

# **IMMUNOTHERAPIE: PRESENT ET FUTUR**

**Pr G. Pauli**

***Hôpitaux Universitaires de  
Strasbourg***



# **Historique de l'immunothérapie**

➤ Introduite dans la 2<sup>ème</sup> décade du 20<sup>e</sup> siècle, St Mary's Hospital, Londres

➤ Noon L., Prophylactic inoculation against hay fever, Lancet 1911.



➤ Freeman, J. Vaccination against hay fever : report of results during the first three years. Lancet, 1914.

# 1ères études avec groupe contrôle

## POLLEN

			Active	Placebo	
Mixed grasses	Frankland AW, Augustin R	Lancet 1954	31	26	C + A
Ragweed	Lowell FC, Franklin	NEJM 1965	12	12	A
Ragweed	Fontana et al.	J Am Med Assoc 1966	132	126	C
Ragweed antigen E and K	Norman, Lichtenstein	J Allergy 1971	58	30	A

# 1ères études avec groupe contrôle

## ACARIENS

			Active	Placebo	
Dermatophagoïdes pteronyssinus	Maunsell K et al.	Lancet 1971	18	16	A
Dermatophagoïdes pteronyssinus	Smith AP	B Med J 1971	11	9	C + A
Dermatophagoïdes pteronyssinus	De Souza MF, Pepys J	Clin Allergy 1973	45	46	C + A

# **Etapes importantes:**

## **👉 Anticorps bloquants:**

- Cooke RA, Loveless M et al., J Exp Med 1937
- Sherman, Stull, Cooke, J Allergy 1940



- Utilisation de venin pour désensibiliser les allergiques aux hyménoptères, 1978

# **Immunothérapie**

## **Bénéfices :**

- Réduit les symptômes
- Réduit l'utilisation des médicaments.
- Réduit le coût du traitement.
- Donne des rémissions cliniques.
- Augmente la qualité de vie.
- Peut prévenir des sensibilisations à de nouveaux allergènes et la progression vers l'asthme chez l'enfant.

# **2007 -2008 Renouveau de l'intérêt pour l'immunothérapie**

- **Etudes randomisées comprenant des effectifs importants.**
- **Résultats statistiquement significatifs obtenus avec l'immunothérapie sublinguale.**
- **Résultats d'études randomisées contrôlées positives**
  - pour les tablettes sublinguales (pollens de graminées),
  - pour les allergènes recombinants (pollens de graminées et de bouleau)

## **Critères WHO position paper 1998 (1)**

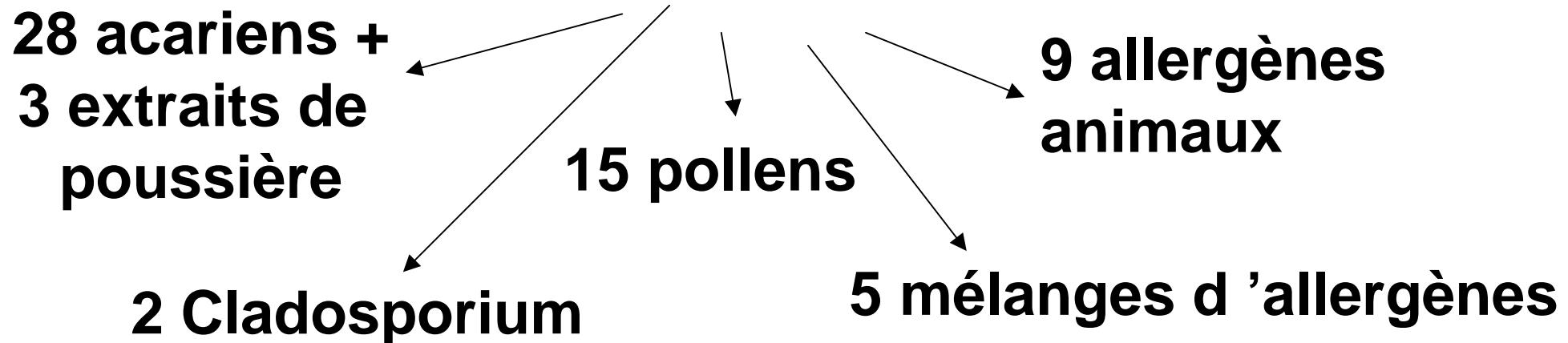
- 👉 **Double-aveugle versus placebo,  
randomisé.**
- 👉 **Etudes publiées en totalité en langue  
anglaise dans un journal indexé.**
- 👉 **Patients sélectionnés selon des critères  
cliniques bien définis avec diagnostic  
allergologique précis.**

## **Critères WHO position paper 1998 (2)**

- ➡ Extraits dont l'activité allergénique a été évaluée (standardisation et quantification en allergènes majeurs rarement effectués avant 1990).
- ➡ Dose de maintenance suffisante (5 - 20 µg pour l'allergène majeur par injection).
- ➡ Durée suffisante du traitement de désensibilisation (1 an au minimum).
- ➡ Toutes les données doivent être disponibles pour l'évaluation clinique de l'efficacité.

# SCIT Meta-analyse de 62 études

62 études randomisées concernant l'asthme



(Abramson et coll, Allergy 1999; Abramson et coll, Cochrane Library, Issue 3 1998, Cochrane Database Syst Rev 2000)

# **SCITS :** **Hyperréactivité non spécifique**

- 👉 **12 études Mch :**  
**SMD = - 0,30 (-0,54 -0,05)**
- 👉 **5 études non quantitatives :**  
**OR = 0,22 (0,10 - 0,48)**

**Fonction respiratoire (FEV 1, PF) NS**

# **SCITS**

**75 essais**

**3506 patients, 3188 astmatiques**

**36 acariens**

**20 pollen**

**10 extraits animaux**

**1 Cladosporium**

**1 latex**

**6 ext. mixtes**

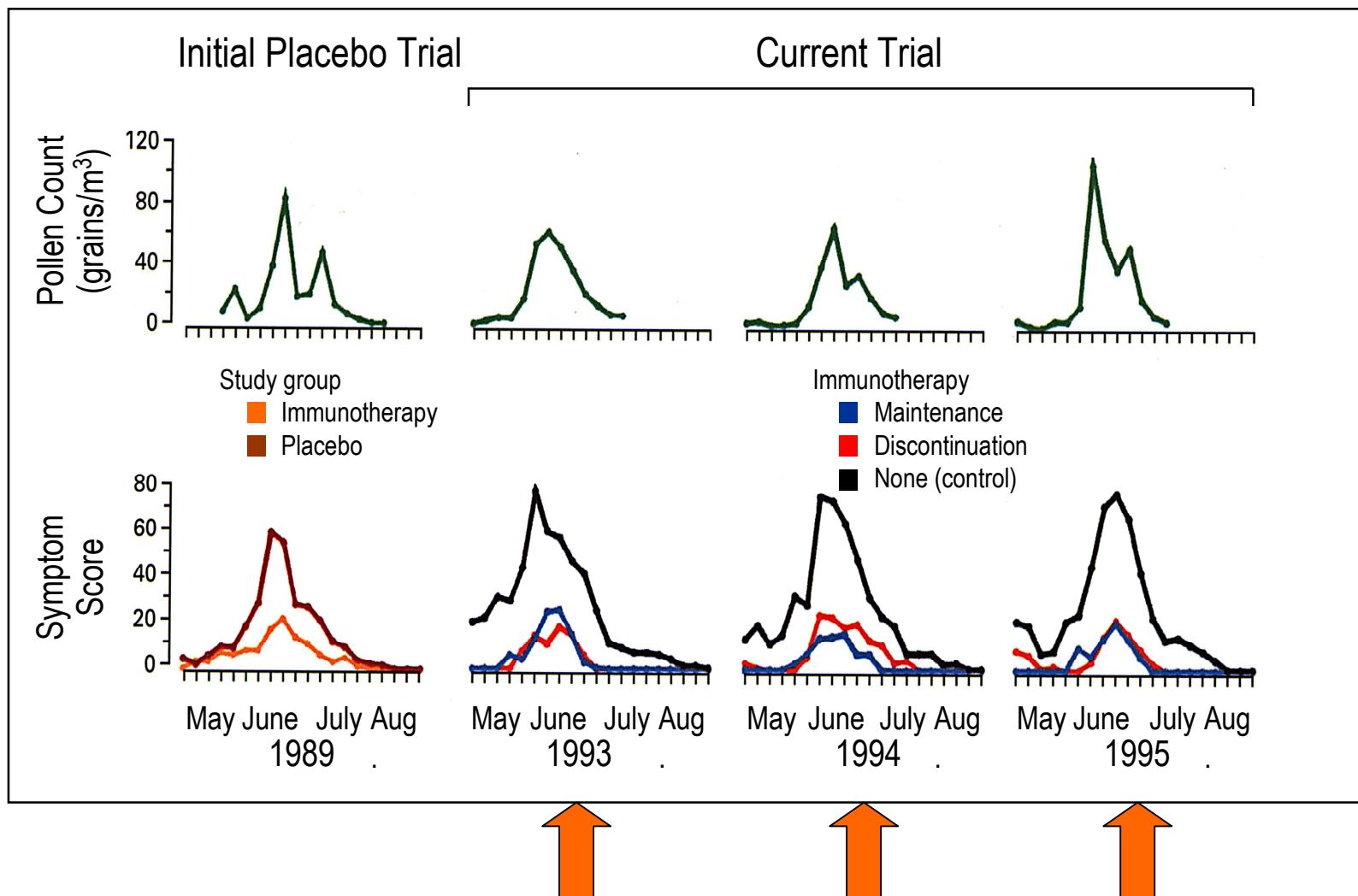
***Abramson M,***

***Cochrane database syst rev 2003 : 4 : CD001186***

# **Les avancées des dernières années concernant la désensibilisation injectable**

- **Effet à long terme : *Durham et coll., NEJM 1999.***
- **Prévention de nouvelles sensibilisations.**
- **Prévention de l'apparition d'asthme : *Möller, JACI 2002.***
- **Etudes de dose :**
  - chat : *Nanda et al., JACI 2004*
  - pollens de graminées : *Frew et al., JACI 2006*

