

L'hyposensibilisation par voie sublinguale

Sublingual hyposensitization

J.L. Halloy

Service de Pneumologie, C.H.R. Saint Joseph – Hôpital de Warquignies, Boussu

RESUME

L'hyposensibilisation spécifique reste la seule manière d'infléchir en profondeur le cours de la maladie allergique. Les dernières découvertes de l'immunologie permettent de mieux comprendre ses mécanismes d'action. Nous disposons de solutions purifiées et standardisées qui améliorent les résultats. La voie injectable reste toujours la méthode de choix. Néanmoins, depuis 10 ans, plusieurs équipes européennes publient le résultat de leurs travaux sur des voies alternatives notamment la voie sublinguale. Moins dangereuse et moins contraignante, elle permet de commencer les traitements plus tôt en utilisant des doses plus importantes avec des résultats au moins équivalents à la voie sous-cutanée. L'O.M.S. lui a accordé récemment le statut de traitement à part entière de certaines affections allergiques.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : A 256-8

ABSTRACT

Specific hyposensitization remains the only way to alter profoundly the progress of the allergic disease. The last discoveries in immunology allow better to understand the mechanisms of action. Now, we can use more purified and standardised solutions to improve the results. Subcutaneous way remains the gold method. But, since 10 years, European screws publishes the results of their works about alternative ways like sublingual way. Less dangerous and less compelling, it allows to begin the treatment earlier in the live and to give more important doses. The results are equivalent to the subcutaneous method. Recently, W.H.O. decided to consider sublingual immunotherapy as un full treatment of some allergic diseases.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : A 256-8

Key words : immunotherapy, sublingual way, mode of action, practical aspect, adverse effects

INTRODUCTION

L'hyposensibilisation spécifique reste un traitement discuté et critiqué. Ses détracteurs soulignent qu'il s'agit d'une technique longue, coûteuse, accompagnée parfois de réactions secondaires graves et dont l'efficacité est pour le moins aléatoire. Ses défenseurs soulignent qu'elle est la seule à pouvoir infléchir en profondeur le cours de la maladie, que la mise de fond est importante pendant la durée du traitement mais qu'elle est récupérée, par après, en termes de diminution de prise médicamenteuse et de qualité de vie et que les effets secondaires ne sont pas plus importants que la prise d'antibiotiques, d'anticoagulants, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de cytostatiques.

L'utilisation d'allergènes purifiés et de solutions standardisées, les progrès de l'immunologie et des schémas thérapeutiques plus stricts ont fait évoluer les connaissances sur les mécanismes d'action et sur leur efficacité clinique. Depuis quelques années, diverses

équipes étudient d'autres voies d'inoculation des allergènes, notamment la voie sublinguale.

C'est en 1998 que l'O.M.S. valide la voie sublinguale en se basant sur les résultats de 25 études cliniques¹. En 2001, c'est au tour du consensus ARIA de reconnaître le bien-fondé de l'hyposensibilisation par voie sublinguale dans le traitement de la rhinite allergique².

MECANISMES D'ACTION

Les principales informations proviennent de l'étude de patients allergiques au venin d'abeille.

Aujourd'hui, la maladie allergique est définie par un déséquilibre entre l'influence de lymphocytes responsables de la défense contre les infections (Th1) et de lymphocytes responsables de la libération de médiateurs responsables de l'allergie (Th2).

Les dernières publications montrent que l'induction de tolérance chez les individus non allergiques passe par la stimulation de lymphocytes T immatures appelés T0. La survenue de l'allergène en fait des lymphocytes régulateurs (Tr) spécifiques qui libèrent de l'interleukine 10 (IL-10) et du *transforming growth factor-Beta* (TGF- β). Ces deux cytokines stimulent la formation des T régulateurs et, par action sur les lymphocytes B spécifiques, induisent une augmentation de la synthèse d'IgA et d'IgG4 ainsi qu'une diminution de la sécrétion d'IgE.

L'orientation vers les Tr contrebalance la stimulation de la voie Th2 considérée comme caractéristique du terrain atopique et restaure un équilibre Th1/Th2.

Les mêmes phénomènes sont enregistrés lors de l'arrivée d'une quantité importante d'allergènes par la désensibilisation.

Jusqu'il y a peu, on avait tendance à considérer les IgG4 comme un épiphénomène sans signification clinique. Mais des recherches récentes montrent à nouveau leur implication dans la protection allergique en tant qu'antigènes bloquants³.

