

* Pneumo-allergologue
Clinique Saint-Luc
5004 Bouge

La désensibilisation allergique par voie sublinguale

par le Dr Lise-Marie Vandezande*

Le médecin généraliste est de plus en plus confronté à des patients souffrant d'allergie. L'immunothérapie spécifique étant le seul traitement causal de la maladie allergique, il est important qu'il soit bien informé de cette nouvelle forme de désensibilisation par voie sublinguale.

ABSTRACT

Specific desensitization is the only causal treatment for allergic diseases. When given by the subcutaneous way, its side effects are rare but sometimes lethal. In order to reduce the risks for anaphylaxis, new ways of administration have been studied. The sublingual way has been choiced because of its effectiveness and harmlessness. It can be achieved at home and without particular safety measures.

Keywords: allergy, desensitization, sublingual.

RÉSUMÉ

La désensibilisation spécifique est le seul traitement causal de la maladie allergique. Administré par voie sous-cutanée, ses effets secondaires sont rares mais peuvent s'avérer mortels. Afin de diminuer le risque d'accidents anaphylactiques, de nouvelles voies d'administration ont été étudiées. La seule retenue pour son efficacité et son innocuité est la désensibilisation par voie sublinguale. Celle-ci se pratique au domicile, sans mesure de sécurité particulière.

Mots clefs: allergie, désensibilisation, sublingual.

PRÉTEST

- | | Vrai | Faux |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. Le taux des IgE spécifiques permet de dire si la désensibilisation est cliniquement efficace. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Les doses d'allergènes employées pour la voie sublinguale sont 50 à 100 fois supérieures à celles utilisées par voie sous-cutanée. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. La désensibilisation sublinguale doit être interrompue pendant la période pollinique. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Réponses dans le prochain numéro.

Les **allergies respiratoires** voient leur prévalence augmenter chaque année. Cette constatation est d'autant plus alarmante que leur impact est très lourd sur les activités professionnelles, sociales et sur la qualité de vie des personnes qui en souffrent ⁽¹⁾.

L'**asthme** représente sous nos latitudes l'affection infantile chronique la plus fréquente, touchant de 7% à 9% des enfants pour atteindre 13% des adolescents. La prévalence chez l'adulte oscille entre 7 et 11% et est en constante augmentation.

La **rhinite allergique saisonnière** a quadruplé en un quart de siècle et touche actuellement 25% à 30% de la population générale. La rhinite perannuelle allergique est moins bien documentée du fait notamment de la difficulté à individualiser le caractère allergique des plaintes. Elle toucherait toutefois de 2% à 4% de la population.

Par ailleurs, le risque de développer un asthme est trois fois plus élevé chez les personnes souffrant de rhinite que dans la population générale, d'où l'importance de proposer un traitement adapté et si possible causal.

Le traitement de la maladie allergique comporte trois niveaux. L'**évitement allergénique** figure en numéro 1 dans la mesure du possible (difficile pour les pollens...). Le **traitement symptomatique** vient en seconde place et comporte les anti-histaminiques et corticoïdes locaux sous toutes leurs formes. En troisième place vient l'**immunothérapie spécifique** qui comme le dit l'OMS ⁽²⁾, est le seul traitement qui puisse intervenir sur le cours naturel de la maladie allergique. L'immunothérapie, lorsqu'elle est indiquée, doit être pratiquée en association avec les

autres formes de traitement afin que le patient allergique soit rapidement soulagé.

PRINCIPES DE BASE DE L'IMMUNOTHÉRAPIE SPÉCIFIQUE (ITS)

L'immunothérapie allergénique consiste en l'administration de **doses progressivement croissantes d'un extrait d'allergène** à un sujet allergique en vue d'améliorer la tolérance à cet allergène lors d'une exposition ultérieure.

L'immunothérapie a été introduite par Noon et Freeman en 1911 pour le traitement de la "pollinose". Depuis lors, la désensibilisation spécifique par voie sous-cutanée a été utilisée pour le traitement de la rhino-conjonctivite et de l'asthme léger à modéré, perannuel ou saisonnier. Par ailleurs, l'immunothérapie au venin d'hyménoptère, utilisée depuis 30 ans, est considérée comme le traitement standard des allergies aux hyménoptères ⁽³⁾.

