

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le Mercredi 4 novembre 2015 à 18h15
Par Mlle PLUQUET Aline**

**PRISE EN CHARGE DE LA RHINITE, CONJONCTIVITE ET DE L'ASTHME
ALLERGIQUES AUX POLLENS DE GRAMINEES : PLACE DE
L'IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE PAR VOIE SUBLINGUALE.**

Membres du jury:

Président : LUYCKX Michel, praticien hospitalier, chef du service de la pharmacie de l'hôpital de Denain, professeur en pharmacie clinique à la faculté de pharmacie de Lille.

Assesseur : ROGER Nadine, maître de conférences en immunologie à la faculté de pharmacie de Lille.

Membres extérieurs : ROUSSEL Céline, médecin allergologue.

HERWYN Isabelle, pharmacien titulaire à Denain.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPREZ Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services:	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique

M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle

M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique



Université Lille Nord de France
Pôle de Recherche
et d'Enseignement Supérieur



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A mon président de thèse, Monsieur Michel Luyckx, praticien hospitalier et chef du service de la pharmacie de l'hôpital de Denain, maître de conférences en pharmacie clinique à la faculté de pharmacie de Lille

Pour avoir accepté de présider ma thèse, c'est un véritable honneur. C'était un plaisir d'assister à vos cours, toujours bien structurés et très intéressants. Merci aussi pour votre accueil au sein de votre service, j'ai beaucoup apprécié travailler avec votre équipe. C'était un stage très formateur.

A ma maître de thèse, Madame Nadine Roger, maître de conférences en immunologie à la faculté de pharmacie de Lille

Pour avoir accepté de m'encadrer sur ce projet mais aussi pour votre travail, votre implication au sein de la faculté. J'avais à cœur de finaliser mes études avec une thèse qui me correspond et vos conseils m'ont été précieux pour mener à bien ce travail. J'ai beaucoup apprécié nos échanges et je vous suis reconnaissante du temps que vous m'avez accordé. Veuillez accepter mes sincères remerciements.

Au Docteur Céline Roussel, médecin allergologue à Roubaix et au sein du service de Pneumologie Immuno-Allergologie du Professeur Wallaert à l'hôpital Calmette et membre du jury

Pour le temps que tu m'as accordé durant le stage, mais aussi par la suite, pour mener à terme ma thèse. Nos échanges ont été très intéressants, nous sommes, je trouve, un bon exemple de coordination entre médecin et pharmacien. Merci de m'avoir accueillie au cours de tes consultations et merci pour tes conseils avisés. C'est grâce à toi que j'ai eu l'idée de travailler sur ce sujet et c'est un honneur pour moi de t'avoir parmi mon jury.

A ma maître de stage, Madame Isabelle Herwyn, pharmacien titulaire à la pharmacie HERWYN à Denain et membre du jury

Pour m'avoir ouvert les portes de votre pharmacie durant six années. Il était important pour moi de travailler en pharmacie en complément de mes études afin d'acquérir de l'expérience. Grâce à vous, j'ai pu évoluer au sein d'une équipe dynamique et compétente. Votre place parmi le jury était pour moi évidente.

Je souhaitais remercier aussi toutes les personnes, qui, de près ou de loin ont contribué à ma formation :

A la HERWYN's team

C'est avec le cœur serré que je vous ai quittés en abandonnant par la même occasion mon statut d'étudiant pour le titre de pharmacien. Vous m'avez tous à un moment ou à un autre apporté quelque chose. Je ne vous oublierai pas, un grand merci !

A l'équipe de la pharmacie de l'hôpital de Denain

Merci à tous pour votre accueil, c'était vraiment agréable de travailler en votre compagnie, j'en garde un très bon souvenir.

Au Professeur Wallaert et l'ensemble du service de Pneumologie Immuno-Allergologie de l'hôpital Calmette à Lille

Merci pour votre accueil, votre gentillesse et votre bonne humeur. C'était un vrai plaisir de travailler avec vous à l'occasion d'un de mes stages hospitalo-universitaires. Quatre mois seulement mais, ils ont été pour moi très enrichissants, j'ai beaucoup appris au sein de toute l'équipe.

A l'équipe de la pharmacie de l'hôpital intercommunal de Wasquehal

Merci pour votre gentillesse, j'ai vraiment apprécié travailler avec vous durant ces quatre mois.

A l'ensemble des professeurs de l'université de pharmacie de Lille, les professeurs du lycée Jules Mousseron, du collège Bayard et les instituteurs des écoles Voltaire et Diderot de Denain

Merci à **mes lectrices**, Maud et Marie-Pierre pour avoir pris le temps de lire l'ensemble de mon travail et corriger les fautes.

