



# ITSL vs. ITSC : 1<sup>ère</sup> étude randomisée, contrôlée, en double aveugle et double placebo

L'immunothérapie sublinguale (ITSL) est connue depuis plus de quinze ans. De nombreuses études contrôlées ont été réalisées et ont démontré, pour la plupart, l'efficacité de l'ITSL, son bon profil de tolérance et sa facilité d'utilisation. Mais jusque là, aucune étude contrôlée en double aveugle n'avait été menée pour évaluer et comparer l'efficacité et la tolérance de la voie sublinguale et de l'immunothérapie sous-cutanée (ITSC).



Pollen de bouleau

■ Tab.1

## CRITÈRES D'EXCLUSION :

- Allergie persistante (chronique, rhinite non allergique ou sinusite)
- Immunothérapie antérieure au pollen de bouleau au cours des 5 années précédentes
- Immunothérapie en cours avec d'autres allergènes
- Traitement par  $\beta$ -bloquants, corticothérapie au long cours
- Grossesse ou souhait de grossesse
- Participation à un autre essai clinique
- Contre-indications à l'immunothérapie<sup>(2)</sup>

Les données de cette étude ont été publiées par une équipe d'investigateurs danois<sup>(1)</sup>, très connue pour ses travaux menés sur l'immunothérapie spécifique (ITS).

L'objectif principal de cette étude était de comparer l'efficacité et la sévérité des effets secondaires de l'ITSC et de l'ITSL chez des patients adultes qui présentaient des rhino-conjonctivites liées à une allergie au pollen de bouleau. Il y a eu, jusqu'ici, peu d'études contrôlées réalisées chez des patients atteints de rhino-conjonctivites liées à une allergie au pollen de bouleau ; aussi, ces résultats étaient très attendus. Le deuxième objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité clinique de l'ITSC et de l'ITSL en comparaison avec le placebo.

Les investigateurs ont opté pour une étude randomisée, en double aveugle et double placebo, *versus* placebo, avec deux périodes : une période d'observation avant traitement et d'inclusion des patients ; puis une période de deux ans au cours de laquelle les patients ont reçu deux cures de traitements.

Les 89 patients inclus dans cette étude devaient avoir déjà présenté au cours de deux saisons

précédentes une rhino-conjonctivite liée à une allergie au pollen de bouleau résistante au traitement pharmacologique classique<sup>(2)</sup>.

L'allergie au pollen était confirmée par un Prick-test cutané et par un test de provocation conjonctival.

Un RAST test était aussi pratiqué pour confirmer la présence d'IgE spécifiques. Bien que l'objectif de cette étude n'était pas d'évaluer l'efficacité de ces deux traitements dans l'asthme, des patients atteints d'asthme de faible intensité et lié à une allergie au pollen de bouleau ont été inclus.

Les patients ont été randomisés selon une méthode qui prend en compte la sévérité des symptômes, le sexe et l'âge<sup>(3)</sup>. Le double aveugle a été maintenu pendant toute la durée de l'étude, soit 2 ans.

Le traitement par ITSL consistait à prendre des gouttes et à les mettre sous la langue pendant 2 minutes puis à les avaler. Le traitement par ITSC était administré à la clinique et les patients devaient rester en observation pendant les 30 minutes qui suivaient les injections.