Le mécanisme principal de la désensibilisation spécifique serait la **diminution de production de récepteur pour l'IgE par les lymphocytes B ainsi que la diminution de l'activation des éosinophiles et des mastocytes**. De cela découle la tolérance vis-à-vis de l'allergène utilisé ⁽⁴⁾.

Les extraits allergéniques sont fabriqués à partir des sources d'allergènes auxquels les patients sont allergiques et sont de nature protéique. Afin d'assurer la sécurité du traitement et la reproductibilité du diagnostic, un système

L'initiation d'une désensibilisation est indiquée pour les patients chez lesquels on a pu démontrer la responsabilité de l'allergène dans la genèse de leurs symptômes.

<p>Acariens</p> <ul style="list-style-type: none"> • D. pteronyssinus • D. farinae <p>Animaux (pas d'études contrôlées)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chat • Chien 	<p>Pollens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Graminées • Composées (ambroisie, pariétaire) • Arbres Bouleau Cyprès Olivier
---	--

Tableau 1. Principaux allergènes disponibles pour l'ITS.

de standardisation a été mis en œuvre dans les années 1980. Actuellement, le vaccin doit préciser l'activité allergénique et la concentration de l'allergène dans chaque flacon.

L'efficacité de l'ITS, sous-cutanée ou sublinguale, est **difficile à évaluer** car elle ne repose que sur des critères cliniques (score des symptômes et scores médicamenteux). En effet, le taux des IgE spécifiques et la réactivité des tests cutanés ne permettent en rien de dire si la désensibilisation est cliniquement efficace, excepté pour les désensibilisations aux venins d'hyménoptères. L'efficacité généralement constatée est de l'ordre de 70 à 80% pour les pollens et 50 à 60% pour les acariens.

Les récentes utilisations d'allergènes recombinants dans l'approche diagnostique laissent espérer de prochaines alternatives dans l'approche thérapeutique.

POURQUOI UNE VOIE SUBLINGUALE ? (5, 6)

L'injection sous-cutanée a été depuis 1911 le principal moyen d'application de l'immunothérapie. Cependant, les inconvénients de fréquentes consultations chez le médecin, les désagrémentés liés aux injections et surtout les **effets secondaires rares mais sévères** (26 décès en Angleterre sur 30 ans) ont conduit à la recherche d'autres voies d'administration.

Dans cette perspective, l'**immunothérapie sublinguale** est reconnue par l'OMS depuis 1998 comme alternative sûre et efficace à la voie sous-cutanée⁽²⁾. Les doses d'allergènes employées pour la voie sublinguale sont 50 à 100 fois supérieures à celles utilisées par voie sous-cutanée. Les différentes études menées avec cette voie d'administration constatent la bonne tolérance du produit administré de cette façon mais ne donnent **pas d'explication** à cette constatation. L'intervention en première ligne des cellules dendritiques de la cavité buccale pour présenter l'antigène remanié aux lymphocytes T est probablement la clé du problème mais on connaît encore relativement peu de chose actuellement sur leur mécanisme d'action précis.

La méta analyse Wilson, publiée dans la Cochrane review en 2003, confirme l'efficacité de l'ITS par voie sublinguale dans les rhinites allergiques et ce avec une excellente tolérance^(7, 8).

INDICATIONS DE LA DÉSENSIBILISATION PAR VOIE SUBLINGUALE (DSSL) (2, 3, 7)

Les indications de la DSSL sont les suivantes : rhinite allergique légère, modérée ou sévère (classification ARIA) et asthme léger à modéré (classification GINA).

Les allergènes proposés ayant faits l'objet d'études contrôlées sont les suivants : les graminées (dactyle, ivraie, phléole, flouve, fétuque), le bouleau, le cyprès, l'olivier, l'ambroisie, la pariétaire, les acariens (dermatophagoides et farinae). Sont disponibles mais sans études contrôlées les allergènes suivants : chat, chien, alternaria et cladosporium. (tableau 1)

L'immunothérapie spécifique doit être prescrite par **un médecin instruit en allergologie**. L'initiation d'une désensibilisation est indiquée pour les patients chez lesquels on a pu démontrer la responsabilité de l'allergène dans la genèse de leurs symptômes. Pour ce faire, la consultation chez l'allergologue revêt une importance primordiale.

