

Actualités sur l'immunothérapie par voie sublinguale

Sublingual immunotherapy

A. Didier*, C. Mailhol*

Seul traitement étiologique des maladies allergiques, l'immunothérapie allergénique (ITA), autrefois communément appelée "désensibilisation", a été parfaitement décrite dès 1911 par L. Noon et J. Freeman dans sa modalité d'administration sous-cutanée encore pratiquée de nos jours (1). Depuis les années 1990, elle n'a cessé d'évoluer, que ce soit en termes de voie d'administration ou de qualité des extraits utilisés (figure). La voie sublinguale est devenue en France et dans certains pays européens la voie d'administration préférentielle de ce traitement. La publication d'essais à grande échelle, de méthodologie rigoureuse (double aveugle contre placebo) dans la rhinite et l'asthme allergiques et des progrès dans la galénique avec la mise au point, pour certains extraits, de formes en comprimé, apportent un support scientifique indispensable à cette voie d'administration initialement utilisée de façon empirique. Grâce à ces progrès, l'immunothérapie sublinguale (ITSL), d'administration simple et dont le rapport bénéfice/risque est indiscutablement amélioré, devient accessible à un plus grand nombre de patients.

La voie sublinguale en pratique

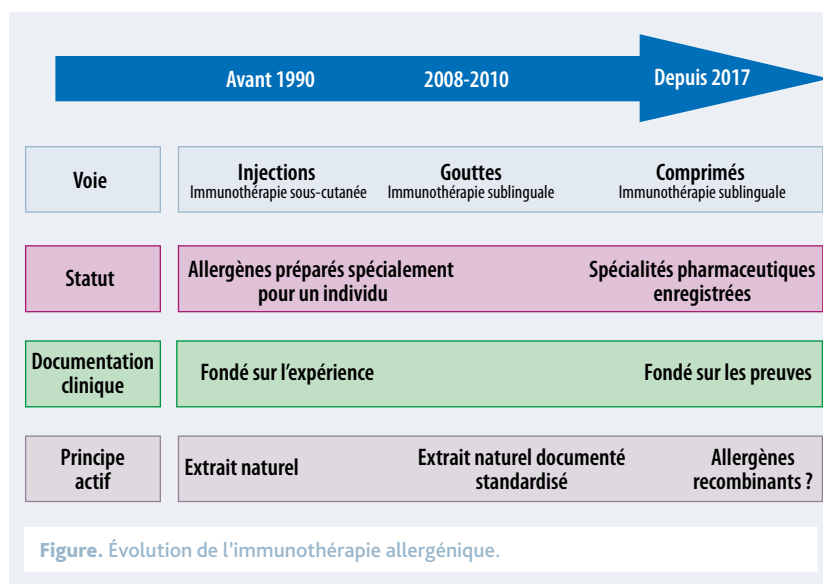
Elle a été développée à partir des années 1990, initialement avec des solutions d'allergènes standardisées, répondant à la réglementation APSI (Allergène préparé spécifiquement pour un individu). Les solutions sont préparées par le laboratoire sur prescription du praticien et adressées directement au patient. Leur stabilité est garantie durant 6 mois avant l'ouverture des flacons. La voie sublinguale doit être différenciée de la voie orale : en effet, le produit, sous forme de gouttes, est déposé sous la langue et gardé en bouche pendant 2 minutes avant d'être dégluti. En France, 2 laboratoires ont commercialisé depuis quelques années des formes

en comprimé à dissolution rapide pour le traitement de l'allergie aux pollens de graminées. L'une de ces formes, commercialisée par le laboratoire ALK-Abello, contient un seul pollen extrait allergénique de graminées de phléole des prés, *Phleum pratense*, dans un comprimé lyophilisé à 75000 SQT (Standardized Quality Tablet) [2]. Une autre spécialité, commercialisée par le laboratoire Stallergènes, comporte 5 pollens de graminées (ivraie, *Lolium perenne*; pâturin, *Poa pratensis*; phléole, *P. pratense*; dactyle, *Dactylis glomerata*; flouve, *Anthoxanthum odoratum*) et est déclinée sous forme de lyophilisat dosé à 300 et 500 IR (index de réactivité) [3]. Ces formes en comprimé permettent une excellente reproductibilité de la dose administrée à chaque prise et n'imposent pas les contraintes de conservation dans un lieu réfrigéré que nécessitent les solutions d'allergènes. Le développement clinique se poursuit pour d'autres allergènes, pollen de bouleau, acariens et ambroisie, notamment. Néanmoins, il