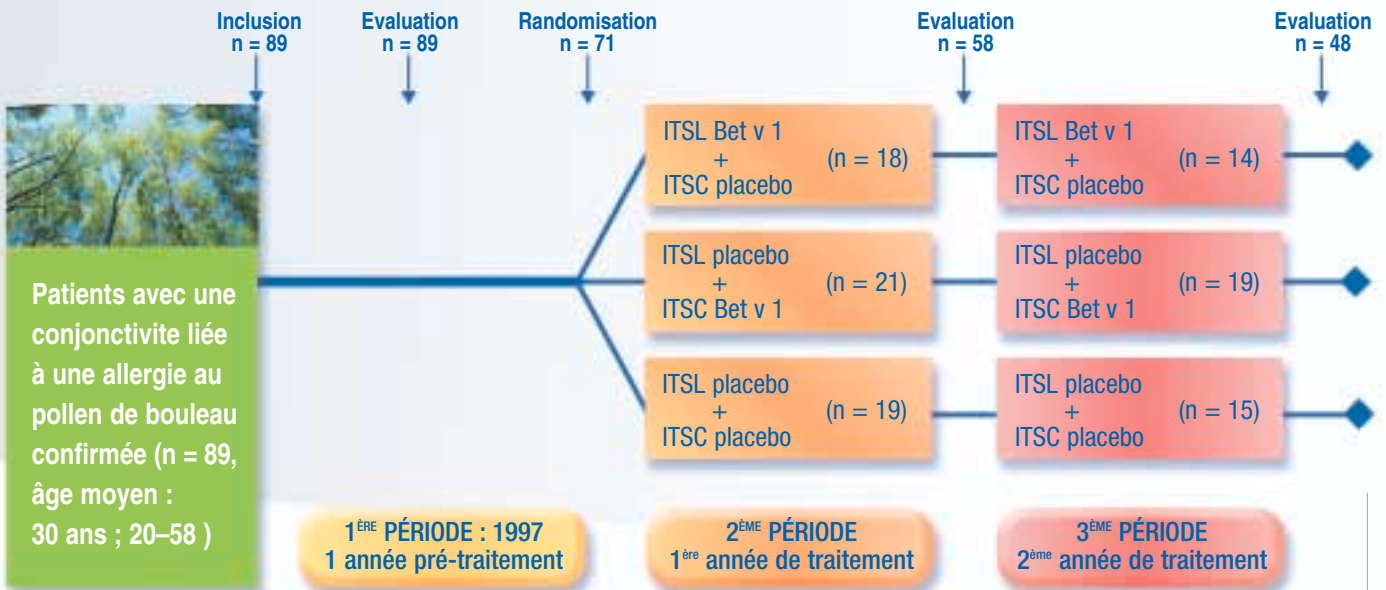
Le traitement par ITSL a été administré en deux phases : une phase d'induction de 30 jours et une phase d'entretien de 21 à 23 mois. La dose initiale de Bet v1 était de 0.0164  $\mu$ g et la plus forte dose de Bet v1 administrée a été de 49.2  $\mu$ g ; le traitement consistait en une administration tous les deux jours. Pour l'ITSC, la dose initiale de Bet v1 administrée au cours de la phase d'induction était de 0.0164  $\mu$ g Bet v1 et la dose mensuelle de Bet v1 administrée tous les mois était de 3.28  $\mu$ g.

La dose était ajustée en fonction de la tolérance au traitement de chaque patient et, au cours de la saison pollinique, les doses étaient diminuées de 20 à 40% chez les patients qui présentaient des symptômes allergiques.

■ Tab.2 COMPOSITIONS DES TRAITEMENTS

ITSL	ITSC	Placebo ITSL	Placebo ITSC
Extrait standardisé de pollen de bouleau (allergène majeur Bet v 1) dans une solution glycéro-saline	Extrait standardisé de pollen de bouleau (allergène majeur Bet v 1) adsorbé sur du phosphate de calcium	ITSL placebo sucre caramélisé ressemblant à l'aspect et au goût de l'ITSL	ITSC placebo Dihydrochloride d'histamine (0.01, 0.1 et 0.5 mg/ml) induisant des réactions locales similaires à celles de l'ITSC