# Après 3 ans de désensibilisation l'effet bénéfique est maintenu pendant les 3 années suivantes de suivi

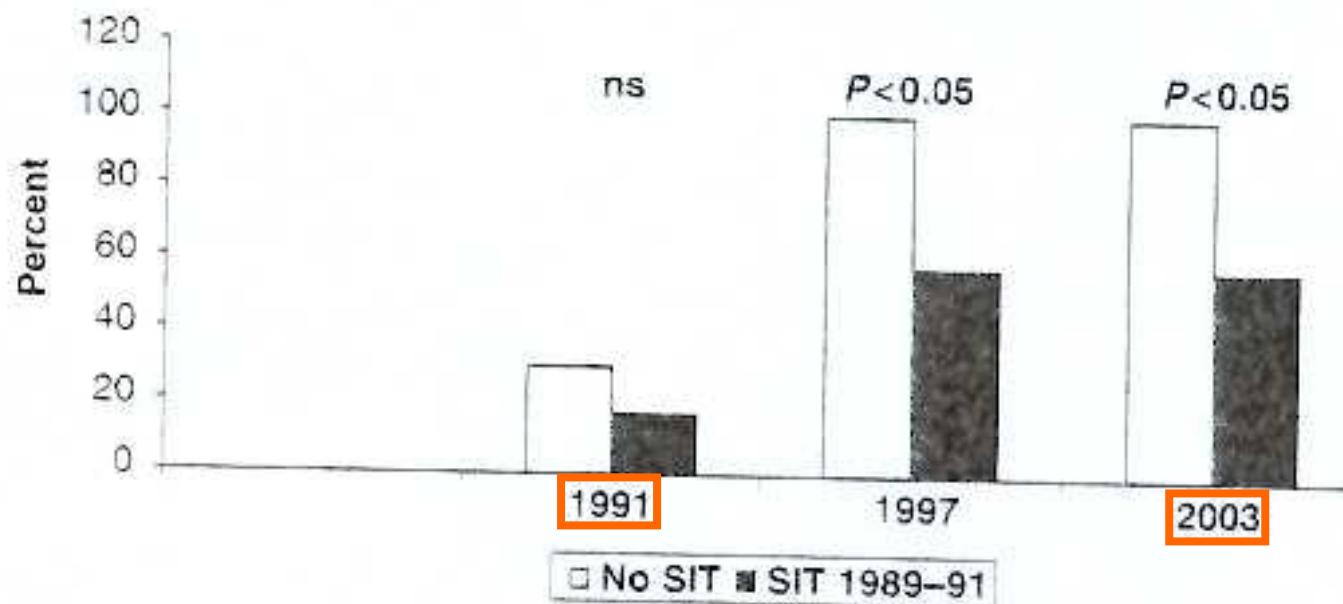


# Prévention de nouvelles sensibilisations

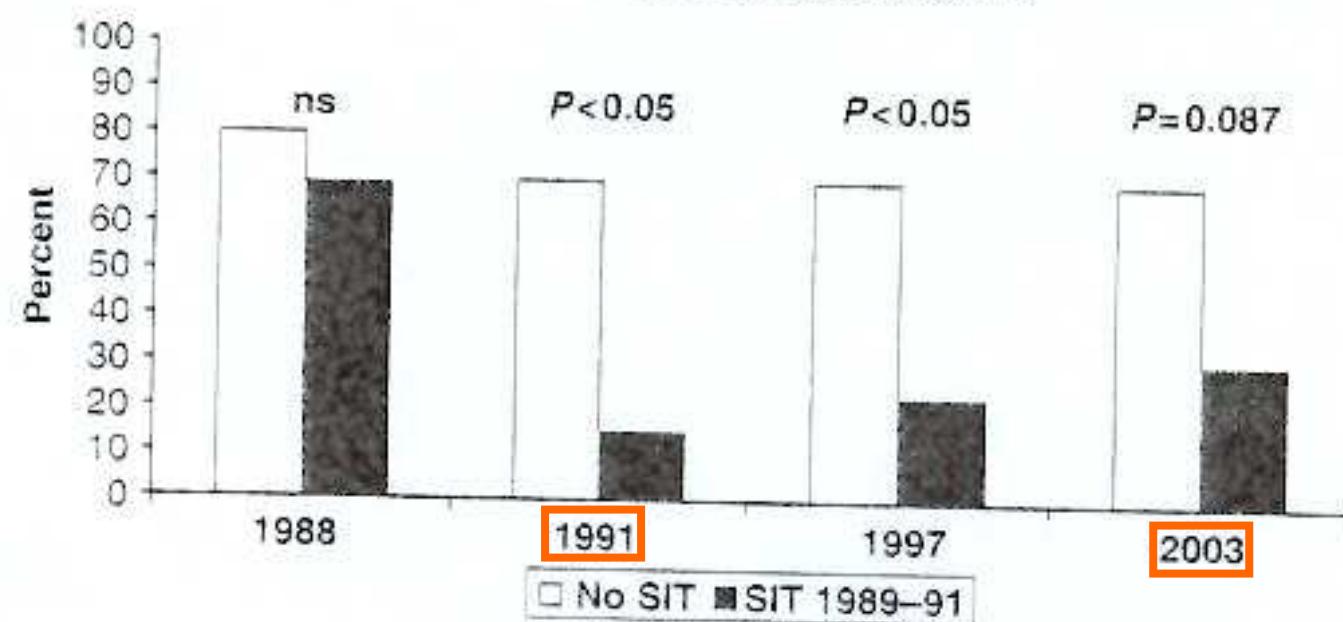
			ACTIVE	CONTROL		
1961	Johnstone	4 years	IT	0	25 %	Children
1997	Desroches et al. Dermatophagoïdes	3 years	IT	10/22	22/22	Children
2001	Pajno et al. Dermatophagoïdes	3 years	IT	33 % (50)	75% (63)	Children
2002	Eng et al. (grass pollen)	3 years	IT	61 %	100 %	Follow-up 6 year Children
2001	Purello-D'Ambrosio Dermato., pollens	4 years	IT	24 % (7182)	68 % (1214)	Retrospective study

**B**

## Development of new sensitizations

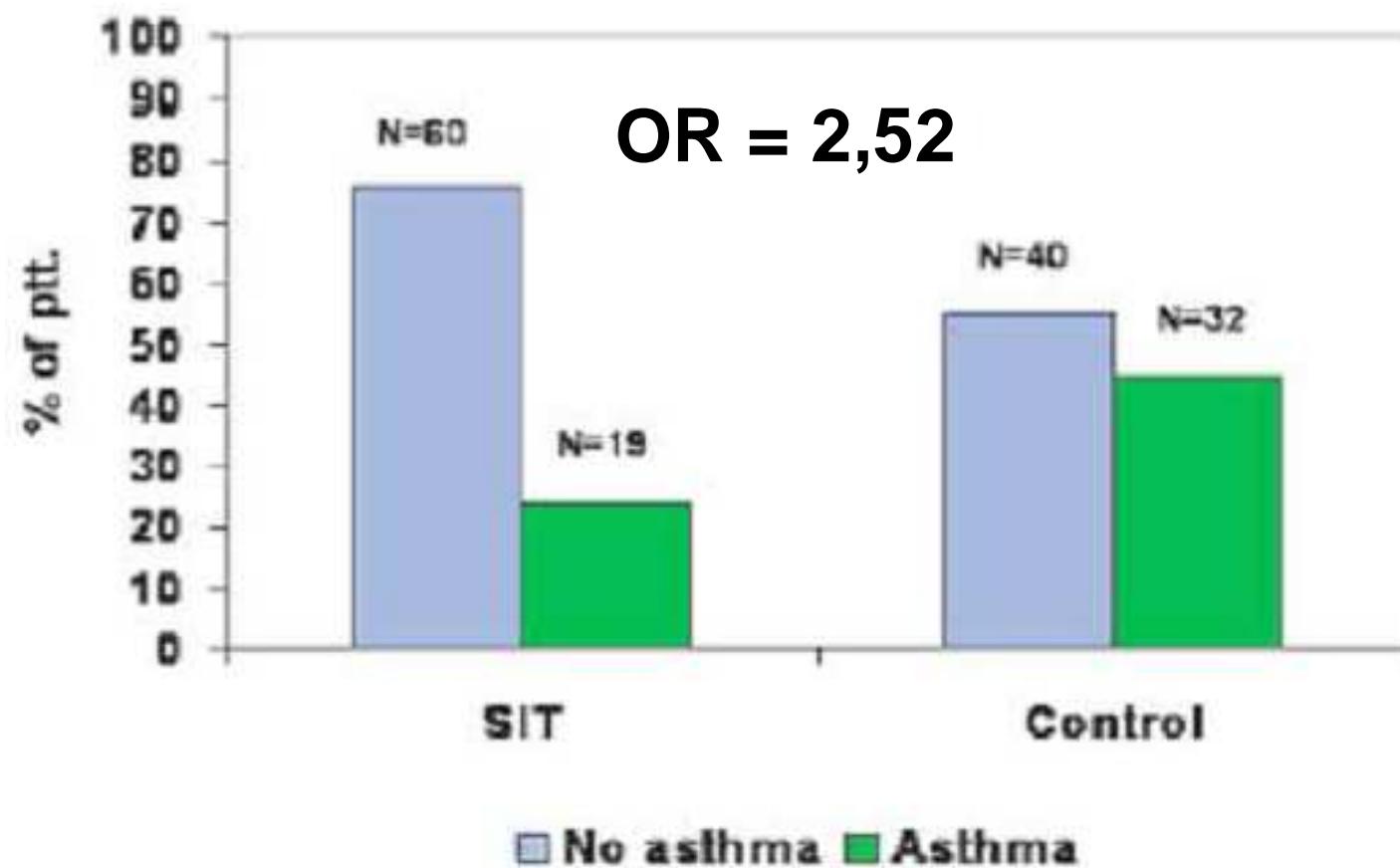
**C**

## Prevalence of seasonal asthma



**Eng et al.,  
Allergy 2006**

## Action préventive sur la survenue d'asthme



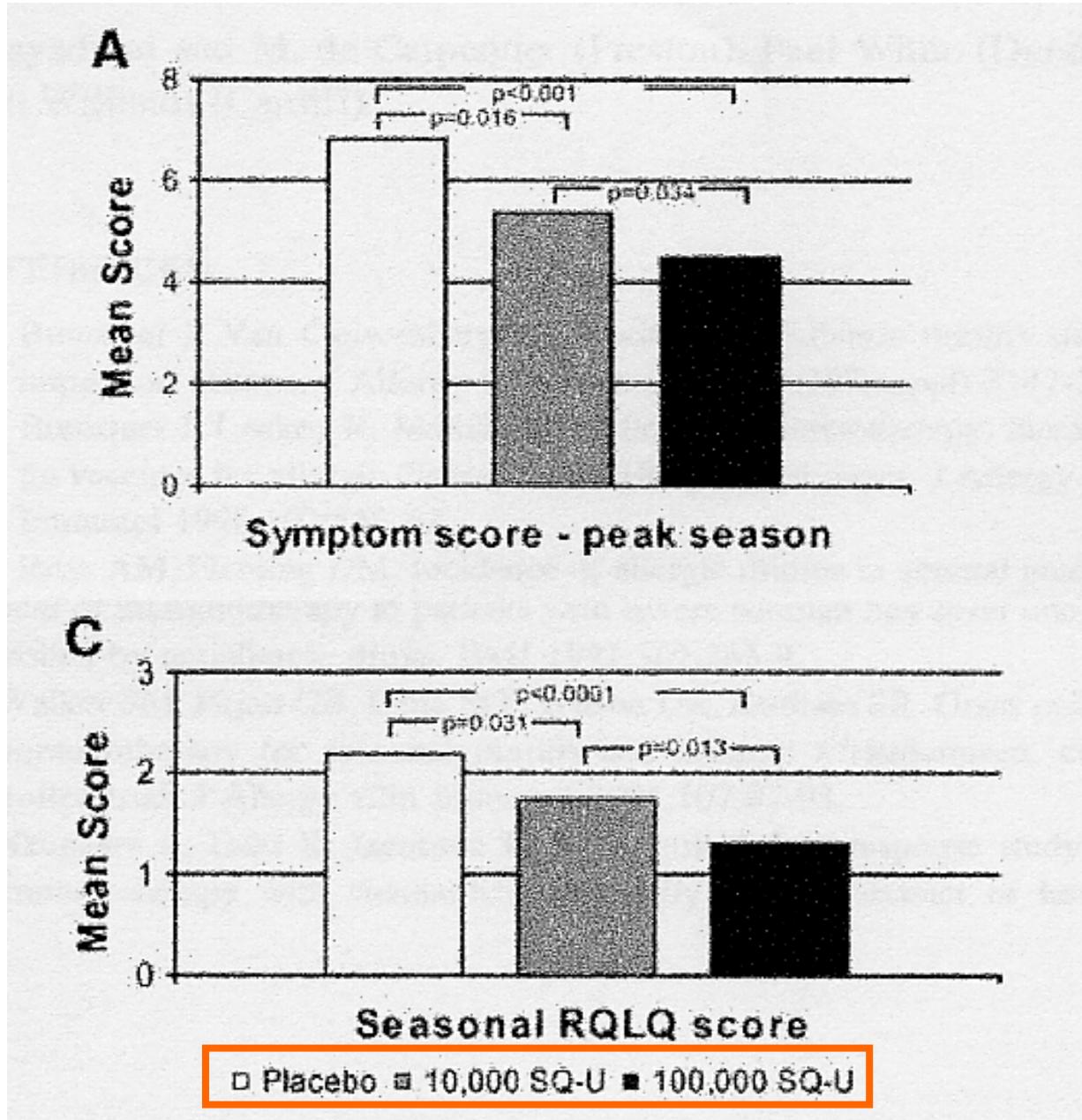
*Möller, JACI 2002*

## Action préventive sur la survenue d'asthme

- ➡ 205 enfants, 6 - 14 years old
- ➡ Désensibilisés au bouleau ou aux graminées.
- ➡ Etude ouverte mais randomisée, poursuivie (3 ans).
- ➡ 20 % d 'asthmes saisonniers.
- ➡ Après 3 ans, moins d 'asthme dans le groupe désensibilisé (OR = 2,52, 1,3-5,1)
- ➡ Effet sur l 'hyperréactivité bronchique non spécifique.