Merci à Péroline pour avoir pris le temps de m'écouter lors de la préparation de la soutenance

Je dédie cette thèse :

A mes parents

Vous avez fait des sacrifices pour m'offrir un cadre idéal de travail et je vous en remercie du fond du cœur. Aujourd'hui, vous êtes fiers de ma réussite mais vous pouvez aussi être fiers de vous car je vous la dois en partie. Merci pour votre aide au quotidien, vous êtes des parents géniaux. Je vous aime !

A mes frères : Lionel et Frédéric

Plus jeunes, on se chamaillait souvent mais en grandissant, nous sommes devenus plus complices. J'ai beaucoup de chance de vous avoir, je sais que je peux compter sur vous en cas de besoin. Ce n'est pas dans nos habitudes de se dire ce que l'on ressent alors je profite de ces quelques lignes pour vous confier que je suis fière de vous, des hommes que vous êtes devenus. Je vous aime !

A mes belles sœurs : Maud, Emeline et Péroline

Vous êtes toutes les trois les sœurs que je n'ai pas eues. Merci pour votre soutien et votre écoute durant mes études mais aussi dans la vie de tous les jours. J'ai beaucoup de chance de vous avoir, c'est vraiment agréable de se retrouver en famille.

A mon filleul Gabin

Je suis fière d'être ta marraine, chaque jour c'est un plaisir de te voir grandir. Tonton " ien " et moi serons toujours là pour toi, marraine t'aime très fort.

A ma famille :

A mémé Tu m'as toujours soutenue et encouragée durant toutes ces années et je t'en remercie du fond du cœur. Merci de tout ce que tu fais pour nous au quotidien, pour tes enfants, tes petits-enfants et arrières petits-enfants. Tu as toujours fait en sorte qu'on reste soudé, on peut te confier n'importe quoi tu le garderas pour toi. C'est ça qui fait de toi une super mémé. On t'aime mémé coucou !

A ma tata Merci d'être là au quotidien pour prendre soin de mes cheveux mais aussi pour m'écouter quand j'ai besoin de parler. Tu es, pour moi, une deuxième maman.

A mon parrain, mes grands-parents, tantes, oncles, cousins et cousines

La famille a toujours été quelque chose d'important pour moi, je tiens énormément à vous.

A ma belle-famille :

Merci pour votre soutien et votre présence au quotidien. Il y a plus de six ans maintenant, vous m'avez accueillie les bras ouverts et depuis, vous faites partie de ma famille. Je me suis attachée à vous et j'espère que l'union de nos deux familles donnera naissance à de beaux moments ensemble.

A Sacha C'est une joie de te voir grandir, tu pourras toujours compter sur ton parrain et ta tata Aline, on t'aime très fort.

A mes amis : Déborah, Romain, Adeline et David

On se connaît depuis le lycée et beaucoup de choses ont changé depuis, excepté mon amitié pour vous. Oui j'avoue c'est une phrase un peu cliché mais je nous revois lors des résultats du bac, une journée mémorable où tout a basculé et puis je nous vois aujourd'hui et je mesure le chemin parcouru. Ce n'est pas toujours facile de se voir mais je ne conçois pas ma vie sans vous. Vous êtes mes plus fidèles amis, je tiens énormément à vous. Merci d'avoir été là durant ces années d'étude pour m'épauler, m'écouter et me rassurer. Je suis fière de vous et de votre parcours ! Encore une fois, toutes mes félicitations pour vos unions et tous mes vœux de bonheur... Je vous adore !

A mes pharmaciennes préférées : Amélie, Emeline et Justine

Mes trois compagnons de route ! Merci à vous trois pour tous ces bons moments passés et votre soutien. Sans vous, ma vie à Lille aurait été beaucoup plus difficile et grâce à vous, j'en garde de bons souvenirs. Loin de ma famille, j'ai trouvé en vous le pilier qui me manquait. Un merci particulier à ma binôme, ma p'tite Juju, j'ai adoré travailler avec toi, une véritable osmose. J'espère vraiment que malgré la distance, malgré nos vies bien remplies, on gardera contact. Je vous adore !

A Edwige, Esther et Sarah

Merci d'avoir été là pour partager ces dernières années de fac.