## Fig.1 MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE

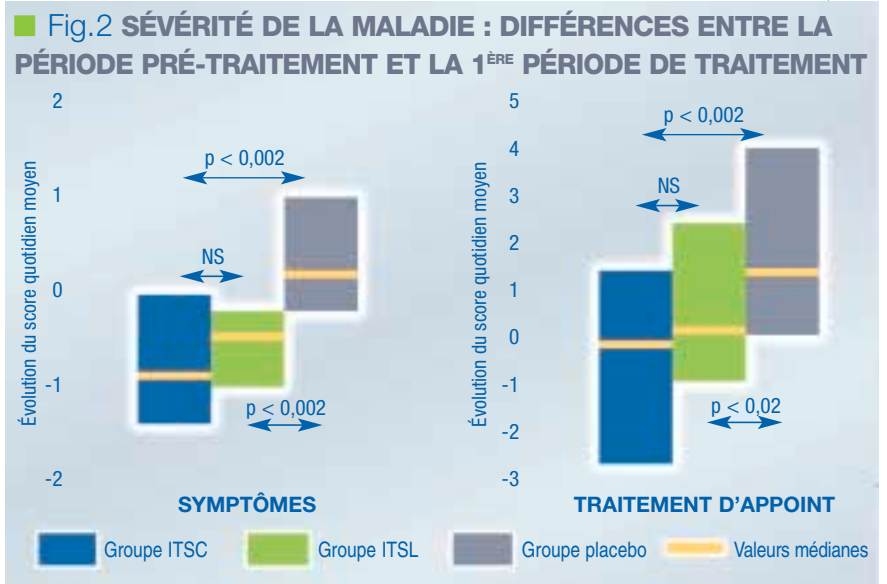


## Tab.3 TRAITEMENTS D'APPOINT

Traitement(s) autorisé(s) :	Traitements interdits
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acrivastine 8 mg</li> <li>• Levocabastine 0.5 mg/ml (gouttes oculaires)</li> <li>• Levocabastine 50 µg/dose (spray nasal)</li> <li>• Prednisolone 5 mg comprimés (si nécessaire)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticoïdes par voie nasale</li> <li>• Anti-histaminiques à durée d'action prolongée</li> <li>• Autres traitements à visée anti-allergique</li> </ul>

Au cours de chaque saison pollinique, les patients devaient remplir un carnet sur lequel ils rapportaient les symptômes allergiques, la consommation de médicaments d'appoint et les éventuels effets secondaires. La qualité de vie de chaque patient était évaluée, à la fin de chaque saison pollinique (y compris la 1<sup>ère</sup> année sans traitement) à l'aide d'un questionnaire. En raison d'un faible niveau de pollen au cours de la 2<sup>ème</sup> année de traitement (1999), les patients, dans tous les groupes, ont présenté peu de symptômes et n'ont pas eu souvent recours à un traitement d'appoint. Aussi, cette période n'a pas été prise en compte pour l'évaluation de l'efficacité.

Après la première année de traitement, la dose cumulée d'allergènes Bet v1 dans le groupe ITSL était de 4717 µg. Ces patients du groupe ITSL ont reçu une dose environ 175 fois plus importante que les patients du groupe ITSC (27 µg Bet v 1).



## Tab.4 EVALUATION ET SCORE

<b>Symptômes (Carnet patient)</b>	0 = absent, 1 = faible, 2 = modéré, 3 = sévère	
<b>Traitement d'appoint</b>	Acrivastine 8 mg 2 gouttes levocabastine (gouttes oculaires) 2 sprays de levocabastine (spray nasal) 1 cp de prednisolone	4 points 1 point 1 point 6 points
<b>Qualité de vie</b>	Echelle SF-36 (47–49)	
<b>Intensité du pollen</b>	Réceptacle à pollen placé 15 m au dessus du sol (Danish Aerobiological Group) (50)	

**RÉSUMÉ**

*Il s'agit de la première étude menée en double-aveugle versus placebo comparant l'ITSC et l'ITSL. Les résultats montrent, chez des patients qui présentaient une rhinite liée à une allergie au pollen de bouleau, que l'immunothérapie sublinguale au pollen de bouleau est efficace sur le plan clinique avec une diminution des symptômes et de la prise de traitements médicamenteux. Il n'a pas été observé de différence significative entre les traitements par ITSC et par ITSL. L'ITSL est mieux tolérée avec, quand ils surviennent, des effets secondaires de faible intensité.*

L'effet du traitement a été évalué selon deux axes : une évaluation pour chaque patient comparant les scores avant traitement et ceux obtenus sous traitement (Figure 2). L'autre mode d'évaluation a consisté à calculer le ratio, scores sous traitement (1<sup>ère</sup> saison) / scores pré-traitement. Des résultats un peu différents sont obtenus selon la méthode choisie, la première accentuant l'efficacité en cas de maladie sévère et la seconde favorisant de meilleurs résultats chez les patients atteints d'une maladie de faible intensité.

La première méthode d'analyse des résultats entre ITSC et ITSL montre un bénéfice de ces traitements par rapport au placebo. Les résultats, analysés suivant la 2<sup>ème</sup> méthode, indiquent un avantage encore plus important en faveur de l'ITSC, avec une diminution, d'environ un tiers, de la sévérité des symptômes. Chez les patients traités par ITSL, la sévérité de la maladie a été réduite de moitié en comparaison avec celle des patients sous placebo.