*Möller, JACI 2002*

## Etude de dose (Inj.)



Frew et al.  
JACI 2006 (n = 410)

# **Comparaison de la voie injectable classique à une technique semi-rapide: A I Tabar JACI 2005**

- 👉 **ETUDE DOUBLE-AVEUGLE,239 patients,Dermatophagoides Pter.**
  - Semi-rapide « cluster »(4 inj.-3-2/semaine) Dose max en 6 semaines
  - Technique classique;Dose max en 12 semaines
- 👉 **RESULTATS:**
  - Efficacité sur la rhinite et l'asthme dès 6 semaines.
  - Dans le groupe cluster:Diminution des tests cutanés dès 6 sem.
  - Dans le groupe cluster: Augmentation des IgE et IgG à 6 sem.mais aucune difference à 1 an.
- 👉 **-Réduction de 46% du délai pour atteindre la dose maximale**
- 👉 **-effets secondaires systémiques:0,22% des injections,fréquence identique dans les 2 groupes.**

# **Voie sous-cutanée vs voie sublinguale**

## **👉 Différence historique :**

- SCIT : début des années 1900
- SLIT : début des années 90

## **👉 Comparaison difficile :**

- Mode de progression différent

## **👉 Tolérance :**

- SCIT : accident anaphylactique possible ;
- SLIT : surtout des effets locaux (mais accidents généralisés rapportés récemment).

# **Adultes**

## **ACARIENS**

Passalacqua	20	Rh +	Lancet 1998
Mungan	36	Rh + A -	Ann Allergy Asthma Immunol 1999
Bousquet	85	A +	Allergy 1999
Quez	72	Rh -	Allergy 2000
Mortemousque	45	C-	Clin Exp Allergy 2003

# **Enfants**

## **ACARIEENS**

<b>Tari</b>	<b>58</b>	<b>Rh, A + C</b>	<b>Allergol Immunopath 1990</b>
<b>Hirsch</b>	<b>30</b>	<b>Rh – A +</b>	<b>Pediatr Allergy Immunol 1997</b>
<b>Pajno</b>	<b>21</b>	<b>A + 2<sup>nd</sup> year</b>	<b>Allergy 2000</b>
<b>Bahceciler</b>	<b>15</b>	<b>A+ sympt med PEF</b>	<b>Pediatr pulmonol 2001</b>

# **SLIT mét-analyse**

- ➡ 22 essais (979 patients)
- ➡ 6 acariens
- ➡ 5 graminées
- ➡ 5 pariétaire
- ➡ 2 pollens d'olivier
- ➡ 1 ragweed, 1 chat, 1 «arbres mix. » et 1 cyprès

*Wilson DR,  
Cochrane database Syst Rev 2003 CD002893*

# **SLIT mét-analyse**

## **SMD symptômes**

<b>Global :</b>	<b>- 0,34</b>	<b>(-0,69 - -0,15)</b>	<b>0,002</b>
<b>Acariens :</b>	<b>- 0,58</b>	<b>(-1,43 - 0,27)</b>	<b>0,18</b>
<b>Graminées :</b>	<b>- 0,37</b>	<b>(-0,74 - 0)</b>	<b>0,05</b>
<b>Pariétaire :</b>	<b>- 0,29</b>	<b>(-0,06 - 0,02)</b>	<b>0,05</b>
<b>Adultes :</b>	<b>- 0,56</b>	<b>(-0,86 - -0,26)</b>	<b>&lt;0,00001</b>
<b>Enfants :</b>	<b>- 0,14</b>	<b>(-0,18 - 0,46)</b>	<b>0,85</b>

*Wilson DR,  
Cochrane database Syst Rev 2003 CD002893*

# **SLIT mét-analyse**

## **SMD médicament**

<b>Global :</b>	- 0,43	(-0,63 - -0,23)	0,00003
<b>Acariens :</b>	- 0,85	(-1,93 - 0,23)	0,1
<b>Graminées:</b>	- 0,41	(-0,81 - - 0,01)	0,04
<b>Pariétaire :</b>	- 0,39	(-0,71 - 0,08)	0,01
<b>Adultes :</b>	- 0,51	(-0,73 - -0,29)	<0,00001
<b>Enfants :</b>	- 0,02	(-0,34 - 0,37)	0,9

*Wilson DR,  
Cochrane database Syst Rev 2003 CD002893*

## Evènements indésirables SLIT

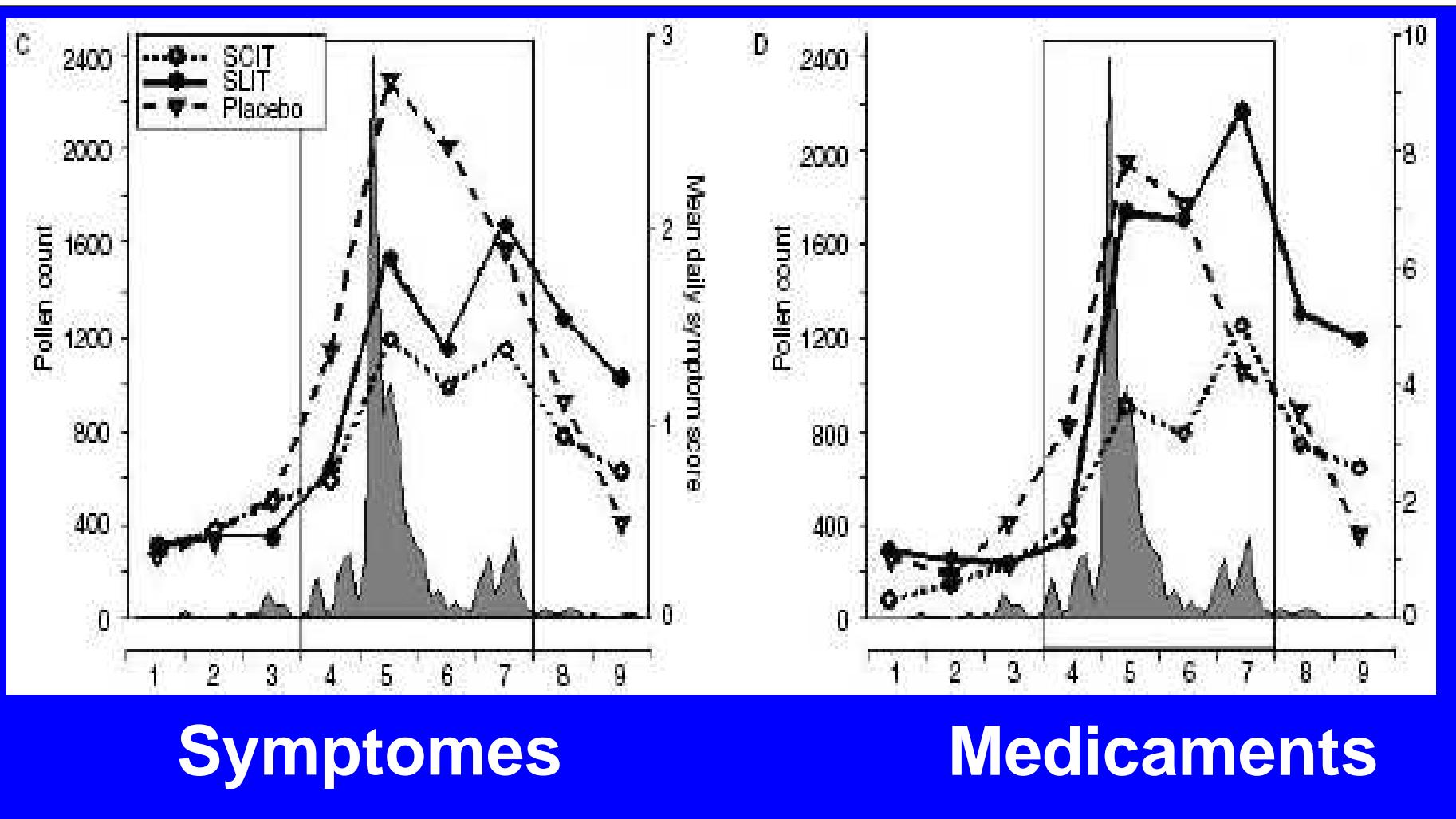
Symptômes	N	Grade	T
Œdème des lèvres	3	Léger	<30 mn
Urticaire	3	léger - modéré	30 - 120mn
Rhinite	7	léger	<60 mn
Douleur abdominale (± nausées)	3	modéré	45 mn
1 conjonctivite	1	modéré	30-60 mn

# **Comparaison SLIT / SCIT**

- 👉 Bouleau SIT, pendant 2 ans.
- 👉 3 groupes : SC, SL, placebo.
- 👉 Evaluation avant traitement.
- 👉 71 patients, 48 évaluables.
- 👉 Etude contrôlée, double-aveugle, placebo
- 👉 Staloral vs Phostal
- 👉 Rhinoconjunctivite
- 👉 Anti-H1 à la demande
- 👉 Scores symptomatique et médicamenteux; QOL