La modulation par les Tr est responsable de la diminution du nombre et de la réactivité des mastocytes ainsi que de la régression du nombre des éosinophiles et de leur aptitude à libérer leurs médiateurs.

La muqueuse buccale possède des propriétés particulières dans ce domaine. Elle est beaucoup plus riche que la peau ou les autres muqueuses en cellules de Langerhans et en cellules dendritiques présentatrices d'antigènes. Ces cellules présentent un profil fonctionnel différent des autres cellules similaires de l'organisme et sont également plus riches en récepteurs à IgE. Ces particularités entraîneraient une propension plus grande à orienter les T0 vers la forme Tr responsable de l'induction de tolérance⁵.

EFFICACITE CLINIQUE

De nombreux travaux ont démontré l'effet favorable de la désensibilisation en termes d'amélioration des symptômes cliniques, de diminution de la consommation médicamenteuse et de régression de l'hyperréactivité organique spécifique et aspécifique. L'efficacité s'étend aux réactions immédiate et tardive¹.

L'amélioration des critères cliniques s'accompagne d'un effet favorable sur les paramètres biologiques (diminution des IgE, apparition d'anticorps bloquants, réduction significative des mastocytes activés, des éosinophiles et de leurs cytokines spécifiques dans le sang et les sécrétions, diminution des molécules d'adhésion et normalisation de l'équilibre Th1/Th2)¹.

C'est dans l'allergie aux venins d'hyménoptères que l'hyposensibilisation s'est avérée la plus efficace procurant une protection chez plus de 90 % des sujets traités⁶.

Plusieurs méta-analyses concluent à l'efficacité de l'hyposensibilisation dans les problèmes respiratoires⁷.

Des travaux réalisés dans les années 90 insistent sur trois points. D'abord, la persistance de l'effet bénéfique plusieurs années après l'arrêt du traitement⁸ ; ensuite la diminution significative du passage de la rhinite à l'asthme chez les patients hyposensibilisés⁹ ; enfin l'atténuation du risque de voir apparaître de nouvelles sensibilisations¹⁰.

C'est également dans les années 90 que paraissent les premières études montrant l'efficacité clinique de la voie sublinguale. Suivirent de nombreuses publications confirmant cette efficacité chez les enfants et les adultes avec plusieurs types de pollens et d'acariens.

En 1996, Quirino publie une étude montrant une efficacité égale des voies sublinguale et injectable. En 2004, une équipe danoise publie les résultats d'une étude comparant les deux voies d'inoculation par rapport à un placebo¹¹. Ils concluent que les deux voies sont significativement supérieures au placebo et que la voie injectable est un peu plus performante mais que la situation s'égalise puisqu'elle est responsable de plus d'effets secondaires et que les réactions sont nettement plus graves.

En 2003, Canonica confirme l'efficacité de la voie sublinguale dans une méta-analyse reprenant 22 études réalisées en double aveugle contre placebo¹².

ASPECT TECHNIQUE

L'esprit du traitement est basé sur la notion d'induction de tolérance. Le patient reçoit des doses progressivement croissantes de l'allergène auquel il est sensible jusqu'à lui permettre de tolérer une concentration censée être égale ou supérieure à celle qu'il est susceptible de rencontrer dans la vie courante.

Au niveau de la bouche, l'allergène est résorbé **par voie sublinguale**. S'il est dégluti de suite, le traitement est inefficace.

La solution doit être déposée absolument en dessous de la langue et le patient doit s'abstenir de déglutir pendant une minute pour que l'allergène ne soit pas entraîné directement vers l'oropharynx par le flot salivaire.

L'hyposensibilisation par voie sublinguale est uniquement recommandée contre les pollens et les acariens.

Cette technique nécessite la prise de doses jusqu'à cinq cent fois plus importantes qu'en sous-cutané. La limitation est surtout économique. Le prix d'achat des solutions est nettement supérieur à celui des solutions utilisées pour les injections. Elle provoque beaucoup moins d'effets secondaires ce qui permet de dé-

buter le traitement plus tôt vers trois ou quatre ans. Elle est beaucoup mieux tolérée par les enfants qui rechignent parfois devant les piqûres.

Nous disposons de solutions aqueuses additionnées de phénol. Très prochainement, nous pourrions probablement prescrire des comprimés qui fondent dans la bouche.