A. Didier

* Pôle des voies respiratoires, hôpital Larrey, CHU de Toulouse.



Mots-clés

Immunothérapie allergénique

Immunothérapie sublinguale

Asthme

Rhinite allergique

Immunothérapie en comprimé

Résumé

L'immunothérapie sublinguale (ITSL) a largement supplanté en France et dans plusieurs pays d'Europe la voie sous-cutanée. Le développement de comprimés pour certains allergènes (acariens et pollens de graminées, notamment) permet de disposer d'études à grande échelle et de bonne qualité méthodologique, apportant des données nouvelles sur l'efficacité et la tolérance du traitement dans la rhinite et l'asthme allergiques. L'ITSL est efficace sur l'ensemble des symptômes de la rhinite allergique, y compris les symptômes oculaires. La taille de l'effet est équivalente ou supérieure à celle obtenue avec les traitements symptomatiques classiques. L'effet persistant à l'arrêt du traitement est formellement démontré et un effet préventif sur le développement de l'asthme est probable. L'ITSL est bien tolérée chez le patient atteint d'asthme, y compris lorsque celui-ci est incomplètement contrôlé. Chez l'asthmatique allergique aux acariens, elle permet de réduire le risque d'exacerbation et la dose quotidienne de corticoïdes inhalés nécessaire au contrôle de l'asthme. Les effets indésirables sont fréquents mais essentiellement locaux, le plus souvent bénins, ne compromettant pas la poursuite du traitement, y compris chez l'asthmatique.

Summary

In France and in several European countries Sublingual immunotherapy (SLIT) has supplanted the traditional subcutaneous mode of administration. With the development of tablets for pollen and mite allergens, several large double blind placebo controlled studies has been conducted. They demonstrated significant efficacy on all the symptoms of allergic rhino-conjunctivitis and confirmed improvement in benefit/risk ratio compared to SLIT. In allergic rhinitis patients, the size of the effect is comparable or even superior to those obtain with symptomatic treatments. Moreover, a prolonged effect is demonstrated up to two years after cessation of the treatment. SLIT is well tolerated in asthmatic patient even when complete control is not achieved. In mite allergic asthma SLIT reduces rate of disease exacerbation and allows to decrease the diary dose of inhaled steroid. SLIT side effects are frequent but mainly at local site of administration. They are usually mild and doesn't jeopardize further continuation of the treatment.

Keywords

Allergen-specific immunotherapy

Sublingual immunotherapy

Asthma

Allergic rhinitis

Allergen tablets

est peu probable que tous les allergènes, a fortiori ceux qui sont le moins fréquemment impliqués en allergie respiratoire, puissent bénéficier d'une commercialisation sous cette forme galénique compte tenu du coût que représente son développement.

Mécanismes d'action de l'immunothérapie sublinguale

L'efficacité de l'ITA est globalement attribuée à la réorientation du système Th2 vers le Th1 mais, surtout, à l'intervention des cellules T régulatrices modulant les réponses lymphocytaires T et B (4). Dans la voie sublinguale, les cellules présentatrices de l'antigène localisées au niveau de la muqueuse buccale joueraient un rôle prépondérant dans l'induction des lymphocytes T régulateurs (5). L'une des voies explorées pour augmenter l'efficacité de l'ITA sublinguale vise d'ailleurs à améliorer encore la disponibilité et le temps de contact de l'allergène avec la muqueuse buccale et, par voie de conséquence, avec les effecteurs de la réponse immune (6).