A mon p'ti homme Adrien

Je te remercie particulièrement pour ton immense soutien durant ces années d'étude. On s'est rencontré à une période délicate, en pleine préparation du concours, mais tu m'as permis de m'évader, de décompresser et de l'aborder avec plus de sérénité. Tu as fait preuve d'une patience exemplaire. Les périodes d'examen étaient pour moi un calvaire mais je sais que pour toi c'était aussi difficile. Chaque dimanche, c'était avec le cœur lourd que je te quittais, tu m'as énormément manqué. Aujourd'hui nos études sont derrière nous. La vie nous met à l'épreuve ces temps-ci, ton absence est difficile à vivre mais c'est à mon tour d'être patiente. Je suis fière du chemin que tu as parcouru et des efforts que tu fais aujourd'hui pour un avenir meilleur. J'ai hâte que tu reviennes... Tes petites maladresses me font rire, parfois m'exaspèrent... mais derrière ça, se cache l'homme le plus attentionné que je connaisse. Je ne conçois pas ma vie sans toi. Je t'aime...

Je n'oublie pas ceux qui ne sont plus là aujourd'hui, pépé Jean et mémé Lily.

Prise en charge de la rhinite, conjonctivite et de l'asthme allergiques aux pollens de graminées : place de l'immunothérapie spécifique par voie sublinguale.

Sommaire

Glossaire.....	18
Table des figures.....	20
Introduction.....	22
I. L'allergie aux pollens de graminées et ses traitements.....	23
A. L'allergie aux pollens.....	23
1. Epidémiologie.....	23
a. Etat des lieux mondial.....	23
b. Etat des lieux européen.....	24
c. Etat des lieux français.....	24
2. Les facteurs impliqués dans les allergies.....	25
a. Généralités sur les différents allergènes.....	25
b. Les pollens de graminées.....	27
c. Les facteurs favorisant ou aggravant les allergies.....	31
i. La prédisposition génétique.....	31
ii. L'environnement.....	31
iii. La théorie de l'hygiène.....	33
3. Définition et symptomatologie.....	34
a. De la rhinite allergique.....	34
b. De la conjonctivite allergique.....	37
c. De l'asthme allergique.....	40
4. La physiopathologie de ces pathologies allergiques.....	42
a. La phase de sensibilisation.....	43
b. La phase effectrice.....	44
B. La démarche diagnostique de l'allergie.....	45
1. L'anamnèse.....	46
2. L'examen clinique.....	47
3. Les examens paracliniques.....	47
4. Les tests diagnostiques.....	48

a.	Les tests multi-allergéniques de diagnostic.....	49
b.	Les "prick-tests".	50
c.	Le dosage des IgE spécifiques.....	53
d.	Les tests de provocation.....	53
e.	Le dosage des IgE totales.....	54
C.	La démarche thérapeutique.....	55
1.	Les traitements de la rhinite allergique.	55
a.	Les antihistaminiques par voie orale et intranasale.	58
i.	Exemple de molécules et leurs posologies.....	58
ii.	Indications.	59
iii.	Mécanisme d'action.	59
iv.	Effets indésirables.....	60
v.	Contre-indications.	60
vi.	Interactions médicamenteuses.	61
b.	Les corticostéroïdes par voie intranasale.	61
i.	Exemple de molécules et leurs posologies.....	62
ii.	Indications.	62
iii.	Mécanisme d'action.	62
iv.	Effets indésirables.....	63
v.	Contre-indications.	63
vi.	Interactions médicamenteuses.	63
c.	Les décongestionnants par voie orale et intranasale.	64
i.	Exemple de molécules et leurs posologies.....	64
ii.	Indications.	64
iii.	Mécanisme d'action.	64
iv.	Effets indésirables.....	65
v.	Contre-indications.	65
vi.	Interactions médicamenteuses.	65
d.	Les anticholinergiques par voie intranasale.	66
i.	Exemple de molécules et leurs posologies.....	66
ii.	Indications.	66
iii.	Mécanisme d'action.	66
iv.	Effets indésirables.....	66
v.	Contre-indications.	67