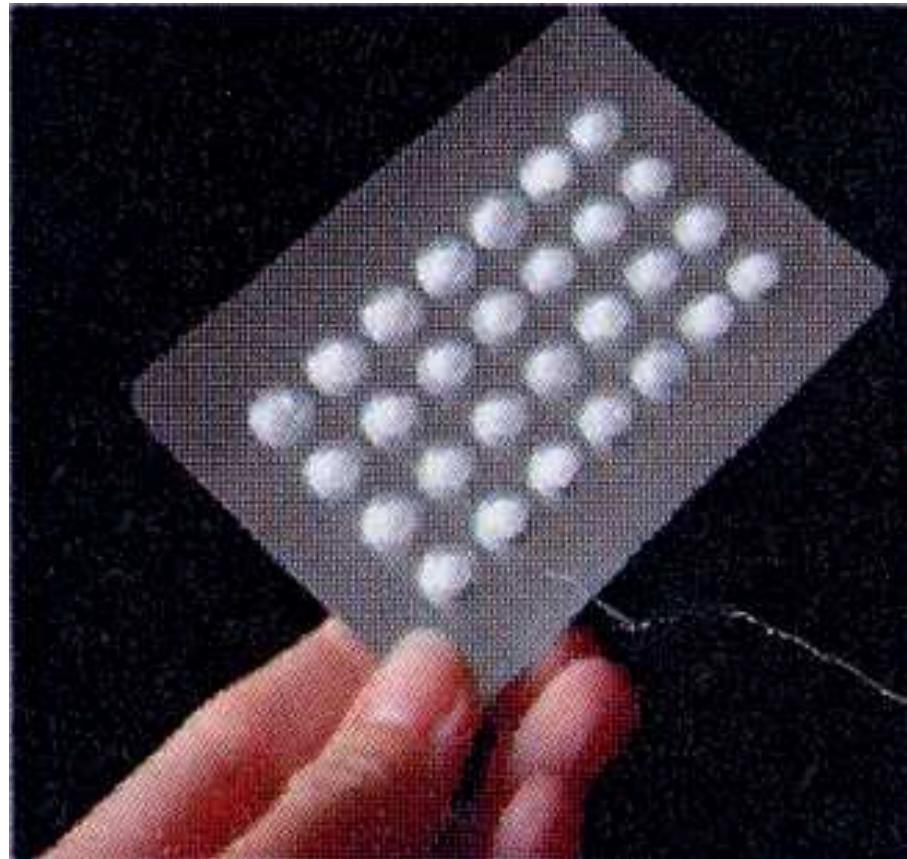
*Khinchi, Allergy 2004 ; 59 : 45-53*

## Seconde saison :



*Khinchi, Allergy 2004: 59: 45-53*

**Nouvelles études  
Pollens de graminées  
(formes comprimés)ALK et  
STALLERGENES**



**1. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets **in asthmatics with rhinoconjunctivitis.****

R. Dahl et al., Allergy 2006 ; 61 : 185-197  
(n = 114)

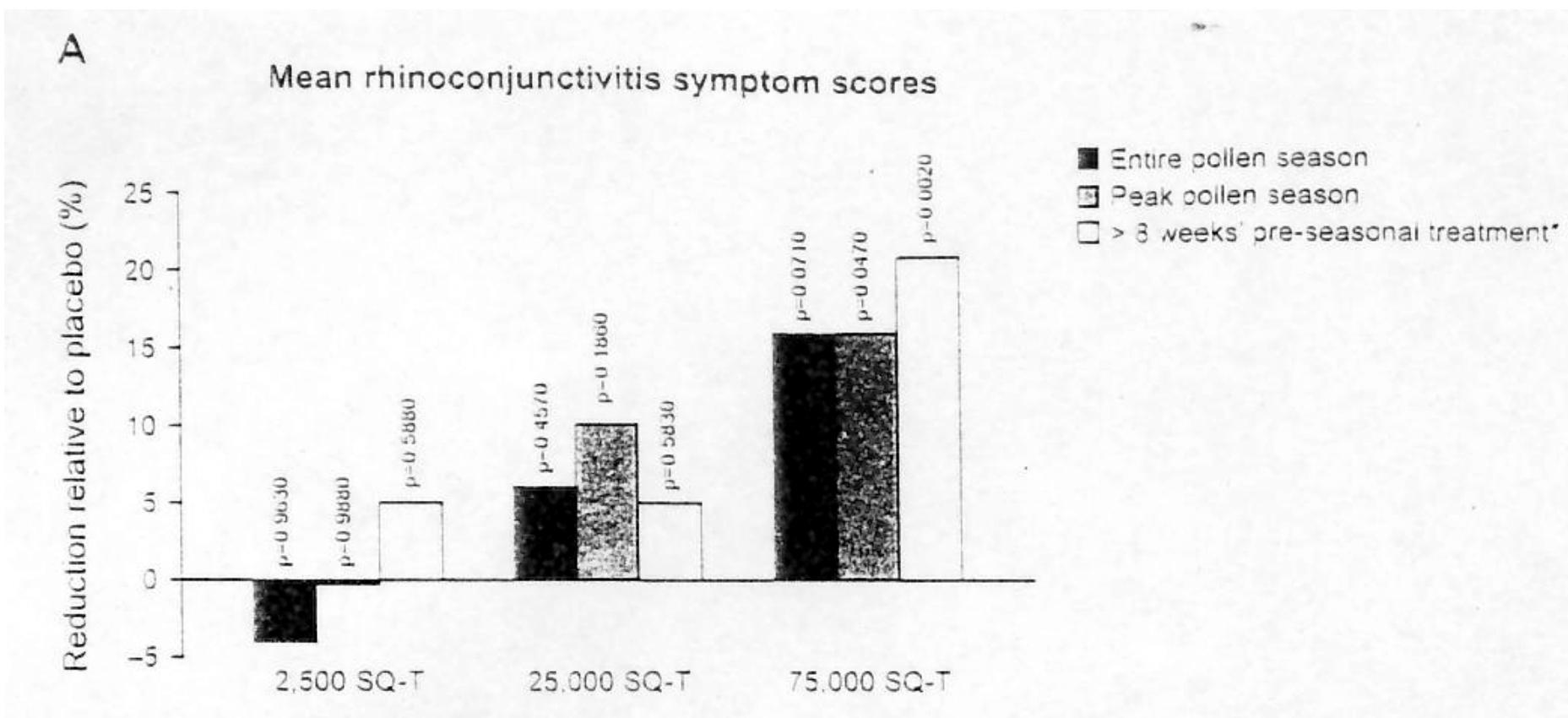
**2. Sublingual immunotherapy with one daily grass allergen tablets : a randomized controlled trial **in seasonal allergic rhinoconjunctivitis.****

Durham et al., JACI 2006 ; 117 : 802-809  
(n = 855)

**3. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy (SLIT) tablets, **in grass pollen rhinoconjunctivitis****

A. Didier et al., JACI 2007; 120 :1338-45

Treatment group	Placebo (N = 32)	75 000 SQ-T (N = 61)	Reduction (%)*	P-value
Daily average rhinoconjunctivitis symptom scores				
Mean (SD)	3.3 (2.2)	2.1 (1.7)	-37	0.004
Median	2.9	1.8		
Minimum–maximum	0.1–7.3	0.02–8.1		
Daily average rhinoconjunctivitis medication scores				
Mean (SD)	4.2 (4.1)	2.4 (3.9)	-41	0.036
Median	3.6	1.2		
Minimum–maximum	0–14.1	0–19.9		
Percentage well days				
Mean (SD)	38.2 (32.9)	58.9 (27.6)	54	0.002
Median	34.8	61.4		
Minimum–maximum	0–97.3	0–100		



- Moderate reduction of symptoms score (16 %) with 75000 SQ-T,  $p=0.07$
- Moderate reduction of medication score (28 %),  $p = 0.04$
- Quality of life questionnaire : well days increased by 18 %,  $p = 0.04$
- Only local side effects

628 Patients répartis en 4 groupes

PLACEBO, 100 IR, 300 IR, 500 IR

EFFICACITE PROUVEE QUE POUR 300 IR ET 500 IR

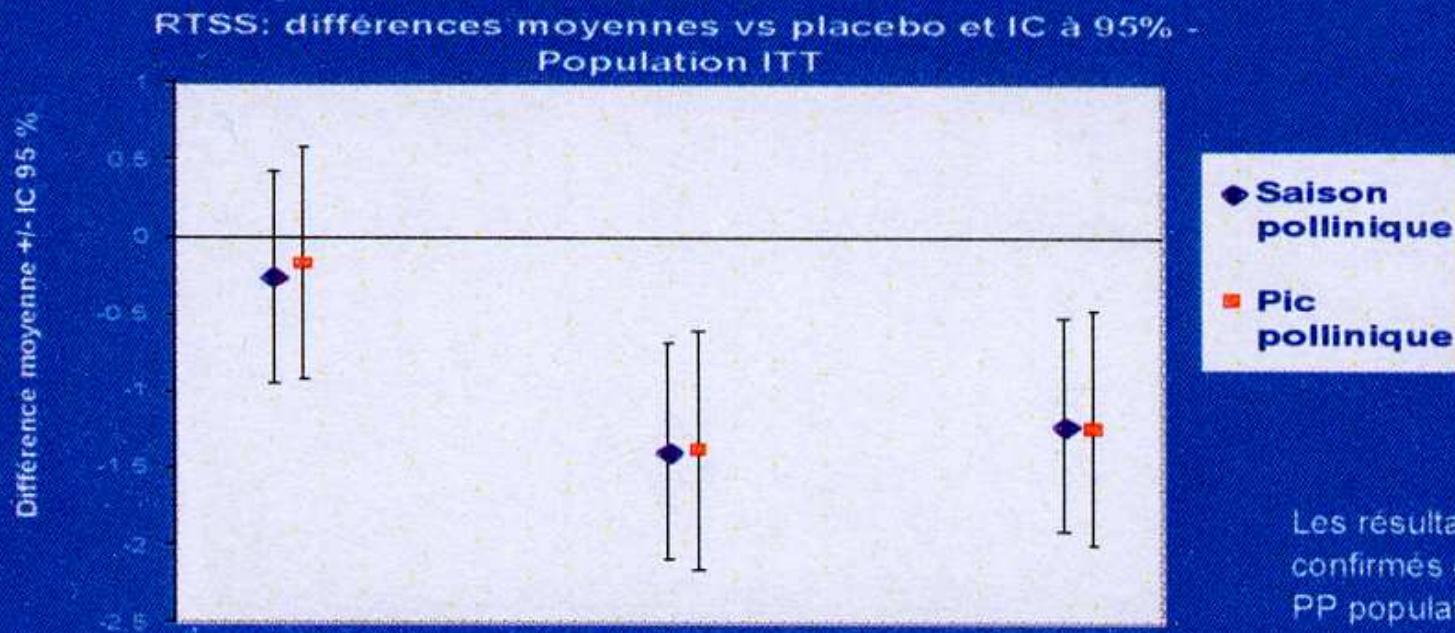
Effets secondaires plus importants avec 500 IR et même efficacité

**Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily  
sublingal immunotherapy with a 5-grass pollen  
tablet.A.Didier,HJ.Malling et col JACI 2007**

# Efficacy on symptoms of rhinoconjunctivitis

## 1st criteria with 300 IR and 500 IR

### (A. Didier et coll. JACI 2007)



	100 IR	300 IR	500 IR
Saison pollinique	NS	p = 0,0001	p = 0,0006
Pic pollinique	NS	p = 0,0005	p = 0,0014

## **2 etudes Grazax récentes:**

➤ Dahl R,Kapp A et col. JACI 2005

➤ Dahl R,Kapp A et col. JACI 2008

➤ La plus récente reprend 65% de la 1<sup>re</sup>,22 mois,351 patients.

➤ Score clinique total amélioré de 36%

➤ Score médicamenteux: de 46%

➤ IgG4 augmentent:23 fois

➤ Pas de différence significative la 2<sup>ème</sup> année

➤ Moins de réactions locales la 2<sup>ème</sup> année

**N ENG J MED 2008; 358:2259-64**

## **Recommandations pour la désensibilisation sublinguale: AJ Frew**

- Débuter :3 à 4 mois avant la saison pollinique
- 1<sup>ère</sup> dose au cabinet médical puis au domicile
- Prévenir le patient des effets secondaires :  
irritation locale dans 47 à 52% des cas ; persistant chez 1 patient sur 12  
encore après 3 mois de trait.
- Durée optimale du traitement non connue(3 ans?)
- Etudes chez l'enfant manquent (difficultés du double-aveugle);une etude  
négative(Roeder et al,JACI 2007)
- Ne pas entre prendre avec des produits contenant plusieurs allergènes

# **Nouveautés qui ont des preuves à apporter:**

**1- Injection de l'allergène dans le ganglion inguinal**

**2- Conjugaison avec séquence immunostimulatrice**

**-Etudes chez l'homme : oligonucleotides:CpG (TL R 9)**

- Tulic et col. JACI 2004 ,6 doses: efficacité clinique non démontrée, TPN : diminution des eosino.et des cell.II4
- Creticos,NEJM 2006
- Etude Tolamba,phase 3:pas d'effets.arrêt de l'étude par Dinavax

## **Nouveautés qui ont des preuves à apporter:**

**3. Stimulation des récepteurs Toll-like TL R4**

**Monophosphoryl lipid A (MPL)**

**MPL+ tyrosine**

**514 patients**

**Pollinex Quattro**

**Reactions locales mais amélioration augmentant d'année en année**

**Aumentation des IgG**

# **Futur : utilisation des allergènes recombinants**

- ➡ Point de départ : clonage des protéines allergéniques des principales sources d'allergènes. (1988, Thomas, Der p 1).
- ➡ Démonstration de réponses individuelles spécifiques aux molécules allergéniques → concept de la component-resolved immunotherapy (Valenta, Clin Exp Allergy 1999).
- ➡ Développement de molécules de « seconde génération » → les hypoallergènes.