Qu'attendre de l'immunothérapie sublinguale dans le traitement de la rhinite allergique ?

Depuis 2003, de très (peut-être trop) nombreuses méta-analyses ont été publiées concernant l'efficacité de l'ITSL dans la prise en charge de la rhinite allergique (7). Toutes mettent en évidence une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo des critères d'évaluation habituels de la rhinite allergique que sont la consommation médicamenteuse et le score de symptômes incluant les symptômes oculaires, fréquemment présents, notamment en cas d'allergie pollinique. En ce qui concerne l'ITSL au pollen, cet effet est perceptible dès la première saison de traitement, sous réserve d'une administration du traitement au moins 3 à 4 mois avant le commencement de la saison pollinique concernée. Néanmoins, certains auteurs ont émis des réserves sur la signifi-

cativité clinique des effets constatés (8). De fait, ces méta-analyses amalgament souvent des essais très hétérogènes par leur taille, le type d'extrait utilisé et sa forme galénique, sans parler de la diversité des scores de symptômes utilisés, ce qui peut largement contribuer à entretenir la polémique. Cependant, si l'on analyse les essais à grande échelle publiés dans le cadre du développement des comprimés de graminées ou d'acariens, leur méthodologie est suffisamment rigoureuse et répétitive pour confirmer l'efficacité clinique de l'ITSL dans l'amélioration des symptômes de la rhinite allergique (9-11). Des essais de grande taille portant sur les formes en comprimé ont également été réalisés spécifiquement chez l'enfant et l'adolescent, dont les résultats sont similaires à ceux obtenus chez l'adulte (12, 13). Concernant l'importance clinique des effets observés, S.R. Durham et al. ont récemment réalisé une méta-analyse comparant la taille de l'effet obtenu sur le score des symptômes de rhinite à partir d'analyses poolées d'études portant soit sur des traitements pharmacologiques (desloratadine, montélukast ou mométasone intranasale), soit sur des comprimés d'ITSL pour différents allergènes (acariens, graminées ou ambrosie) [14]. Les auteurs concluent que l'effet observé avec l'ITSL en comprimé, quel que soit l'allergène considéré, est de taille équivalente à celui obtenu avec la corticothérapie locale et supérieure à celui obtenu dans les essais évaluant l'antihistaminique ou l'antileucotriène.

Dans la rhinite allergique, peut-on espérer un effet durable de l'immunothérapie sublinguale à l'arrêt du traitement ?

Des essais spécifiquement conçus pour tenter de répondre à cette question ont confirmé l'effet persistant de l'ITSL au moins 2 ans après l'arrêt de celle-ci chez des patients ayant bénéficié pendant les 3 années précédentes d'une ITSL en comprimé au pollen de graminées (15, 16). Cet effet persistant à l'arrêt du traitement, maintenant bien démontré, confirme que l'ITA est susceptible de modifier durablement l'histoire naturelle de la maladie allergique.

Dans le même ordre d'idées, un effet préventif de la survenue de l'asthme par l'ITA est souvent mis en avant comme un argument important en faveur de l'utilisation de cette technique chez les sujets atteints de rhinite allergique. Jusqu'à présent, cela reposait essentiellement sur des études purement observationnelles et rétrospectives, comparant le risque de survenue d'asthme chez des patients rhinitiques ayant préalablement reçu une ITA par voie sous-cutanée ou sublinguale et chez des patients atteints de rhinite allergique n'ayant pas reçu ce type de traitement (17, 18). Une étude clinique prospective à grande échelle ayant pour objectif la prévention secondaire de l'asthme chez des enfants atteints d'une rhinite allergique au pollen de graminées par administration d'une ITSL en comprimé (phléole 75 000 SQT) comparativement à un groupe placebo vient de se terminer et est en cours d'analyse (19). Les premiers résultats, communiqués mais non encore publiés, montrent que, après 3 ans de traitement, il existe une réduction significative des symptômes d'asthme chez les enfants ayant reçu le traitement actif et que cette différence persiste durant les 2 années suivant l'arrêt de celui-ci. Il s'agit bien sûr de données particulièrement importantes pour le positionnement précoce de l'ITSL dans la prise en charge de la rhinite allergique.

