-analysis

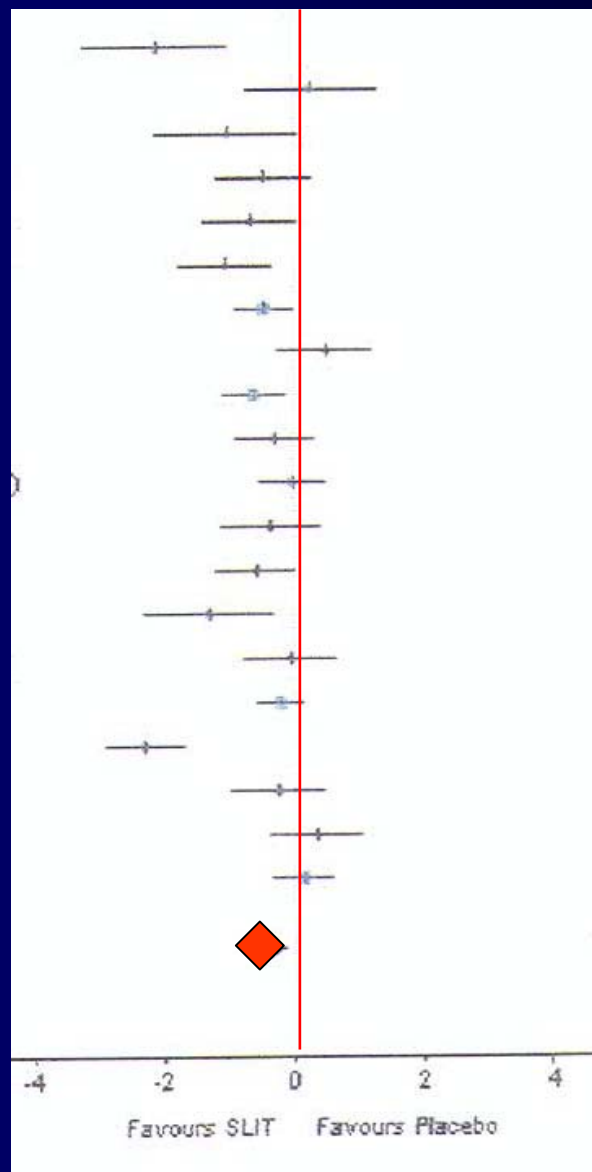
*Wilson et al., Allergy 2005 : 60 : 4-12*

*Cochrane library, Issue 4, 2004*

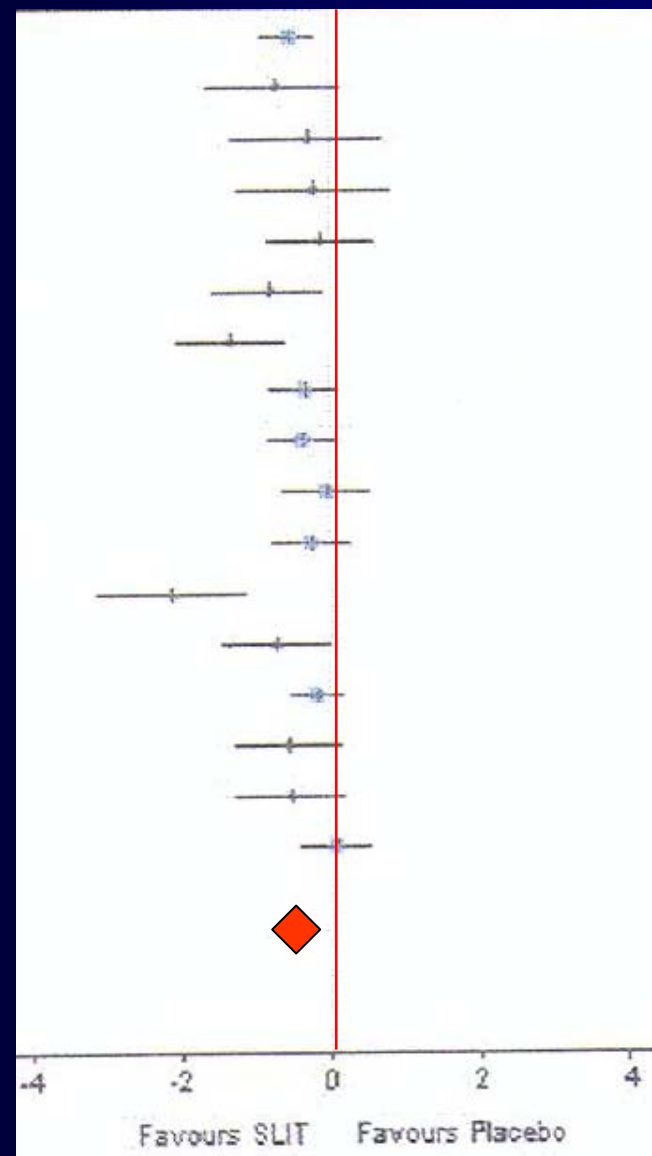
- 22 études randomisées, contrôlées, double aveugle, avant 2003, incluant 979 patients
- Pollens, acariens, chat, alternaria
- 4 études exclusivement pédiatriques
- Durée du ttt : < 6 mois à > 12 mois

Globalement réduction des symptômes de 42% (69-15%  $p = 0.02$ ) et du recours au médicament de 43% (63-23%  $p = 0.00003$ )