- ➡ **Mutations dirigées**
- ➡ **Fragments d 'allergène;** A.Purohit et col Clin.Allergy 2008
- ➡ **Oligomères d 'allergène:**
- ➡ **Délétion**
- ➡ **Molécules chimériques: Bet v 1 et Phl p 1 et 5**  
Wild et col JACI 2007
- ➡ **Molécules « folded »:Bet v 1** Klimeck et col Clin. Allergy 2008
- ➡ **Molécules conjuguées**
- ➡ **DNA shuffling**

→ **DERIVES HYPOALLERGENIQUES**

# Les études cliniques (1)

- 👉 rec Bet v 1 frag.(n=38)
    - rec Bet v 1 trimer (n=38)
    - placebo (49)
- Niederberger et al., PNAS 2004
- Augmentation IgG1 et IgG4

- 👉 Bet v1 folding variant (25) Klimeck et al., A CI Immunol 2005
  - Birch (26)
- Augmentation IgG1 et IgG4

Dans ces deux essais, la diminution des scores cliniques et médicamenteux n 'était pas statistiquement significative, des effets secondaires sont survenus.

## **Les études cliniques (2)**

➤ Phl p1, Phl p2, Phl p5a, Phl p5b, Phl p6 (29)

Placebo (28)

Jutel, JACI 2005

**Augmentation IgG1 et IgG4**

**Diminution du score symptômes ( $p = 0.15$ )**

**Diminution du score combiné ( $p = 0.051$ )**

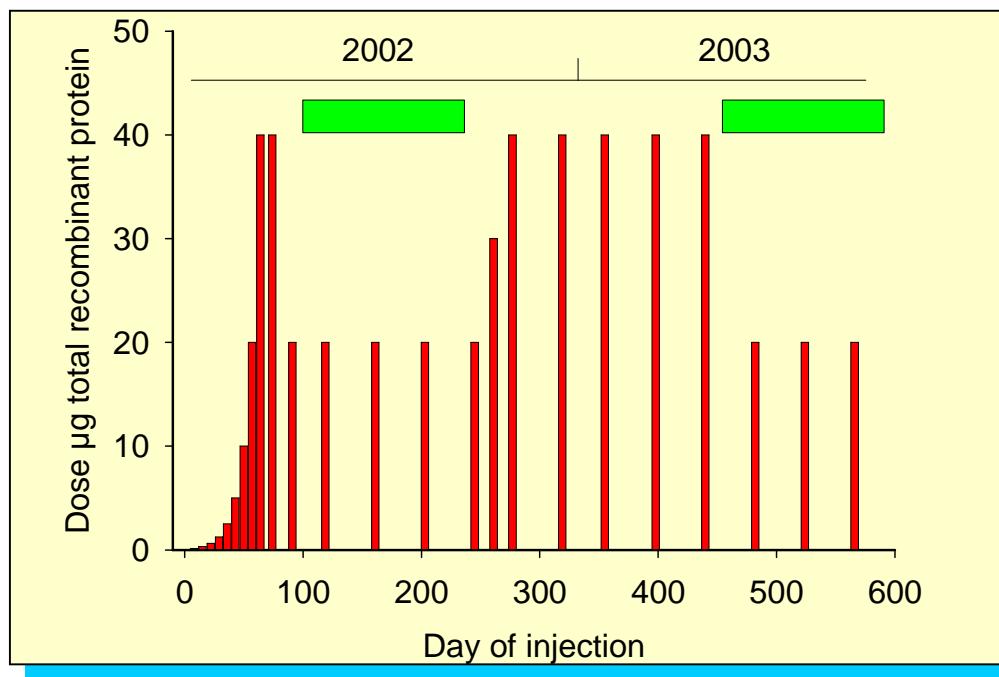
■ Amb a 1 conj.CpG (14)

Placebo (11)

Creticos, N Engl J Med 2006

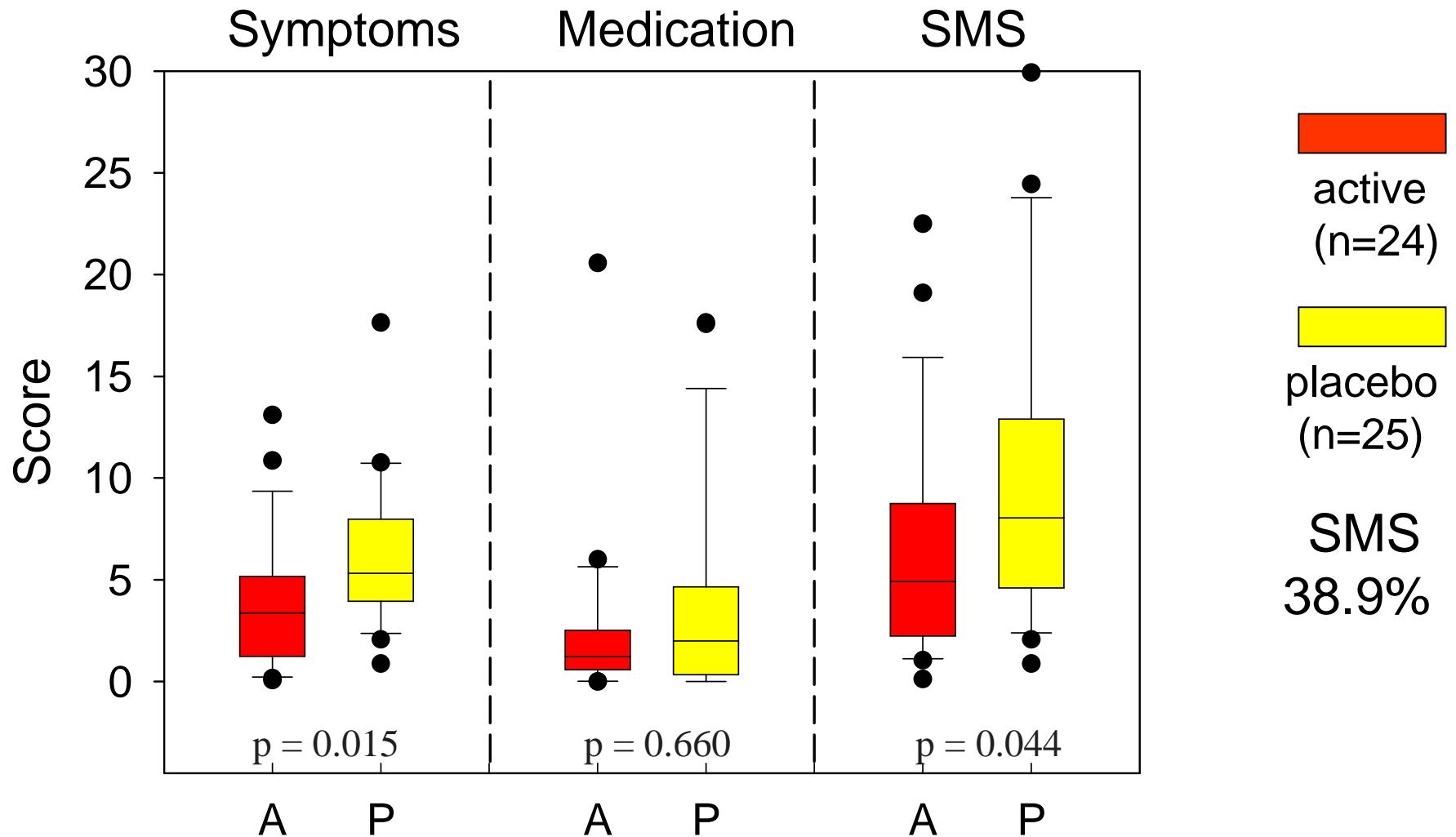
**Diminution du score nasal ( $p = 0.02$ )**

- Immunotherapy with recombinant **Phleum** allergens
- **Cocktail of 5 major allergens** in equimolar concentrations
- Double-blind placebo-controlled trial
- January 2002 to August 2003



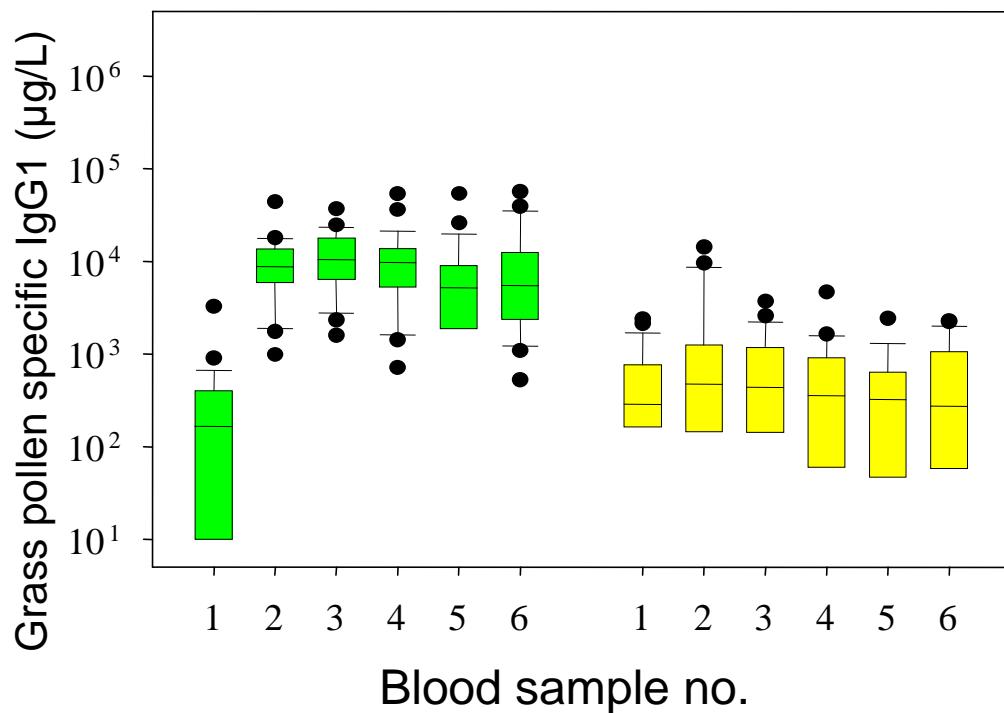
Phl p 1	10 $\mu\text{g}$
Phl p 2	5 $\mu\text{g}$
Phl p 5a	10 $\mu\text{g}$
Phl p 5b	10 $\mu\text{g}$
Phl p 6	5 $\mu\text{g}$