Les tests cutanés (prick) et leur interprétation en fonction de la sémiologie et de la chronologie des plaintes sont la pierre angulaire du diagnostic de l'allergie. Les tests cutanés effectués avec un allergène recherchent la présence d'anticorps IgE spécifiques de cet allergène sur les mastocytes cutanés. Lorsque l'allergène approprié se lie spécifiquement aux IgE fixées à la surface des mastocytes, ces cellules sont activées et libèrent leurs médiateurs vasoactifs qui induisent un œdème (papule), un érythème et un prurit débutant 5 minutes après le début du test et durant 10 à 20 minutes. Certains médicaments peuvent moduler la réactivité cutanée, en particulier les anti-histaminiques.

Le dosage des IgE spécifiques (RAST) n'apporte en principe qu'une confirmation biologique et sont par ailleurs limités à 6 allergènes par prise de sang.

En outre, lorsqu'il est possible de les réaliser, les tests cutanés donnent des résultats plus proches de la clinique que les tests in vitro avec lesquels ils sont d'ailleurs en général en corrélation⁽⁹⁾.

Si le patient est asthmatique ou présente des symptômes évocateurs, une fonction respiratoire et un traitement ajusté sont de rigueur avant d'entreprendre une désensibilisation spécifique.

L'immunothérapie ne sera jamais prescrite à la première consultation.

Exemple 1

M. D consulte pour une obstruction nasale permanente depuis des années, accompagnée de rhinorrhée postérieure fort invalidante. Les symptômes surviennent aussi bien en hiver qu'en été. Les tests cutanés mettent en évidence une nette sensibilisation au bouleau et aux graminées, ce que confirme les RAST. La symptomatologie saisonnière n'étant pas respectée, un scanner des sinus est demandé qui met en évidence une polypose naso-sinusienne responsable des symptômes car ceux-ci ont disparu après traitement de la polypose. Dans ce cas, les tests cutanés positifs au graminées et bouleau traduisent une simple sensibilisation mais non une allergie (pas de symptôme en rapport).

Par ailleurs, la justification de la prescription d'une immunothérapie dépend du degré d'amélioration apportée par les médicaments nécessaire au contrôle des symptômes et de la possibilité de réussir une éviction efficace des allergènes. L'immunothérapie ne sera dès lors jamais prescrite à la première consultation. Si les symptômes ont disparu après éviction des sources allergéniques (surtout pour les acariens) la désensibilisation n'est pas indispensable. À l'inverse, si les symptômes sont toujours présents après traitement anti-allergique (anti-histaminique per os) il convient de rechercher une autre cause aux symptômes et la désensibilisation ne s'indique pas dans ces cas même si les tests cutanés ou les RAST sont positifs pour certains allergènes.

Exemple 2

Un jeune garçon présente une obstruction nasale persistante toute l'année avec épisodes d'éternuements et de rhinorrhée. Les tests cutanés sont nettement positifs pour les acariens et un traitement anti-histaminique est entrepris. Au bout de 2 mois, le nez est toujours aussi bouché. Un scanner est demandé qui montre une déviation de cloison nasale avec hypertrophie turbinale unilatérale, responsable des symptômes. Dans ce cas, malgré la sensibilisation aux acariens, une désensibilisation spécifique aurait été inutile.

Se pose actuellement de plus en plus les cas des patients multi sensibilisés c'est-à-dire sensibilisé à plus d'un allergène. Ces patients, exceptionnels il y a 20 ans, constituent la majorité des allergiques actuelle. Deux notions sont importantes à ce propos : l'efficacité de l'immunothérapie diminue en fonction du nombre de sensibilisations et d'autre part il n'est pas conseillé de mélanger des allergènes de familles différents dans une même vaccin. En pratique, la vaccination se fera contre un, maximum deux allergènes, mais toujours dans des flacons différents et à des moments différents de la journée pour l'administration. Ne sont pas à prendre en compte dans ces considérations les mélanges de graminées (5 ou 3 graminées) qui sont parmi les plus efficaces.