Fig. 01 SLIT v placebo - all  
01.01 Allergic Rhinitis symptom scores



01.02 Medication scores

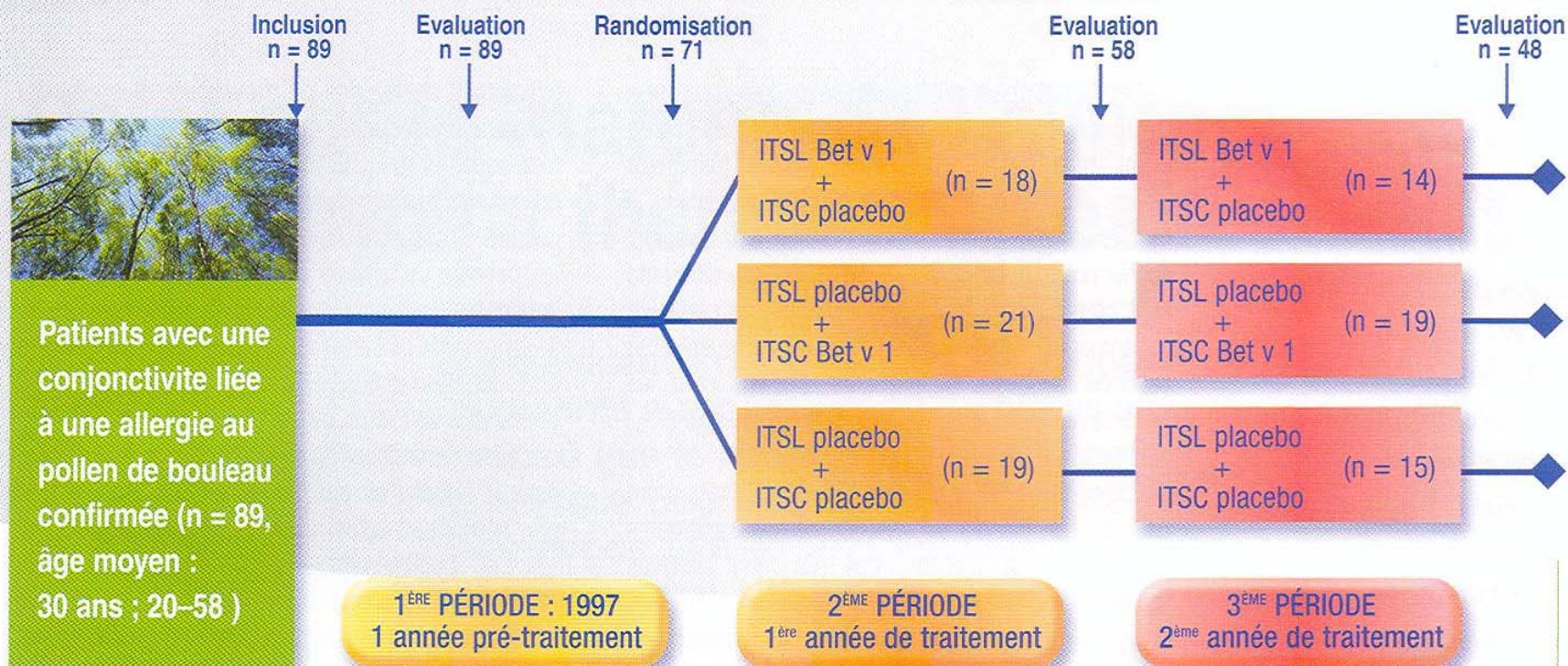


# ITSL semble efficace mais...

- Pas de différence de score clinique et de recours au médicaments dans les études concernant les enfants (collectifs trop petits)
- L'augmentation de la durée du traitement ne semble pas changer le score (?)
- Dose totale encore non précisée mais études sont plus convaincantes avec hautes doses (?)

# ETUDE RANDOMISEE, CONTROLEE, EN DOUBLE AVEUGLE ET DOUBLE PLACEBO DANS L'ALLERGIE AU POLLEN DE BOULEAU

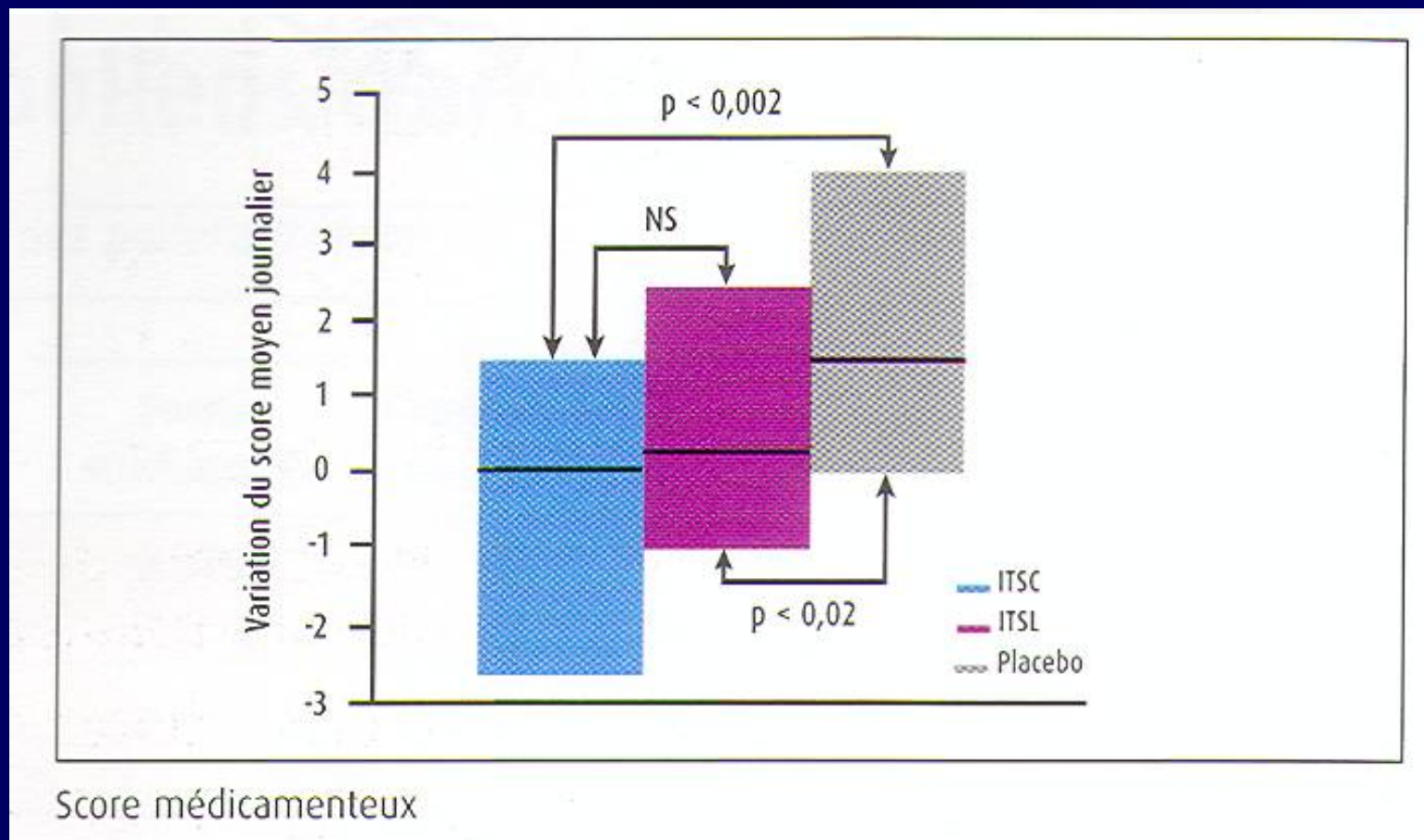
Fig.1 MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE

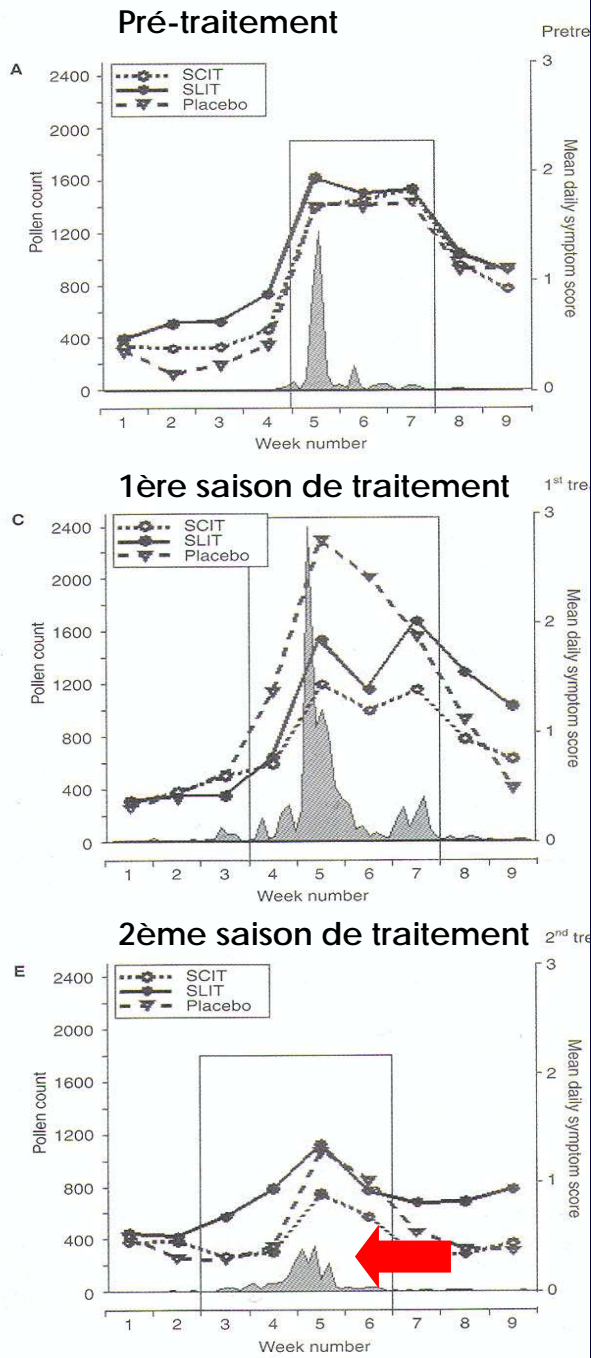


Khinchi, Mallin et al. Allergy 2004 59 : 45-53

# Comparaison ITSC et ITSL

Beaucoup d'espoir après la première saison de traitement...