Au cours de la première année de traitement (1998), l'exposition au pollen a été 2,29 fois plus importante que dans la saison précédant le pré-traitement. Ce qui explique que les patients du groupe placebo aient présenté une progression de 1,45 des scores symptomatiques et une augmentation de 2,01 des scores

témoignant de la prise de traitements d'appoint. Au contraire, une réduction de 0,78 fois des scores symptomatiques et de 1,03 fois des scores indiquant une prise de traitements d'appoint a été observée chez les patients du groupe ITSL. La sévérité de la maladie chez les patients du groupe ITSL a été deux fois moins importante que chez les patients du groupe placebo. Il n'a pas été observé de différences significatives entre les deux groupes de traitement, ITSL et ITSC, quelle que soit la méthode d'analyse utilisée.

Les effets secondaires locaux (prurit ou œdème modéré dans la bouche ou dans la gorge) sont survenus le plus souvent au cours de la phase d'induction et ont régressé spontanément avec une diminution transitoire des doses administrées. Aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne la qualité de vie. De même, pour les effets secondaires incluant les effets systémiques de grade 2, il n'a pas été observé de différence entre les deux traitements. Néanmoins, chez les patients du groupe ITSC, des effets systémiques de grade 4 (1 patient) et 3 (5 patients) ont été observés ; ces effets secondaires ont tous régressé spontanément ; aucune réaction de grade 3 ou 4 n'a été rapportée dans le groupe ITSL. Il n'y pas eu non plus d'arrêt de traitement secondaire à la survenue d'effets secondaires de grade 3 ou 4.

Approuvé par le Professeur P. Scheinman.

**INTERVIEW... du Professeur P. Scheinman, Hôpital Necker – Paris (France)**

**Expressions.** Quels sont les enseignements que vous tirez des résultats de cette étude ?

**Professeur Scheinman.** Il y a deux points essentiels : le premier, c'est qu'il n'y a pas de différence significative d'efficacité entre le traitement administré par voie sublinguale et le traitement administré par voie sous-cutanée. Il se pourrait que le traitement en sublingual soit discrètement moins actif mais il est beaucoup mieux toléré, sans effet secondaire systémique. Ces données constituent des arguments importants pour favoriser l'utilisation de l'ITSL. Le deuxième point : parmi les patients inclus dans cette étude qui présentaient tous une rhino-conjonctivite, près d'un tiers d'entre-eux étaient aussi asthmatiques, ce qui correspond à ce que l'on observe dans notre pratique.

**E.** Peut-on extrapoler ces résultats et dire que ce type de traitement serait aussi efficace avec d'autres allergènes ?

**Pr. S.** Je pense effectivement que ces résultats obtenus avec l'allergène majeur de bouleau sont extrapolables à d'autres allergènes. Il n'y pas de raison. Et même, ces résultats obtenus dans une population d'adultes pourraient être extrapolés aux enfants. Il n'est pas possible de réaliser ce type d'essai chez les enfants pour des raisons éthiques (injection de placebo).

**E.** L'ITSL pose-t-elle des problèmes d'observance ?

**Pr. S.** L'expérience que nous en avons aujourd'hui montre que l'observance au traitement par ITSL est bonne. Il est possible que certaines formes orales (comprimés) soient mieux acceptées que les gouttes.

**E.** Pourquoi l'immunothérapie n'est pas plus largement utilisée, en particulier au Royaume-Uni ?

**Pr. S.** Peu d'allergologues et de spécialis-

tes sont rodés au traitement par immunothérapie ; peu de médecins sont concernés (BMJ Juin 2003). Certains médecins ont vu beaucoup de mauvaises expériences au cours des premiers essais menés avec l'immunothérapie ; ce qui peut expliquer la réticence de certains médecins britanniques. En France, par exemple, l'immunothérapie est un thème classique de formation médicale continue. L'intérêt de l'immunothérapie par voie sublinguale est maintenant prouvé. Je n'utilise plus l'immunothérapie par voie injectable sauf en cas d'immunisation vis-à-vis des venins.

**E.** Cette étude représente une avancée importante pour l'immunothérapie ; quelle pourrait être la prochaine étape ?

**Pr. S.** Ce n'est pas compliqué ; c'est un traitement par immunothérapie sublinguale efficace chez des patients atteints d'asthme

(1) Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, André C, Hansen AB, Malling H-J. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004; 59: 45–53. Comments 37–38. (2) Malling H-J, Weeke B (eds.). EAACI position paper: immunotherapy. *Allergy* 1993;48 (Suppl. 14):7–35. (3) Taves DR. Minimization: a new method of assigning patients to treatment and control groups. *Clin Pharmacol Therap* 1974; 15: 443–453. (4) Cockrane 2004.