Faut-il reconsidérer la place de l'immunothérapie sublinguale dans la prise en charge de l'asthme allergique ?

Que ce soit dans les recommandations françaises ou internationales (*Global Initiative for Asthma* [GINA]), l'ITA n'est pas clairement identifiée comme un traitement potentiel de l'asthme. Il faut également rappeler que l'ITA par voie sous-cutanée reste contre-indiquée chez les patients atteints d'asthme non contrôlé et/ou ayant des perturbations de leur fonction ventilatoire, ce qui en limite l'intérêt. Avec l'ITSL, des données récentes provenant de 3 études à grande échelle, conduites en prospectif et en double aveugle contre placebo, bouleversent la vision classique de l'ITA dans l'asthme.

Une première étude randomisée en double aveugle contre placebo, portant sur 484 adultes asthmatiques et ayant pour objectif le contrôle de l'asthme via la recherche de la dose de corticoïde inhalé minimale efficace, a été effectuée avec un extrait d'acarien en

suspension (mélange de *Dermatophagoïdes pteronyssinus* [DP] et de *Dermatophagoïdes farinae* [DF]). L'étude comportait 2 bras : l'un (n = 308) recevait un traitement de 12 mois par ITSL avec une solution d'acariens (dosée à 300 IR) ; l'autre (n = 157) prenait une solution placebo. L'objectif principal sur l'ensemble de la population n'a pas été atteint. Cependant, il l'a été dans le sous-groupe de 175 asthmatiques ayant initialement un traitement à dose moyenne ou élevée (400 à 800 µg de budésonide par jour à l'inclusion). Dans ce sous-groupe, il a été possible de réduire la dose de corticoïdes inhalés de façon significative, de 218 µg dans le bras recevant l'ITSL contre 126 µg dans le bras placebo (p = 0,004) [20]. La même année, une étude d'efficacité et de recherche de dose utilisant des comprimés d'acariens, comportant 3 bras actifs (1, 3 et 6 SQ-HDM [*House Dust Mite*]) et 1 bras placebo a inclus 604 asthmatiques âgés de 14 ans et plus. L'objectif principal, qui était la réduction de la dose de corticothérapie inhalée, a été atteint dans le bras actif comportant la dose la plus élevée (6 SQ-HDM) [21]. Cette diminution du traitement inhalé de l'asthme était obtenue sans altération du contrôle de la maladie. L'amélioration était significative statistiquement mais modeste pour l'ensemble du groupe traité, avec une diminution de 81 µg de budésonide par rapport au groupe placebo (p = 0,004). Cependant, une analyse du sous-groupe (n = 98) initialement traité par des doses moyennes de budésonide et dont l'asthme était partiellement contrôlé (400 à 800 µg de budésonide par jour et score ACQ [*Asthma Control Questionnaire*] 1 à 1,5) a mis en évidence une diminution plus importante, dans ce sous-groupe, de la dose de corticoïdes inhalés de 327 µg par jour que dans le groupe placebo (22). On soulignera ainsi la grande cohérence quant à la réduction de la dose de corticoïdes inhalés entre ces 2 essais conduits avec 2 formes galéniques différentes. Enfin, un essai cliniquement plus pertinent a été conduit, sur 18 mois, chez 834 patients atteints d'asthme partiellement contrôlé, avec pour critère principal le délai d'apparition de la première exacerbation modérée à sévère d'asthme (23). Il comportait 2 bras de traitement actif (6 et 12 SQ-HDM) et 1 bras placebo. L'objectif principal a été atteint, avec un délai de survenue de la première exacerbation à 100 jours pour le placebo contre 170 et 180 jours, respectivement, pour le comprimé à 6 et 12 SQ-HDM.