LES SCHEMAS

En ce qui concerne les acariens et les animaux, il existe un consensus. Le schéma perannuel est bien accepté. Il est expliqué en détails dans chaque boîte de solutions. La cure dure de 3 à 5 ans. La décision d'arrêt se base sur une évolution des paramètres cliniques. Néanmoins, il n'y a pas de contre-indication à la prolongation du traitement au-delà de cette échéance si le patient le demande ou si le praticien le juge nécessaire.

Pour les pollens, la position est moins claire. Certains préconisent toujours la technique perannuelle classique comme pour les acariens.

Par contre, certaines écoles proposent des schémas co-saisonniers qui débutent un ou deux mois avant la date supposée d'apparition des pollens et s'arrêtent à la fin de la saison. Pour ces schémas, la prise orale est quotidienne.

EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires sont beaucoup plus rares et moins graves par voie sublinguale que par la voie injectable. Ils consistent généralement en douleurs abdominales, syndrome oro-pharyngé ou congestion des amygdales.

On a décrit également de la rhinite et de la toux irritative qui s'estompent spontanément avec la progression des doses¹³.

CONCLUSIONS

Grâce aux nombreux travaux réalisés ces dernières années, l'hyposensibilisation spécifique a fait d'énormes progrès. L'immunologie nous a permis de progresser dans la compréhension des mécanismes d'action. En association avec les recherches biotechnologiques, elle a contribué à mettre à notre disposition des allergènes purifiés et mieux standardisés.

La chimie biomoléculaire individualise les composés peptidiques des allergènes et promet des vaccins encore mieux profilés.

La voie sublinguale apporte une alternative à la voie injectable. Elle s'est avérée beaucoup plus confortable et beaucoup plus sûre pour une efficacité clinique similaire.

Elle peut également être utilisée beaucoup plus tôt.

Néanmoins, pour les cliniciens, des questions essentielles restent sans réponse : à quel patient pouvons-nous proposer une hyposensibilisation avec un risque raisonnable de succès ? Quels sont les critères objectifs sur lesquels se baser pour affirmer qu'une hyposensibilisation fonctionne, qu'elle doit être poursuivie ou qu'elle peut être interrompue ? La réponse proviendra probablement du résultat des travaux génétiques.

Actuellement, l'hyposensibilisation est le seul traitement capable d'infléchir le cours de la maladie allergique. Son efficacité se base sur des preuves nombreuses et solides. Les voies alternatives en ont amélioré le confort. Avons-nous le droit d'en priver nos patients ?

BIBLIOGRAPHIE

1. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ : World Health organisation : allergen immunotherapy. *Allergy* 1998 ; 53 (Suppl 44) : 1-42
2. Bousquet J, Van Cauwenberghe P : Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 108 (Suppl) : S240-5
3. Mübeccel A, Carsten Schmidt W, Marek J, Cezmi A, Blaser K : Mechanism of Allergen Immunotherapy. *Allergy and Clin Immunol International* 2004 ; 16 : 65-9
4. Wachholz PA, Soni, NK, Till SJ, Durham SR : Inhibition of allergen-IgE binding to B-cells by IgG antibodies following grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 112 : 915-22
5. Novak N, Allam JP, Betten H, Haberstock J, Bieber T : The role of antigen presenting cells at distinct anatomic sites : they accelerate and they slow down allergies. *Allergy* 2004 ; 59 : 5-14
6. Muller U, Mosbech H : Position paper : Immunotherapy with Hymenoptera venoms. *Allergy* 1993 ; 48 (Suppl) : 37-46
7. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM : Is allergen immunotherapy effective in asthma ? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 151 : 969-74
8. Durham S, Walker S, Varga E et al : Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 468-75
9. Jacobsen L, Dreborg S, Moller C et al : Immunotherapy as a preventive treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 97 : 232
10. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures JP, Bousquet J : Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensibilisations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 99 : 450-3
11. Kinchi MS, Poulsen F, Carat F, André C, Hansen AB, Malling HJ : Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen specific immunotherapy : a randomised, placebo controlled, double blind, double dummy study. *Allergy* 2004 ; 59 : 45-53
12. Canonica GW, Passalacqua G : Non injection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 111 : 437-48
13. Passalacqua G, Canonica GW : L'immunothérapie locale. Qu'en est-il à ce jour ? *Revue Française d'Allergologie* 1998 ; 38 : 657-65

Correspondance et tirés à part :

J.L. HALLOY
C.H.R. Saint Joseph – Hôpital de Warquignies
Service de Pneumologie
Rue des Chauffours 27
7300 Boussu

Travail reçu le 17 mai 2004 ; accepté dans sa version définitive le 22 juin 2004.