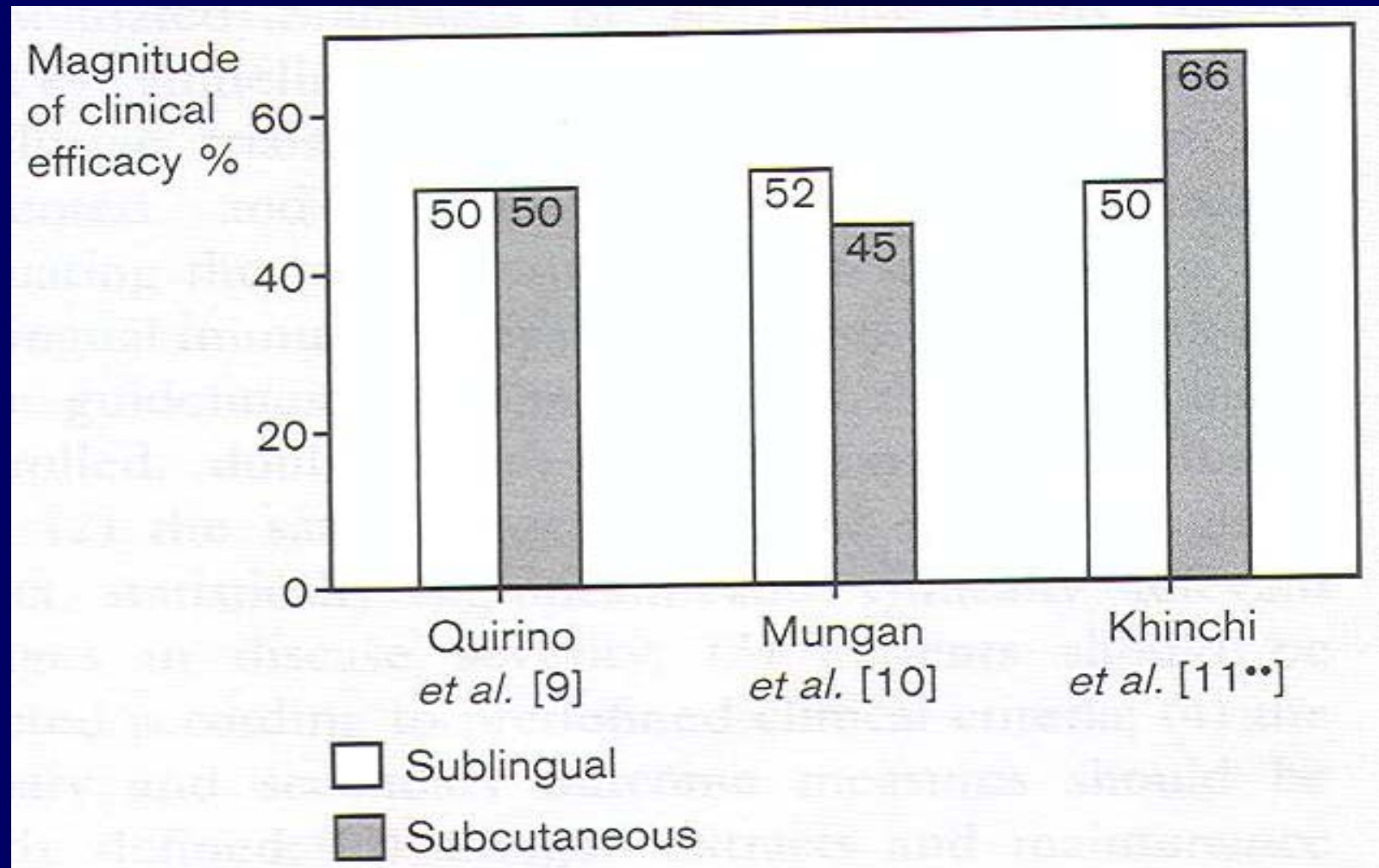


Si la première saison de traitement a été caractérisée par une pollinisation intense, permettant de comparer efficacement les 2 méthodes d'immunothérapie...

... la deuxième saison a été affectée par une pollinisation très faible, rendant toute comparaison aléatoire...

HJ Malling Current Op Allergy Clin Immunol 2004, 4 : 539

## Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous and sublingual immunotherapy



# ITSL plus efficace que placebo et pas de différence significative avec ITSC mais...

- 2 des 3 études (Quirino + Mungan) sont entachées d'erreurs méthodologiques
- Petits collectifs (signification statistique)
- Effet préventif et efficacité à long terme pas encore documentés !