Un point important de ces études concerne la tolérance de l'ITSL chez les patients asthmatiques. En effet, dans les 2 études effectuées avec les comprimés, il n'était pas rapporté de réaction allergique systémique sévère (21, 23). Les effets

indésirables les plus fréquents étaient des réactions locales bien connues avec la voie sublinguale (prurit oral, œdème buccal, irritation pharyngée), observées à une fréquence plus élevée pour les doses les plus fortes, mais ne conduisant que rarement à l'arrêt du traitement (21, 23). Il n'était pas observé d'effets indésirables inhabituels en type ou en fréquence dans le sous-groupe des patients atteints d'asthme initialement non contrôlé (21, 23).

À la suite de ces publications, le comprimé d'acariens utilisé dans ces études a obtenu une AMM européenne, mentionnant l'indication suivante : "chez les adultes âgés de 18 à 65 ans qui, sur la base d'un diagnostic réunissant une histoire clinique évocatrice et la positivité d'un test de sensibilisation aux acariens de la poussière de maison (prick test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques), présentent : une rhinite allergique persistante modérée à sévère aux acariens insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques *et/ou* un asthme allergique aux acariens insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés et associé à une rhinite allergique légère à sévère aux acariens".

Ces nouvelles données permettent d'envisager une place, à l'avenir, pour l'ITSL en comprimé chez les patients atteints d'asthme incomplètement contrôlé, avec un objectif de réduction des exacerbations mais aussi, éventuellement, de diminution du traitement de fond par corticoïdes inhalés. Par ailleurs, ce traitement s'inscrit dans une prise en charge globale des voies aériennes visant également à améliorer la symptomatologie nasale, très fréquemment associée à l'asthme et à son mauvais contrôle.

A. Didier déclare avoir perçu des honoraires pour participation à des groupes d'experts et conseils de la part des laboratoires ALK et Stallergènes et a été coordonnateur de deux essais thérapeutiques promus par le laboratoire Stallergènes.

C. Mailhol déclare avoir perçu des soutiens financiers pour participation à des congrès de la part des laboratoires ALK et Stallergènes.

Quels sont les risques et effets indésirables de l'immunothérapie sublinguale ?

Dans les essais de grande taille, les effets indésirables sont fréquents mais essentiellement locaux,

à type de picotements ou de prurit buccal, ou loco-régionaux, avec des douleurs épigastriques ou des troubles du transit (24). Ils durent quelques minutes après la prise du comprimé et disparaissent, le plus souvent, après quelques jours de traitement. Lors de l'administration sur plusieurs saisons polliniques, la fréquence des effets indésirables et leur sévérité diminuent nettement au fil des saisons (24). Dans les essais cliniques, 3 à 5 % des patients sont sortis d'étude à cause des effets indésirables (9, 10, 12, 13, 24). Il n'y a pas à ce jour de décès rapporté avec l'ITSL. Six cas de réactions sévères ont été rapportés en dehors des essais cliniques (25). Dans les 6 cas décrits, les produits utilisés pour la désensibilisation ne correspondaient pas aux recommandations actuelles en matière d'indication ou de choix des allergènes.

Si la tolérance de l'ITSL apparaît donc excellente, y compris chez les patients atteints d'asthme incomplètement contrôlé, la fréquence des effets indésirables locaux justifie une information précise des patients pour éviter l'abandon du traitement lors des premières prises. Il est également recommandé que la première prise, pour les comprimés, soit effectuée au cabinet du médecin.