Il est admis, sur base de la pratique courante (OMS) que la désensibilisation est **plus efficace** chez les enfants et les adultes jeunes que plus tard dans la vie. L'efficacité de la DSSL est actuellement dans la rhinite, la même que celle de la désensibilisation sous-cutanée pour les pollens de bouleau et de graminées⁽⁸⁾.

L'efficacité généralement constatée est de 70 % à 80 % pour les pollens et de 50 à 60 % pour les acariens. Aucune étude randomisée n'a été réalisée pour comparer les deux formes d'ITS aux acariens mais il semble que la forme sous-cutanée ait une efficacité légèrement supérieure.

Les réactions alimentaires croisées ne constituent pas actuellement une indication de désensibilisation. Toutefois, la pratique clinique met en évidence une **amélioration des symptômes allergiques oro-pharyngés** chez les patients allergiques aux fruits et désensibilisés au bouleau. Quelques études sont entreprises dans ce sens avec des résultats encourageants : réduction et disparition des symptômes allergiques chez 50 % de patients allergiques à la pomme⁽¹⁰⁾.

LA DÉSENSIBILISATION SUBLINGUALE EN PRATIQUE

Le schéma de désensibilisation est identique quel que soit l'allergène utilisé et l'âge du patient. **La DSSL peut débuter à partir de 5 ans**, en pratique, l'âge à partir duquel l'enfant comprend la manœuvre qui lui est demandée. Par ailleurs, aucune étude n'a été menée en dessous de cet âge.

Le produit se présente en flacon avec bouchon presseur et le nombre de doses à administrer est donc exprimé en pression (photo ci-dessous). Il est extrêmement important



que les gouttes soient déposées sous la langue et qu'elles y restent durant 2 minutes pour assurer une résorption complète du produit. Il est conseillé de boire un peu ou de se rincer la bouche après les deux minutes pour diminuer la sensation de picotement fréquemment ressentie.

Divers schémas ont été proposés. Le schéma actuel comporte une progression des doses sur 11 jours consécutifs puis une dose d'entretien (8 pressions du flacon à 300 IR) 2 fois par semaine. Le traitement est administré tout au long de l'année et doit être poursuivi pour une durée de 3 à 5 ans, à évaluer au cas par cas. Le schéma sur 6 mois peut-être utilisé pour les pollens. La DSSL doit alors être commencée 3 mois avant la période pollinique et poursuivie jusqu'à la fin de celle-ci au rythme de 3 fois par semaine la dose d'entretien. Par ailleurs, si la symptomatologie est perannuelle, un anti-histaminique doit être prescrit concomitamment pour améliorer rapidement l'état clinique. Il n'y a aucune interaction entre la prise d'un anti-histaminique et l'ITS. **La DSSL ne doit pas être interrompue ou adaptée durant la saison pollinique comme c'est le cas pour la voie sous-cutanée.**

La fréquence et les caractéristiques des effets secondaires sont identiques chez les adultes et les enfants (tableau 2). Les réactions les plus fréquentes sont : prurit palatin, œdème labial ou sublingual, douleurs abdominales ou diarrhées

Tableau 2. Effets secondaires observés durant l'ITS sublinguale chez 347 patients

	Placebo	ITS
Peau	10	10
Bouche	13	61
Rhinite	12	11
Troubles digestifs	15	47
Sifflements	21	9
Conjonctivite	2	3
Œdème laryngé	0	2
Aphtes	1	1
Céphalées	4	1

Tableau 3. Contre-indications de l'ITS sublinguale

Contre-indication absolue	Contre-indication temporaire
Maladie auto-immune, déficit immunitaire, traitement immunosuppresseur	Pathologie allergique non stable
Cancer actif	Plaie buccale aiguë
Asthme sévère non contrôlé (VEMS < 70 %)	Soins dentaires actifs
Bêta-bloquants	Gingivite avec saignements
Lésions persistantes de la muqueuse buccale	État fébrile aigu
Âge (pas en dessous de 4 ans)	Grossesse

à la phase d'initiation. Aucune réaction anaphylactique généralisée n'a été décrite à ce jour. Les **contre-indications** sont reprises dans le tableau 3.