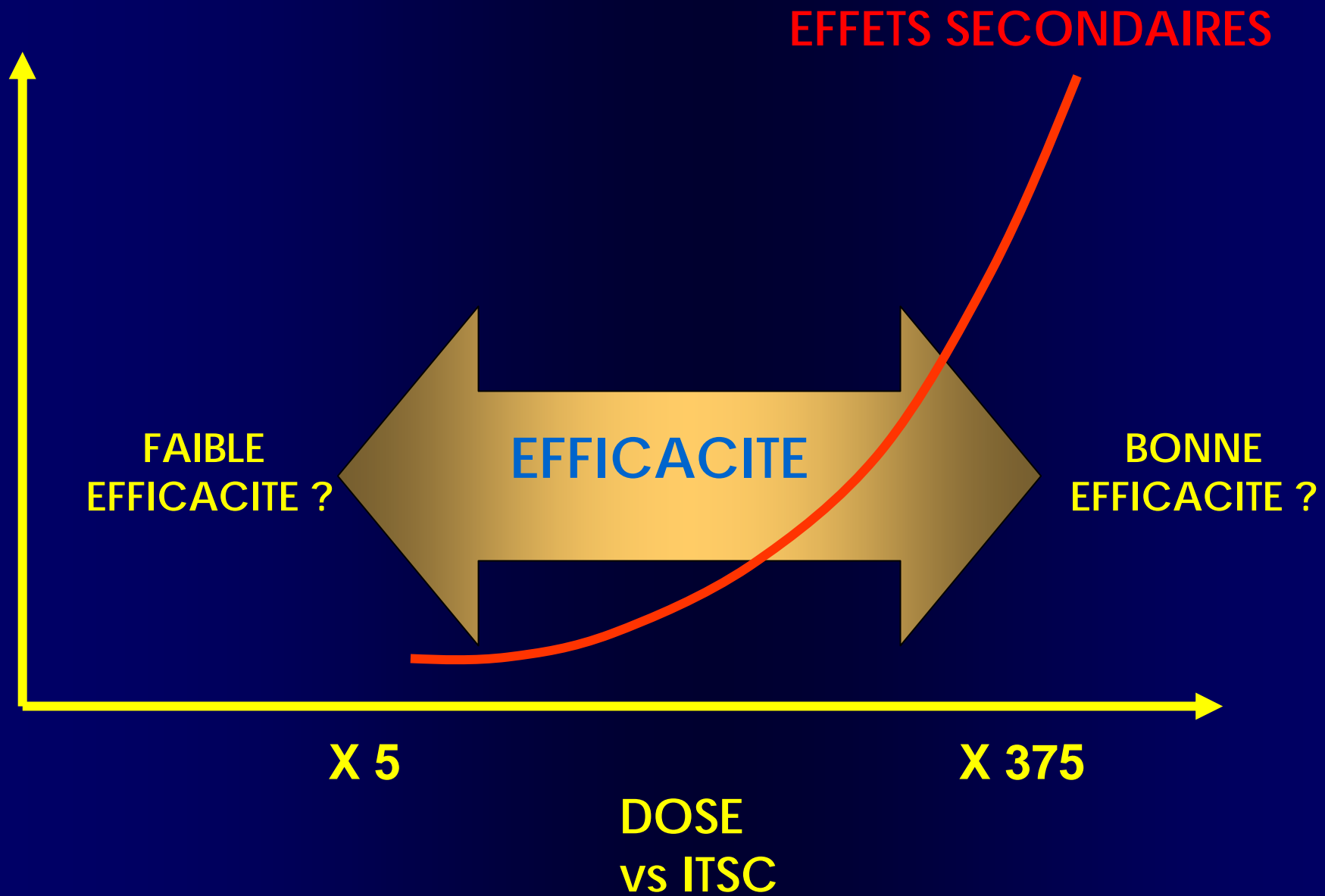
# PHARMACOVIGILANCE

120.10<sup>6</sup> doses adm. en Europe depuis 91

1800 patients inclus dans les essais cliniques

- Prurit endo-buccal et oedème bucco-labial
- Manifestations digestives, urticaire (rares)
- Pas de réactions systémiques sévères

Canonica + Passalacqua JACI 2003, 111 : 437



# ITLS

## Questions ouvertes

- *Dosage optimal*
- *Efficacité à long terme*
- *Effet préventif*

<b>AUTHOR</b>	<b>ALLERG</b>	<b>CUM DOSE</b>	<b>VS SCIT</b>
---------------	---------------	-----------------	----------------

Tari 1990	Mites	365 STU	<b>5</b>
Sabbah 1994	grass	4.500 IR	<b>50</b>
Feliziani 1995	grass	25 BU	<b>6</b>
Troise 1995	pariet	6.3 mg Par j 1	<b>20</b>
Hirsch 1997	mite	0.57 mg Der p 1	<b>5</b>
Vourdas 1998	olive	4 mg Ole e 1	<b>300</b>
Clavel 1998	grass	2.6 mg Phl p 5	<b>100</b>
Bousquet 1998	mite	4.2 mg Der p 1	<b>100</b>
Passalacqua 1998	mite	10.000 AU	<b>20</b>
Passalacqua 1999	pariet	16 mcg Par j 1	<b>5</b>
Pradalier 1999	grass	0.9 mg Phl p 1	<b>10</b>
LaRosa 1999	pariet	52.5 mg Par j 1	<b>375</b>
Purello 1999	pariet	12.7 mcg Par j 1	<b>3</b>
Pajno 2000	mite	2.4 mg Der p 1	<b>4</b>
Guez 2000	mite	2.2 mg Der p 1	<b>10</b>
Bahcecilier 2001	mite	2.000 IR	<b>10</b>
Ariano 2001	Cypress	250.000 RU	<b>5</b>
Lima 2001	grass	12 mg Phl p 5	<b>~ 50</b>

# Conclusions : l'avenir de l'ITSL

- Etude des effets préventifs
- Etude des effets à long terme
- Meilleure connaissance du mécanisme d'action
- Protocoles thérapeutiques courts (rush)
- Nouvelles formes galéniques (comprimés)

# ***L*es dangers de l'evidence based medicine**

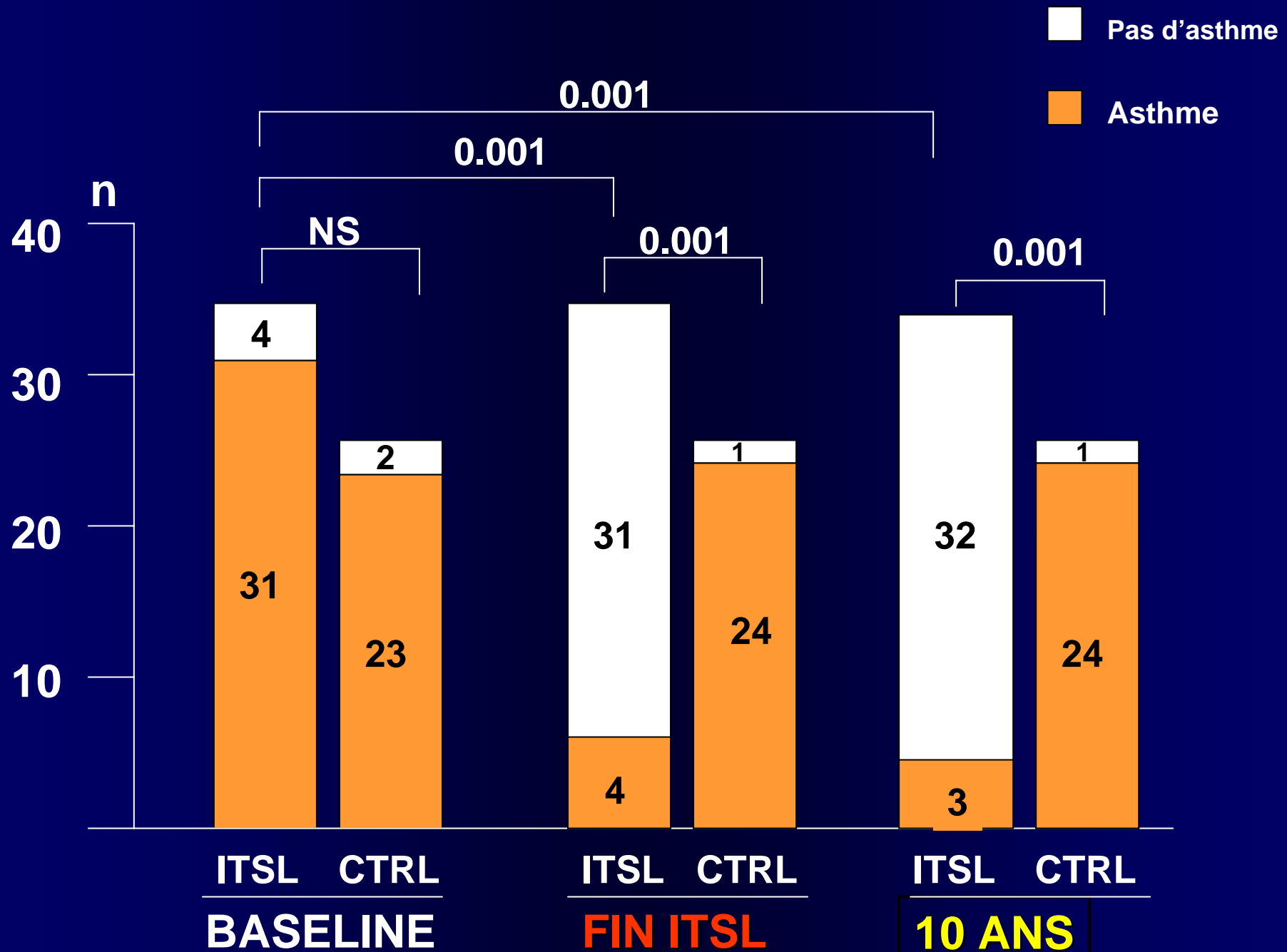
**Danger idéologique : « l'absence de  
preuve n'est pas preuve d'absence »**