Conclusion

Le développement de la voie sublinguale a permis d'améliorer le rapport bénéfice/risque de l'ITA et sa faisabilité, en particulier chez l'enfant et chez l'asthmatique allergique. Les données obtenues dans les études de développement des formes en comprimé confirment l'efficacité de ces dernières sur les symptômes de l'allergie respiratoire aux niveaux du nez et des bronches, mais aussi l'effet du traitement sur l'histoire naturelle de la maladie allergique. Ces résultats constituent un véritable renouveau pour l'ITA allergénique, permettant d'espérer une clarification de son positionnement non seulement dans le traitement de la rhinite mais aussi de l'asthme allergique. ■

Références bibliographiques

1. Freeman J, Noon L. Further observation on the treatment of hay-fever by hypodermic inoculation of pollen vaccine. *Lancet* 1911;2:814-7.
2. Résumé des caractéristiques du produit Grazax®. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0242476.htm>
3. Résumé des caractéristiques du produit Oralair®. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0170321.htm>
4. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ J* 2015;8:17.

5. Novak N, Bieber T, Allam JP. Immunological mechanisms of sublingual allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011;66:733-9.
6. Moingeon P, Lombardi V, Saint-Lu N, Tourdot S, Bodo V, Mascarell L. Adjuvants and vector systems for allergy vaccines. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31:407-19.
7. Ridolo E, Incorvaia C, Gritti BL, Passalacqua G. The current overuse and misuse of meta-analyses on sublingual immunotherapy: the case of grass pollen allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017;17:12-6.

8. Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, La Piana S, Di Lorenzo G. Efficacy of Grass Pollen Allergen Sublingual Immunotherapy Tablets for Seasonal Allergic Rhinocconjunctivitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015;175:1301-9.



Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

Références bibliographiques (suite de la page 24)

9. Didier A, Wahn U, Horak F, Cox LS. Five-grass-pollen sublingual immunotherapy tablet for the treatment of grass-pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis: 5 years of experience. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:1309-24.
10. Nelson H, Blaiss M, Nolte H, Würtz SØ, Andersen JS, Durham SR. Efficacy and safety of the SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in mono- and polysensitized subjects. *Allergy* 2013;68:252-5.
11. Klimek L, Mosbech H, Ziegelmayer P, Rehm D, Stage BS, Demoly P. SQ house dust mite (HDM) SLIT-tablet provides clinical improvement in HDM-induced allergic rhinitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:369-77.
12. Wahn U, Tabar A, Kuna P et al.; SLIT Study Group. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:160-6.
13. Blaiss M, Maloney J, Nolte H, Gawchik S, Yao R, Skoner DP. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:64-71.
14. Durham SR, Creticos PS, Nelson HS, Li Z, Kaur A, Meltzer EO, Nolte H. Treatment effect of sublingual immunotherapy tablets and pharmacotherapies for seasonal and perennial allergic rhinitis: Pooled analyses. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1081-8.
15. Durham SR; GT-08 investigators. Sustained effects of grass pollen AIT. *Allergy* 2011;66(Suppl. 95):50-2.
16. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Sussman GL. Prolonged efficacy of the 300IR 5-grass pollen tablet up to 2 years after treatment cessation, as measured by a recommended daily combined score. *Clin Transl Allergy* 2015;5:12.
17. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62:943-8.
18. Novembre E, Galli E, Landi F et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:851-7.
19. Valovirta E, Berstad AK, de Blic J; GAP investigators. Design and recruitment for the GAP trial, investigating the preventive effect on asthma development of an SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in children with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Ther* 2011;33:1537-46.
20. Wang L, Yin J, Fadel R, Montagut A, de Beaumont O, Devillier P. House dust mite sublingual immunotherapy is safe and appears to be effective in moderate, persistent asthma. *Allergy* 2014;69:1181-8.
21. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:568-75.
22. De Blay F, Kuna P, Prieto L et al. SQ HDM SLIT-tablet (ALK) in treatment of asthma--post hoc results from a randomized trial. *Respir Med* 2014;108:1430-7.
23. Virchow JC, Backer V, Kuna P et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:1715-25.
24. Didier A, Bons B. Safety and tolerability of 5-grass pollen tablet sublingual immunotherapy: pooled analysis and clinical review. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:777-88.
25. Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy* 2011;66:740-52.