La prise d'inhibiteurs de l'angiotensine convertase n'est pas une contre-indication absolue mais sachant que ce médicament est responsable d'œdème buccal, il n'est pas recommandé.

Le **coût du traitement** est sans conteste un frein à son utilisation correcte. Le traitement bien conduit selon les recommandations internationales revient à environ à 498 euros par an par tranche de 83 euros qui est le prix du cofret utilisé durant environ deux mois. La Belgique est un des seuls pays européens à considérer ce médicament comme traitement de luxe donc non remboursé. Il faut signaler toutefois une prise en charge complète du traitement par la caisse de prévoyance de la SNCB pour ses affiliés sur rapport du médecin spécialiste. La mutualité socialiste rembourse par ailleurs 25 € par an.

CONCLUSION

La désensibilisation par voie sublinguale est un traitement sûr et efficace des rhinites polliniques et de l'asthme léger à modéré qui lui est associé. L'allergie aux acariens est moins influencée par l'immunothérapie spécifique bien qu'elle fasse partie intégrante de l'ensemble des mesures à proposer.

La désensibilisation spécifique sublinguale ne doit pas être interrompue ou adaptée durant la saison pollinique comme c'est le cas pour la voie sous cutanée.

La DSSL permet d'éviter les trois ennuis liés à la désensibilisation sous-cutanée à savoir la piqûre, la visite chez le médecin et les effets secondaires systémiques. ■

BIBLIOGRAPHIE

1. Charpin D, Raheison C, Dutau H, Taytard A. Épidémiologie des maladies allergiques respiratoires : données actuelles. *Rev Mal Respir* 2000; **17**: 139-58.
2. Texte d'actualisation de l'OMS. Immunothérapie des allergènes : traitement vaccinal des maladies allergiques. *Rev Fr Allergol* 1999; **39**; 5: 385-444.
3. Malling H, Weeke B. Immunotherapy. Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 1993; **48** (suppl. 14): 9-35.
4. Jung CM, Prinz JC, Rieber EP, Ring J. A reduction in allergen-induced Fc epsilon R2/CD23 expression on peripheral B cells correlates with successful hyposensitization in grass pollinosis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; **95**: 77-87.
5. Canonica G W, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; **3**: 437-48.
6. Malling H, Abreu-Nogueira J, Alvarez-Cuesta E, Björkstén B, Bousquet J, Cailliot D, Canonica GW, Passalacqua G, Saxonis-Papageorgiou P, Valovirta E. Local immunotherapy. *Allergy* 1998; **53**: 933-44.
7. Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systemic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; **60**: 4-12.
8. Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F et al. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollens allergen-specific immunotherapy. A randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004; **59** (1): 45-53.
9. Charpin J, Vervloet D. Allergologie. Troisième édition Flammarion. 1992: 407.
10. Asero R. How long does the effect of birch pollen injection SIT on apple allergy last? *Allergy* 2003; **58** (5): 435-8.

Texte demandé par la Rédaction.
Reçu en 12/2006.

EN PRATIQUE, NOUS RETIENDRONS

1. Le traitement de la maladie allergique comporte trois niveaux : l'éviction allergénique, le traitement symptomatique et l'immunothérapie spécifique.
2. La justification de la prescription d'une immunothérapie dépend du degré d'amélioration apportée par les médicaments nécessaire au contrôle des symptômes et de la possibilité de réussir une éviction efficace des allergènes.
3. L'efficacité de la désensibilisation sublinguale (DSSL) est actuellement dans la rhinite pollinique, la même que celle de la désensibilisation sous-cutanée. Son avantage réside surtout dans l'absence d'effets secondaires systémiques rares mais sévères rencontrés avec la désensibilisation par voie sous-cutanée. Elle est, cependant, moins efficace sur l'allergie aux acariens.
4. La DSSL permet donc d'éviter les trois ennuis liés à la désensibilisation sous-cutanée à savoir la piqûre, la visite chez le médecin et les effets secondaires systémiques. Son coût reste cependant un frein à son utilisation correcte.

La Rédaction