## Long-lasting effect of SLIT in children with asthma due to house dust mite : a 10-year prospective study

Di Rienzo et al. Clin Exp Allergy 2003 33 : 206

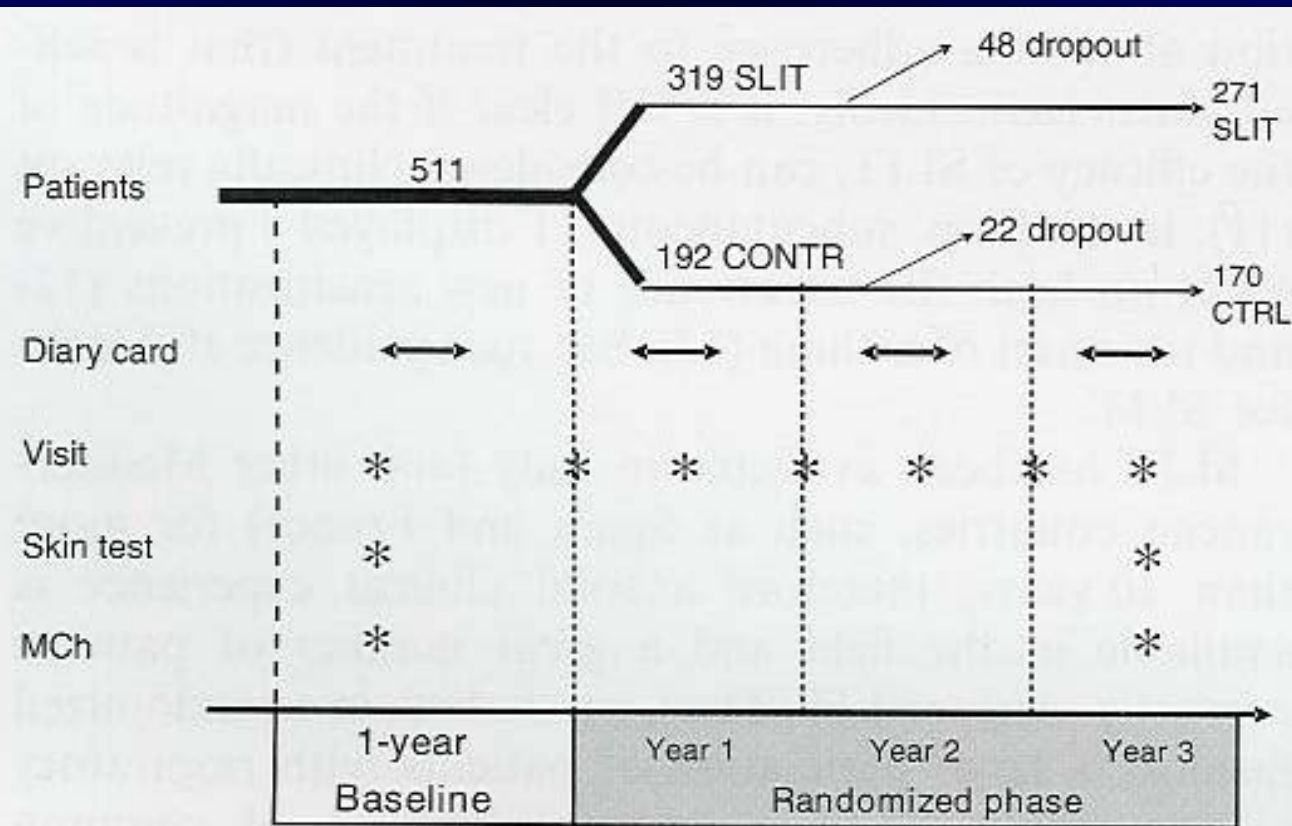
- 60 enfants, rhinite et asthme acariens
- 35 SLIT sur 4-5 ans, 25 médicamenteux
- évaluation 4-5 ans après arrêt SLIT