# Scores symptômes et médicamenteux

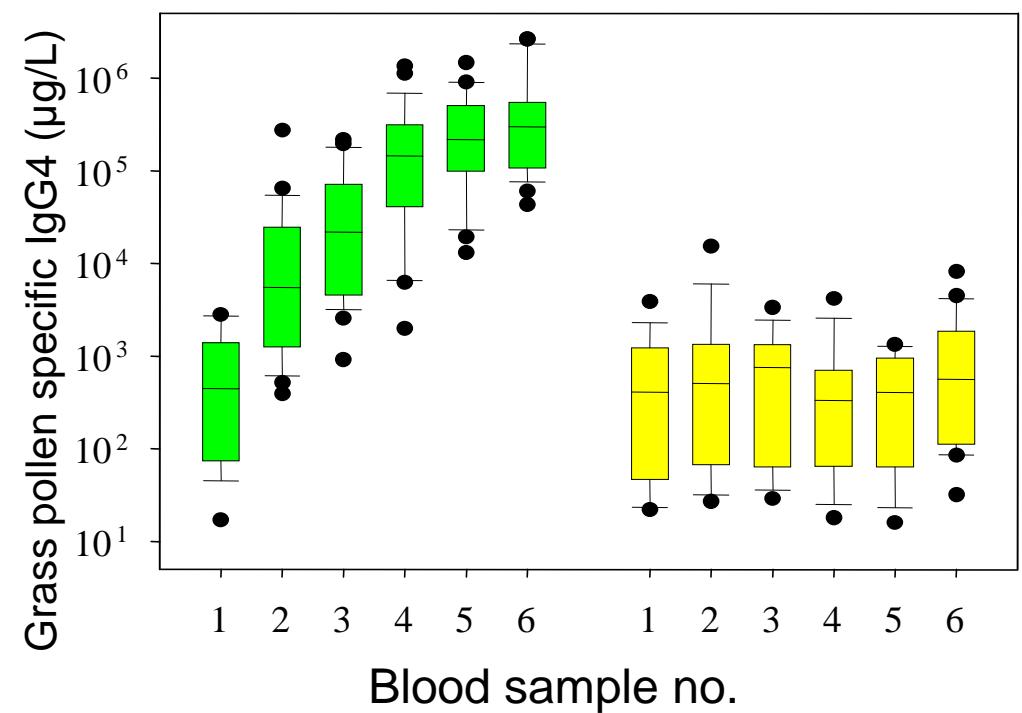


# Réponses IgG (anti-pollens de graminées)

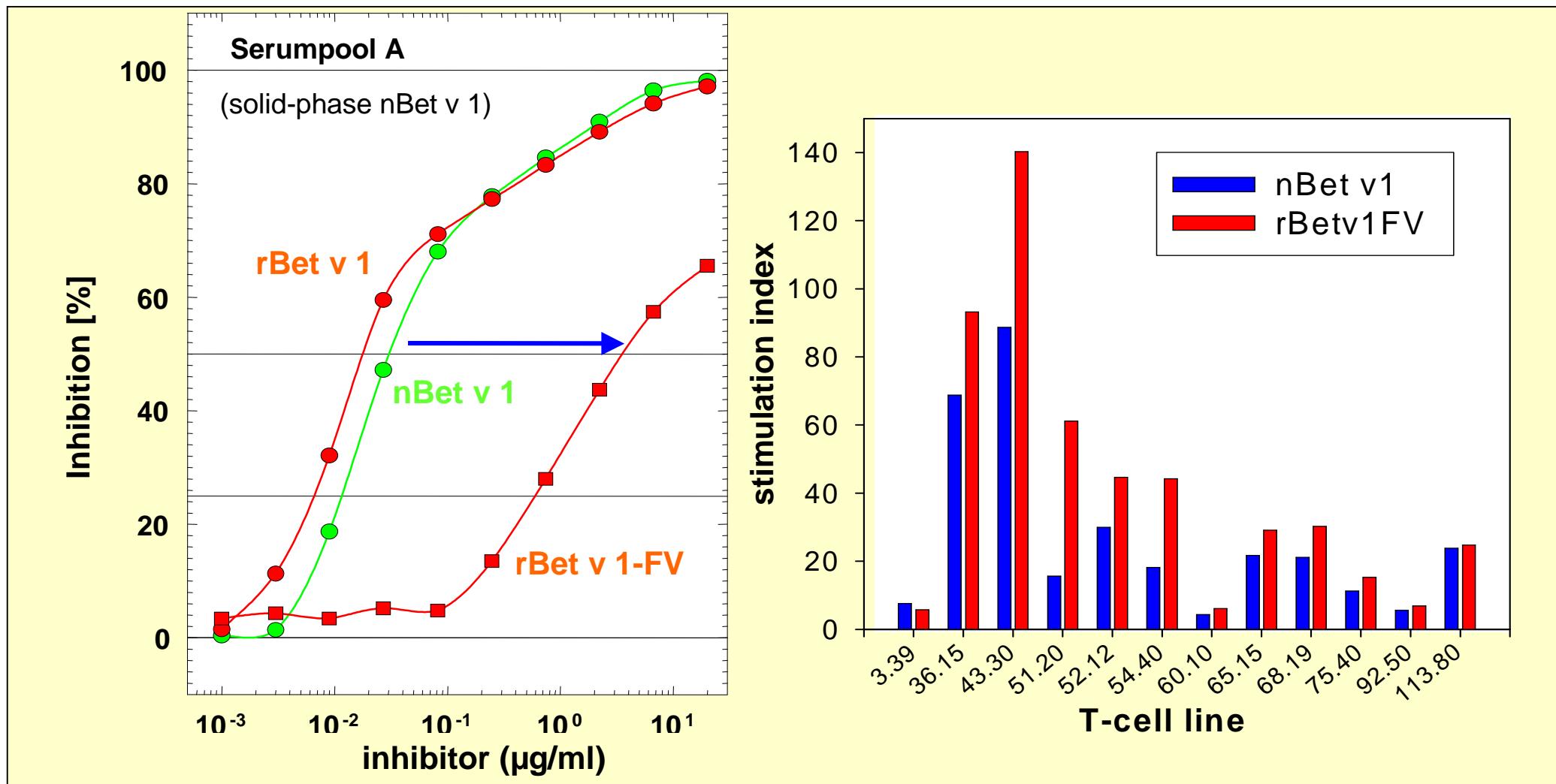
IgG1



IgG4

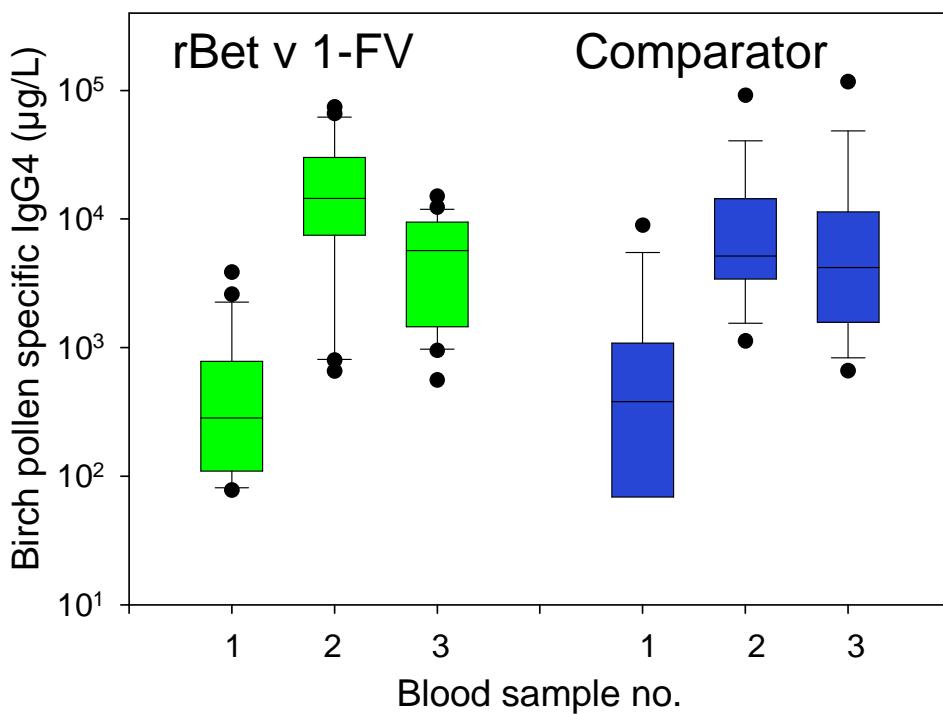


# Bet v 1-FV: a T-cell reactive hypoallergenic variant of the major birch pollen allergen Bet v 1

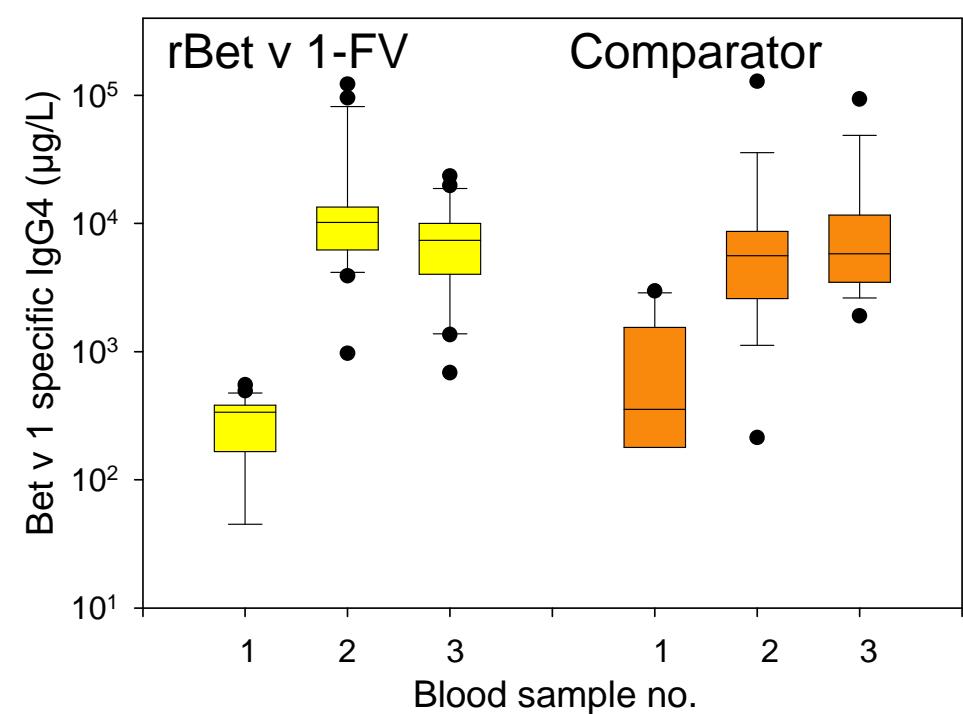


## Phase II rBet v 1-FV versus bouleau (Novo Helisen)

Birch pollen specific IgG4

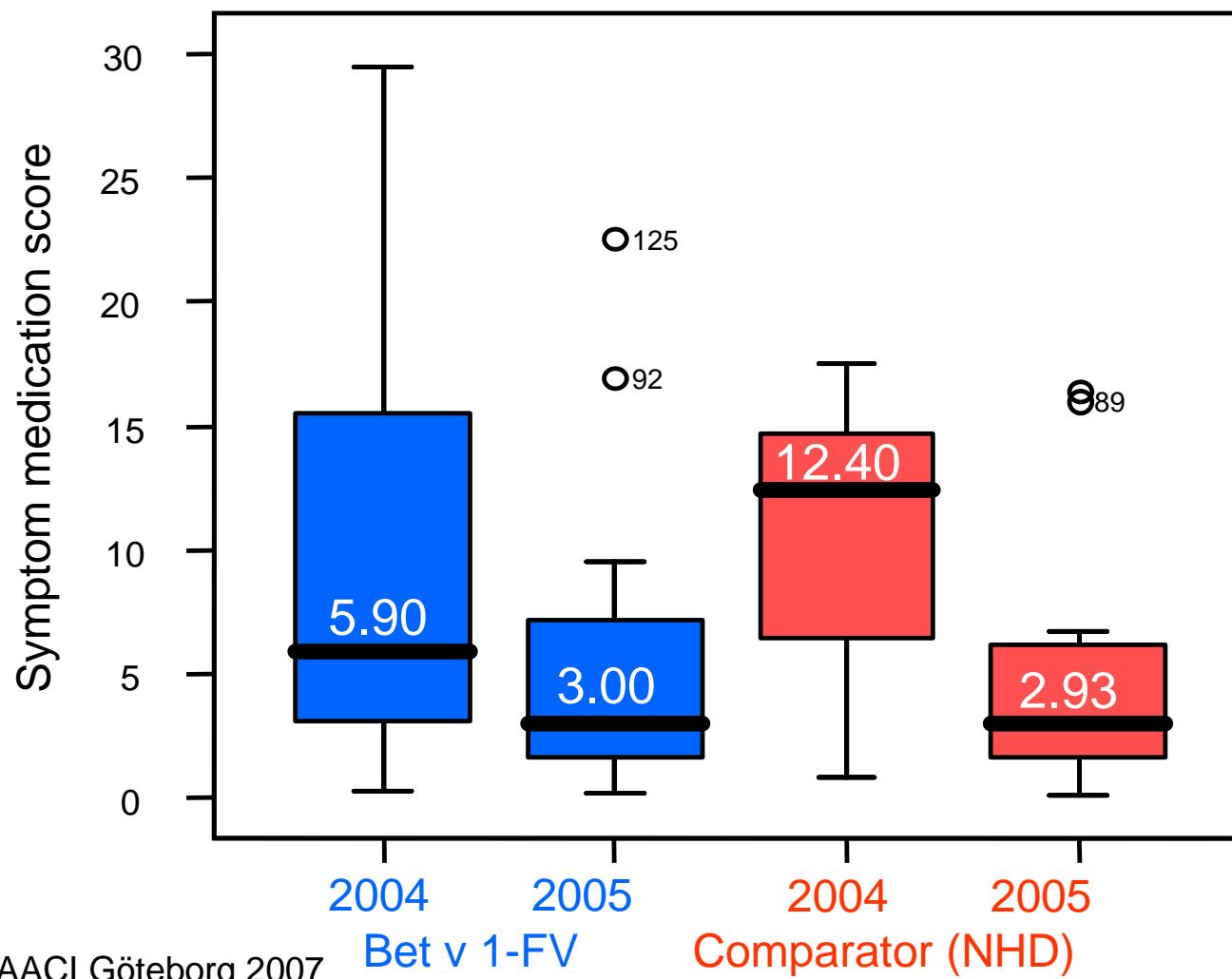


Bet v 1 specific IgG4



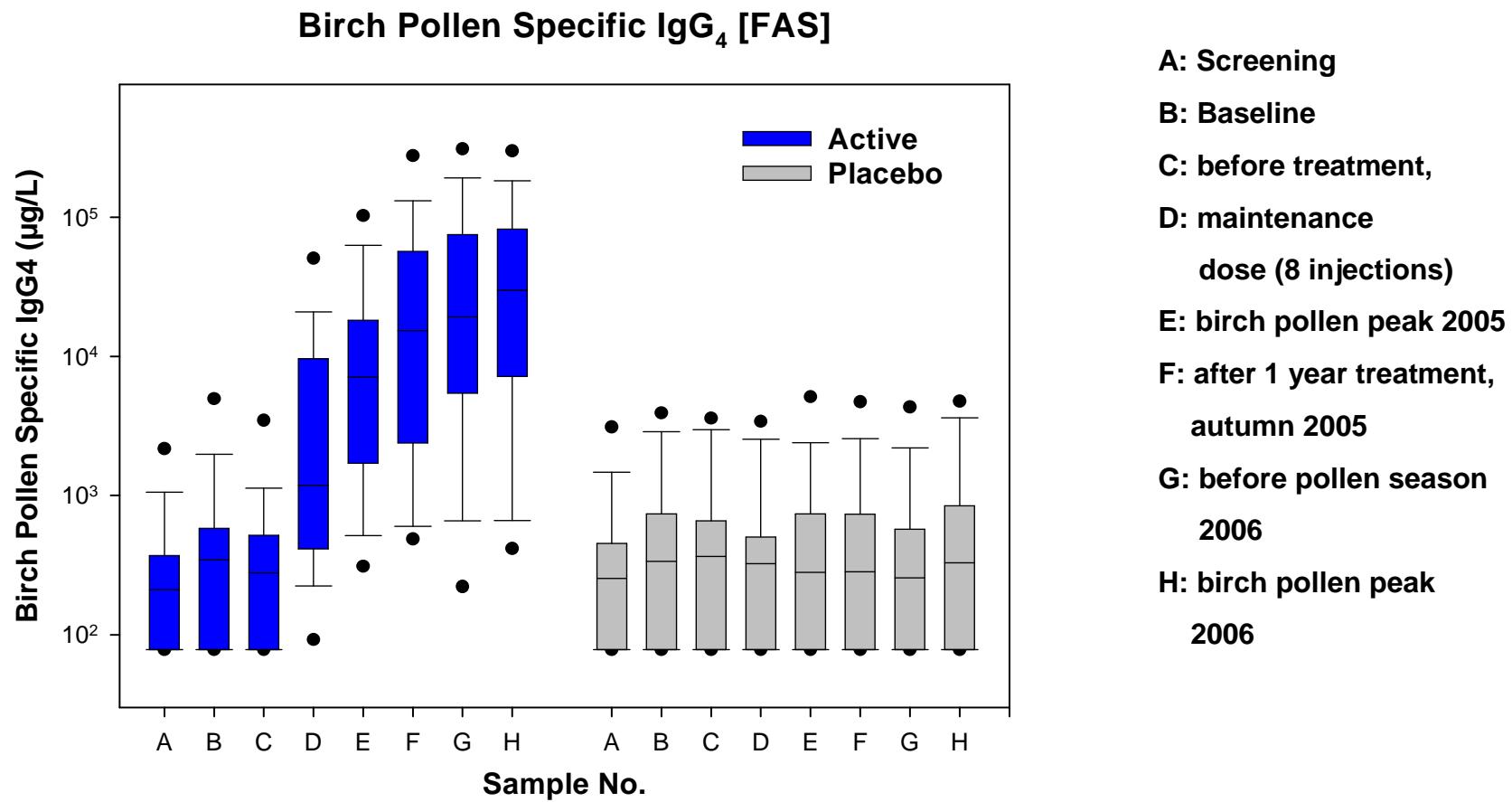