**Différence évidente en terme de prévalence de l'asthme et de recours aux ttt anti-asthmatiques**



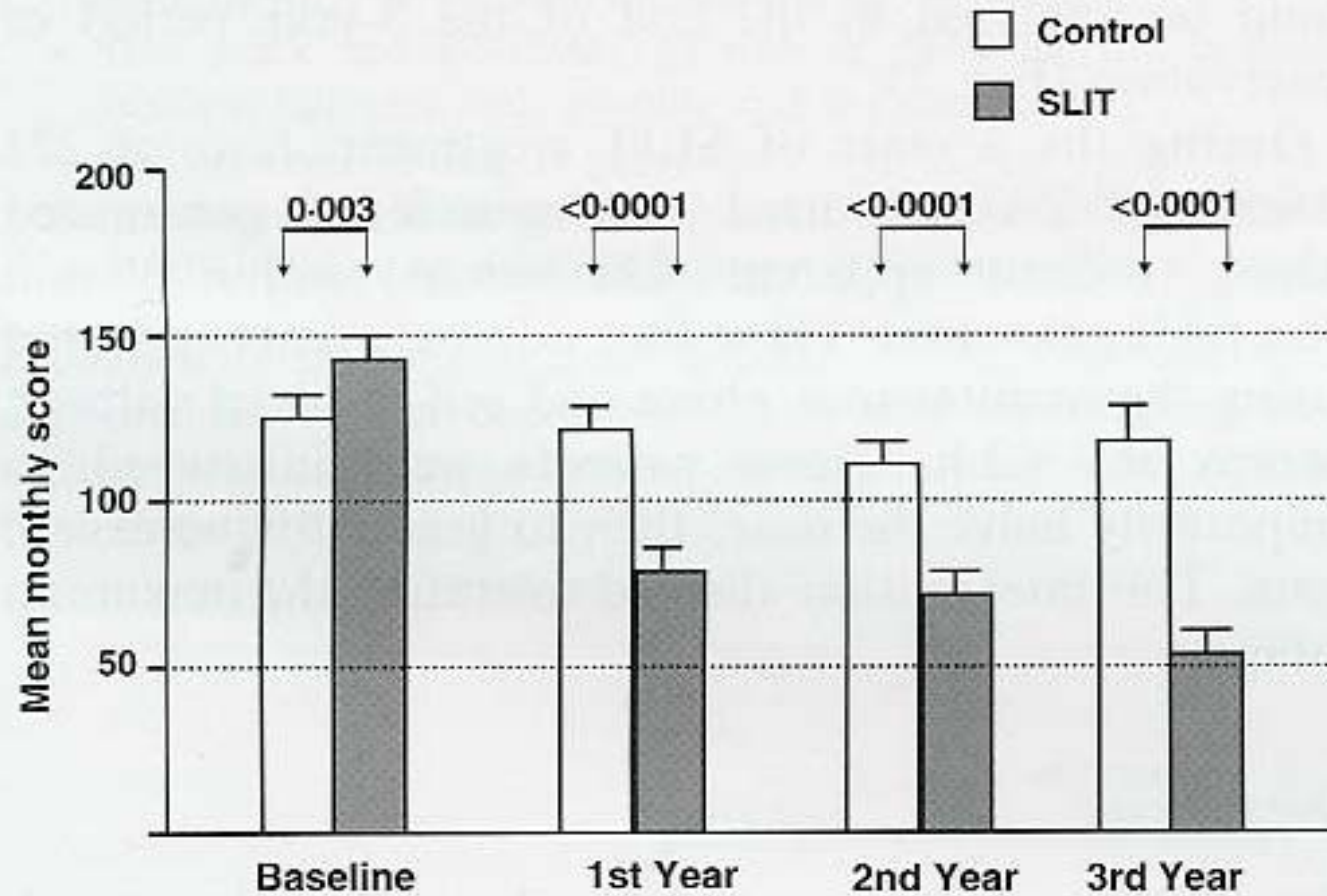
# Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life

*Marogna M, Passalacqua G. Allergy 2004 11 : 1205-10.*

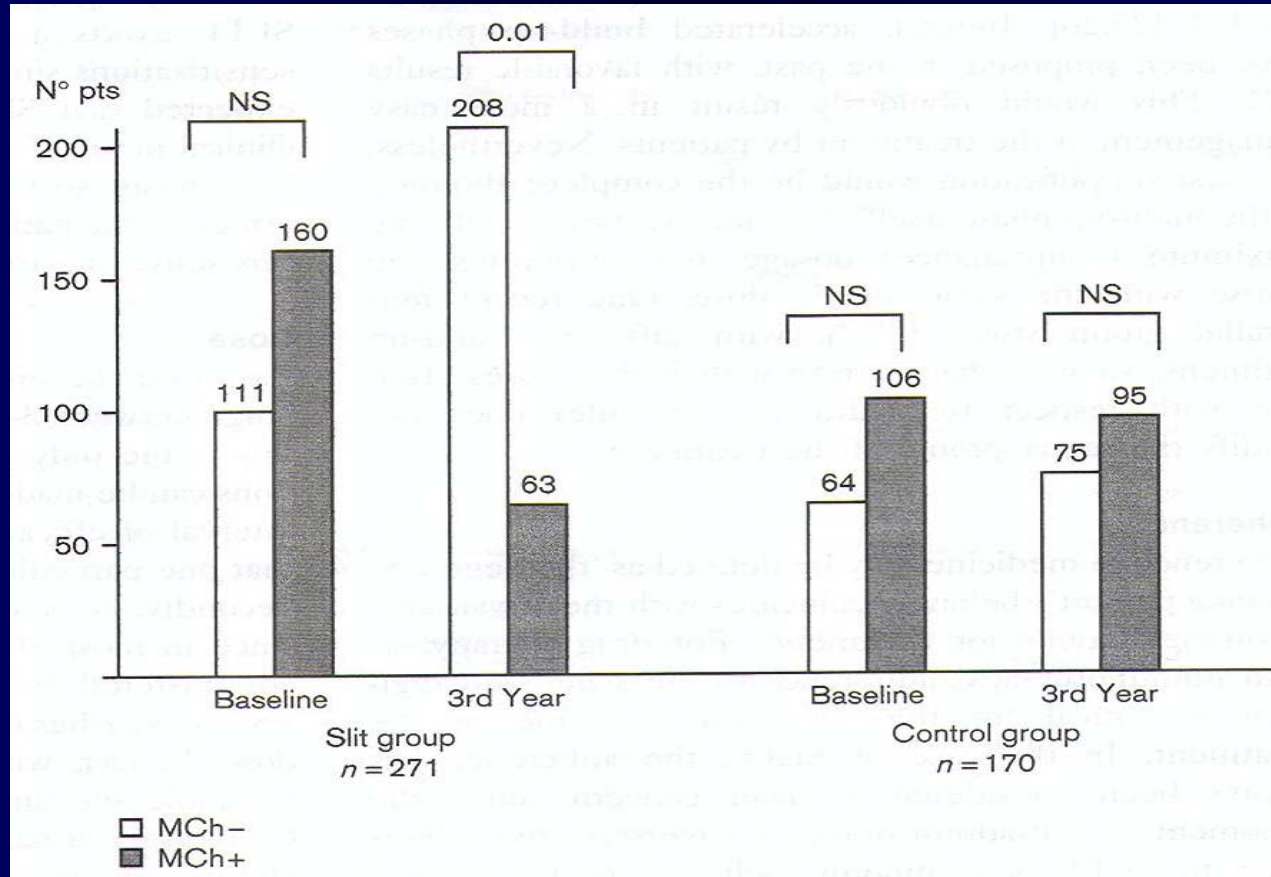


*Figure 1.* Study design. MCh, methacholine challenge.