# Phase II rBet v 1-FV versus Novo Helisen Depot

Symptom-Medication-Score: Further improvement in 2. year



# Phase III rBet v1-FV

## Importante augmentation des IgG4



Kettner J et al. EAACI Göteborg 2007

**Etude randomisée, double-aveugle, comparant le recombinant Bet v1, l'extrait naturel Bet v1, l'extrait de bouleau au placebo.**

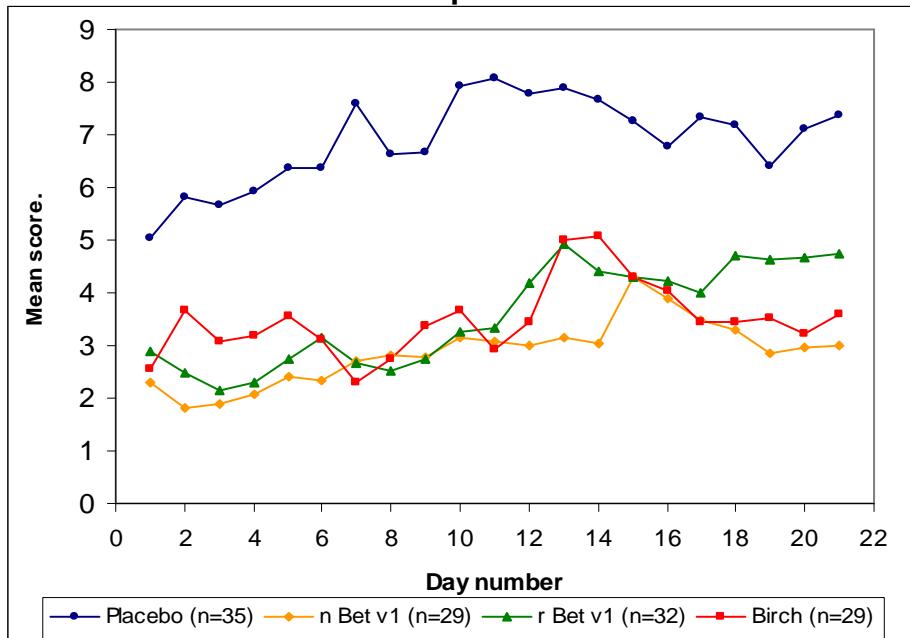
G. Pauli, TH Larsen, S Rak, F Horak, E Pastorello, R. Valenta, A. Purohit, M. Arvidsson, A. Kavina, J. Schroeder, N. Mothes, S. Spitzauer, A. Montagut, S. Galvain, M. Mellac, C. Andre, LK. Poulsen, H.J. Malling JACI 2008 (in press)

**Strasbourg (France), Copenhagen (Danemark),  
Gothenborg (Sweden), Vienna (Austria),  
Milan (Italy)**

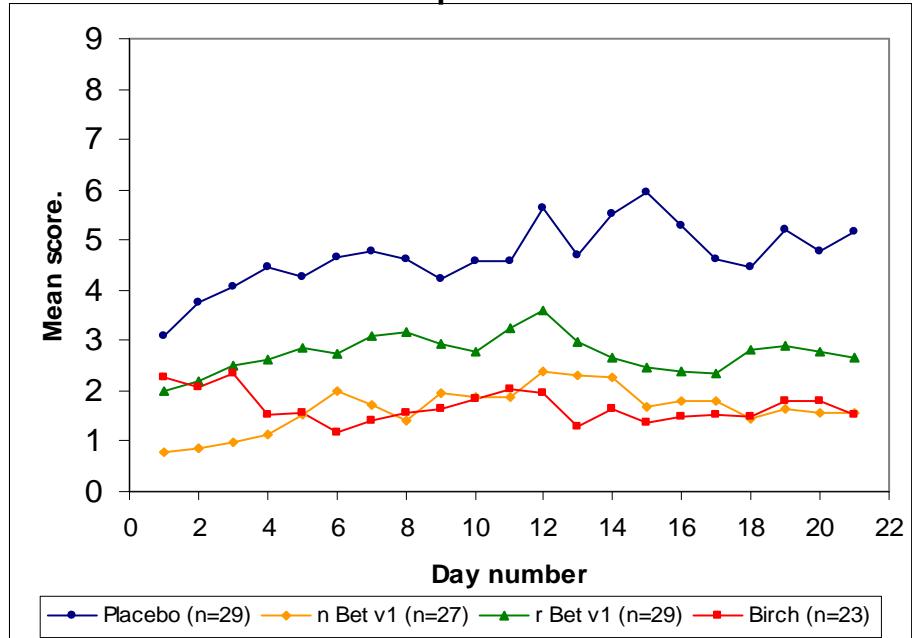
# Critère principal : population ITT

## Score symptôme total de rhinoconjunctivite

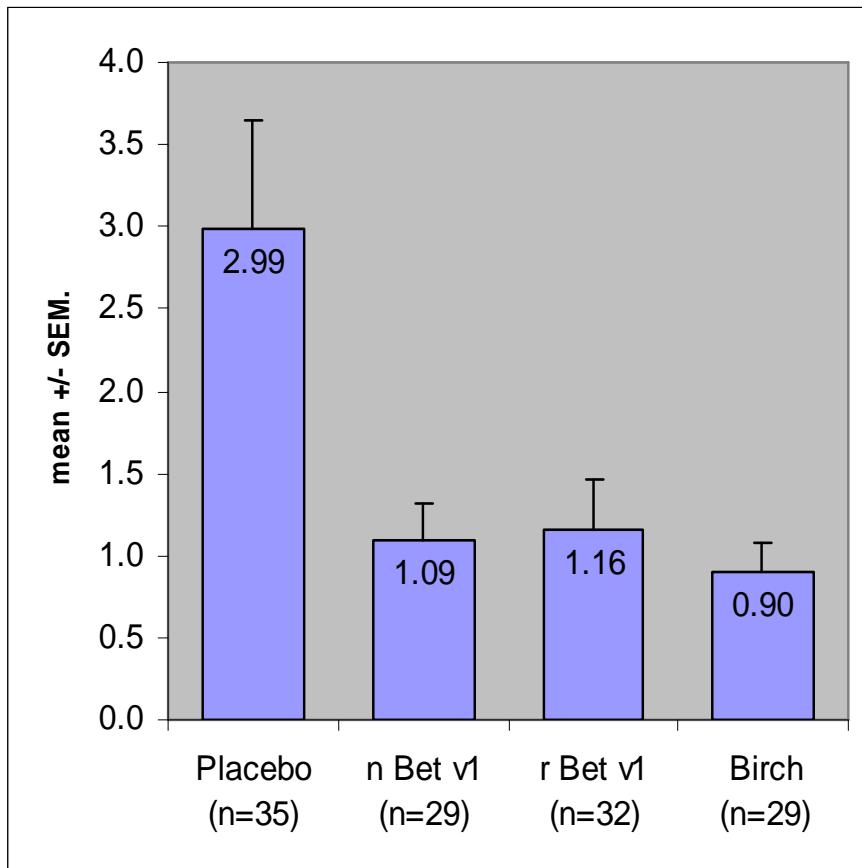
Daily average total score of RC by treatment group  
Pollinic peak 2004



Daily average total score of RC by treatment group  
Pollinic peak 2005



# Score médicamenteux : saison pollinique 2004



## TREATMENT EFFECT

Differences	LSMeans*	95% CI*	p-value*
Pbo - n Bet v1	1.97	[0.43;3.51]	0.0015
Pbo - r Bet v1	1.79	[0.29;3.30]	0.0015
Pbo - Birch	1.92	[0.37;3.46]	0.0037

## Other pairwise comparisons : NS

Results are confirmed:

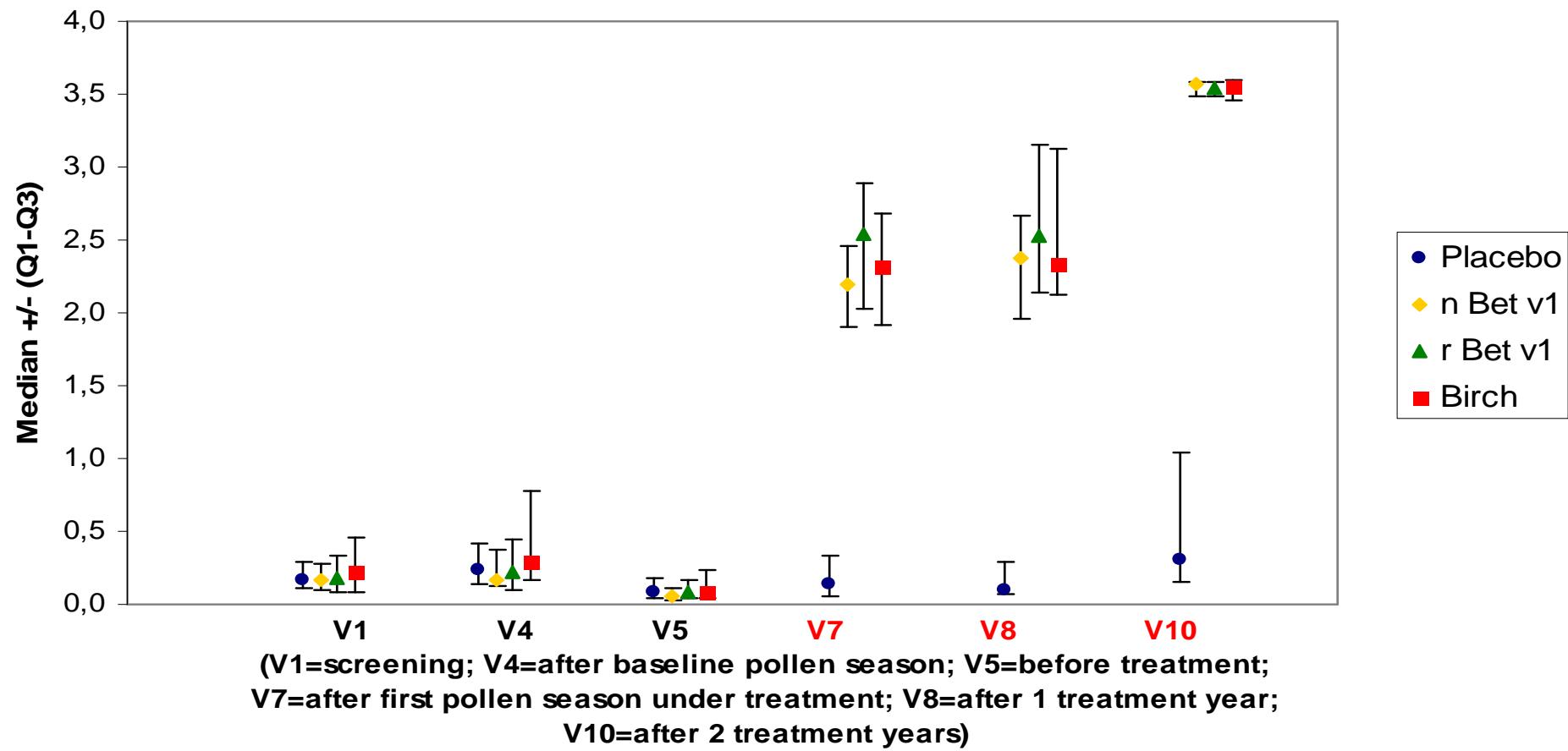
- with PP Population ( $p<0.05$ )
- for pollen season 2004 ( $p<0.01$ )

**Pbo = Placebo**

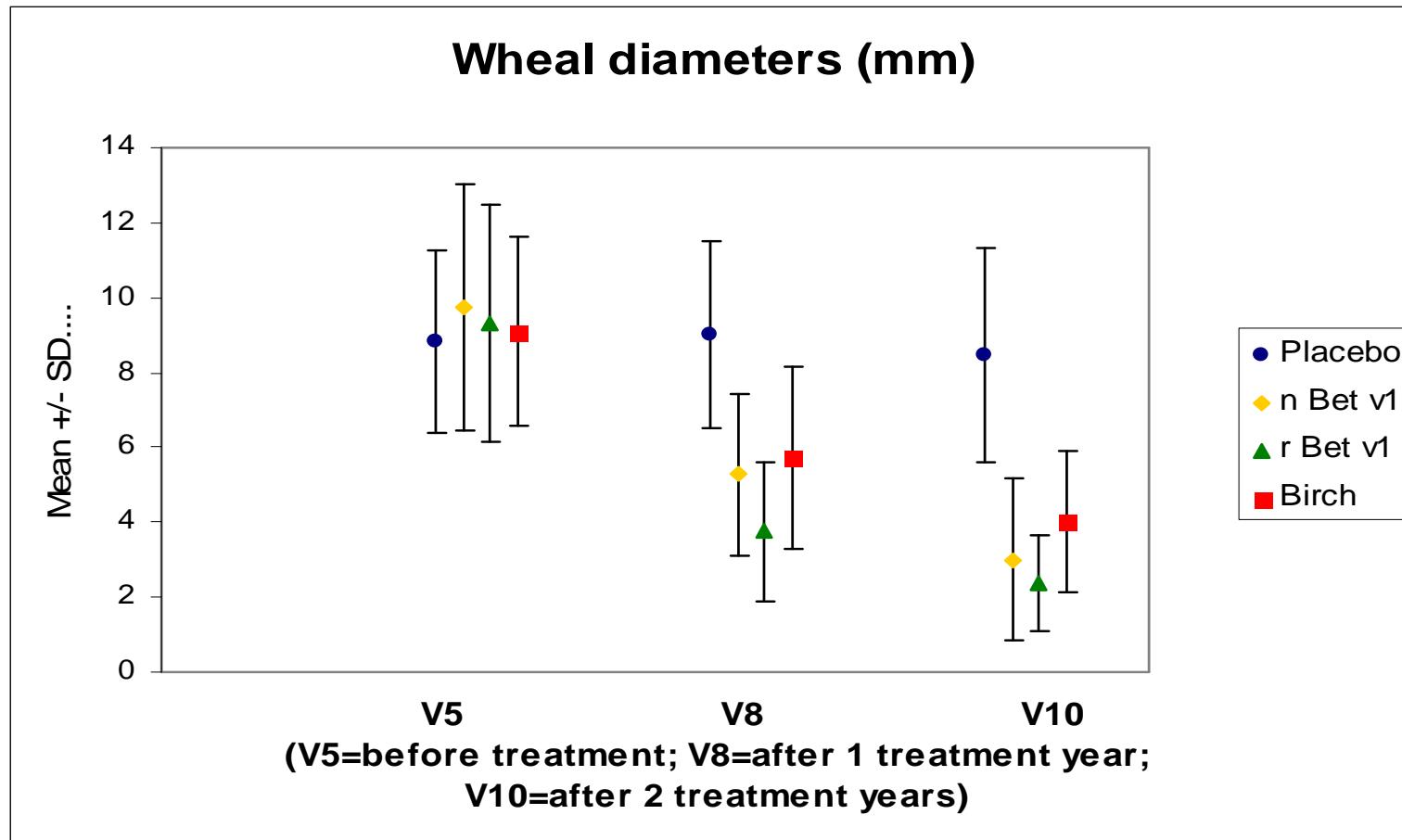
\*Analysis of variance with treatment and centre as factors (ANOVA on the ranks provide p-values) and Bonferroni adjustment against multiplicity.

Statistical tests were two-sided and performed at an alpha level of 5%.

## Evolution des IgG4 spécifiques anti-Bet v 1



# Evolution des pricks-tests au recombinant Bet v 1 (50µg/ml)



Changes from baseline of wheal diameters after 1 and 2 years of treatment

Comparison of each active group versus placebo: p<0.0001

- 👉 Premier essai clinique qui démontre qu 'une désensibilisation avec un allergène recombinant est aussi efficace qu 'un extrait allergénique complexe.
- 👉 Les allergènes recombinants peuvent être produits avec un haut degré de pureté et de reproductibilité.
- 👉 Pas d 'effet secondaire important (dose de maintenance à 15 µg).
- 👉 Apparition de nouvelles sensibilisations immunologiques dans le groupe traité par l 'extrait de bouleau (apparition d 'IgE anti-Bet v 2 dans 3 cas).  
Pas de nouvelles sensibilisations dans les groupes traités par rBet v 1 et nBet v 1.