# 1. AMELIORATION DU SCORE CLINIQUE



## 2. Diminution significative du taux de réactivité bronchique à la métacholine dans le groupe SLIT



3. Nouvelle sensibilisation cutanée chez 38% du groupe placebo versus 5.9% du groupe SLIT (p = 0.01)

## Pratique de l'ITSL en consultation hospitalière et libérale

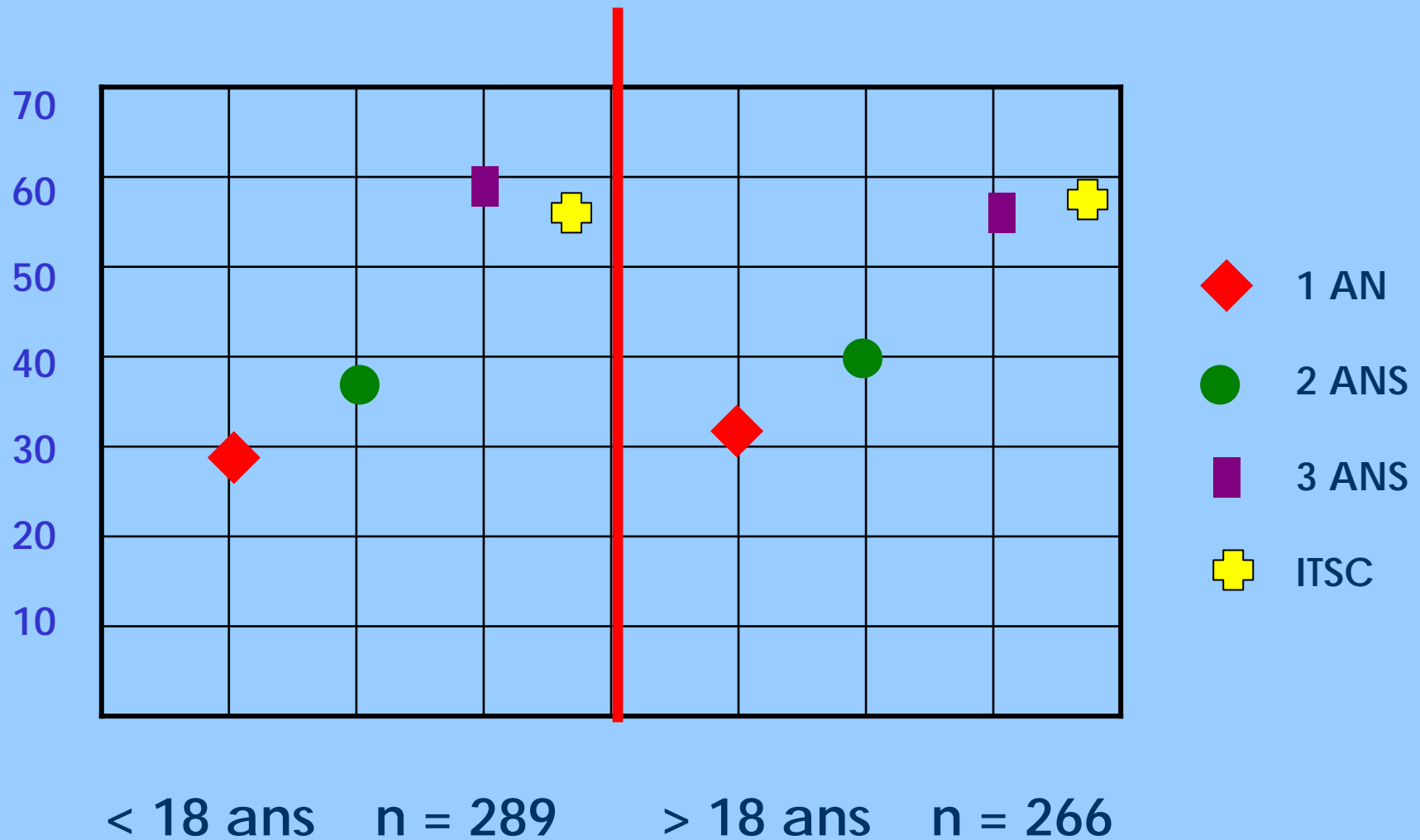
*Pradalier Rev Franç Allergo Immuno Clin. 2003 43 : 408-412*

- 890 ITSL effectuées par 11 allergologues
- acariens (45%), pollens (52%), chat (3%)
- 61% d'enfants, rhinite et/ou asthme, 300 IR

## Efficacité globale (questionnaire + score médic.)

- 36% à 3 mois
- 50% à 6 mois
- 71% à 1 an
- 78% à 2 ans si première intention (90%)
- 0% si après échec ITSC (10%)

# % DE DIMINUTION DU SCORE MEDICAMENTEUX





## Le double aveugle contre placebo : rite ou réalité ?

- 191 études (1998-2001) ds NEJM, JAMA, Annals et BMJ
- Seulement 4 évaluations, et encore imparfaites de la qualité du double insu !

*BMJ 2004 328 : 432*

Etudes double aveugle, contrôlées,  
versus placebo : comparer des  
pommes et des oranges?



?

||