vi.	Interactions médicamenteuses.	67
e.	Les cromones par voie intranasale.	67
i.	Exemple de molécules et leurs posologies.	67
ii.	Indications.	67
iii.	Mécanisme d'action.	67
iv.	Effets indésirables, contre-indications et interactions médicamenteuses.	68
f.	Les anti-leucotriènes.	68
2.	Les traitements de la conjonctivite allergique.	69
a.	Les antihistaminiques par voie orale et oculaire.	69
b.	Les cromones par voie oculaire.	70
c.	L'acide spaglumique.	71
d.	Le lodoxamide.	71
e.	Les corticostéroïdes par voie oculaire.	72
f.	Les AINS par voie oculaire.	73
g.	Le kétotifène.	74
3.	Les traitements spécifiques de l'asthme allergique.	76
a.	Les bronchodilatateurs bêta-2-agonistes inhalés et oraux.	78
i.	Exemples de molécules et leurs posologies.	78
ii.	Indications.	79
iii.	Mécanisme d'action.	79
iv.	Effets indésirables.	80
v.	Contre-indications et interactions médicamenteuses.	80
b.	Les bronchodilatateurs anticholinergiques inhalés.	80
i.	Exemples de molécules et leurs posologies.	80
ii.	Indications.	81
iii.	Mécanisme d'action.	81
iv.	Effets indésirables.	81
v.	Contre-indications et interactions médicamenteuses.	81
c.	Les corticoïdes inhalés et oraux.	82
i.	Exemples de molécules et leurs posologies.	82
ii.	Indications.	83
iii.	Mécanisme d'action.	84
iv.	Effets indésirables.	84

v.	Contre-indications.	85
vi.	Interactions médicamenteuses.	85
d.	Le montélukast par voie orale.	86
i.	Indications et posologies.	86
ii.	Mécanisme d'action.	86
iii.	Effets indésirables, contre-indications et interactions médicamenteuses.	86
e.	La théophiline par voie orale.	87
i.	Exemples de molécules.	87
ii.	Indications et posologies.	87
iii.	Mécanisme d'action.	87
iv.	Effets indésirables.	88
v.	Contre-indications.	88
vi.	Interactions médicamenteuses.	88
f.	L'omalizumab en injectable.	89
i.	Indications et posologies.	89
ii.	Mécanisme d'action.	90
iii.	Effets indésirables, contre-indications et interactions médicamenteuses.	90
g.	Les cromones.	90
4.	Les conseils du pharmacien.	91
a.	Les règles d'éviction.	91
b.	L'hygiène locale.	92
c.	Conseils spécifiques à la rhinite.	92
d.	Conseils spécifiques à la conjonctivite.	92
e.	Conseils spécifiques à l'asthme.	93
i.	Conseils concernant les traitements.	93
ii.	Conseils concernant l'usage des dispositifs.	93
iii.	Conseils pour améliorer la pathologie.	100
5.	Le traitement homéopathique.	101
II.	Place de l'immunothérapie spécifique (ITS) dans la stratégie thérapeutique.	
	103	
A.	Généralités sur l'immunothérapie spécifique.	103
1.	Définition de la désensibilisation.	103
2.	Indications de la désensibilisation.	103

3.	Contre-indications de la désensibilisation.	104
4.	Comment conduire la désensibilisation ?	105
5.	Intérêt de la désensibilisation.	106
a.	Effet curatif.	106
b.	Effet rémanent.	106
c.	Effet préventif.	107
i.	Prévention de nouvelles sensibilisations.	107
ii.	Prévention de l'apparition d'un asthme.	108
B.	Mécanismes immunologiques de la désensibilisation.	109
1.	La reprogrammation du système immunitaire.	109
2.	La réorientation du système Th2 vers le système Th1.	110
C.	Les différentes voies et formes d'administration.	112
1.	La voie sous-cutanée.	113
a.	La galénique.	113
b.	Les indications.	113
c.	Effets indésirables.	113
d.	La conduite de la désensibilisation injectable aux pollens.	114
2.	La voie sublinguale.	115
a.	Les gouttes.	115
i.	La galénique.	115
ii.	Les indications.	116
iii.	Les effets indésirables.	116
iv.	La conduite de la désensibilisation par les gouttes.	116
b.	Les comprimés.	117
i.	La galénique.	117
ii.	Les indications.	117
3.	Autres voies.	118
4.	Perspectives.	119
D.	Comparaison entre la voie sous-cutanée et la voie sublinguale.	120
1.	Comparaison d'efficacité.	121
2.	Comparaison de tolérance.	123
3.	D'un point de vue pratique.	123
4.	Tableau comparatif entre les deux voies.	124

III. La mise en place de la désensibilisation par voie sublinguale : GRAZAX® et ORALAIR®.....	127
A. Les premiers comprimés de désensibilisation.....	127
1. Généralités sur ces deux médicaments.....	127
a. Composition et forme pharmaceutique.....	127
b. Propriétés pharmacocinétiques.....	128
c. Indications.....	128
d. Posologie et mode d'administration.....	128
i. Posologie.....	128
ii. Mode d'administration.....	129
e. Contre-indications.....	130
f. Interactions médicamenteuses.....	130
2. Mécanisme d'action des comprimés de désensibilisation.....	130
3. Effets indésirables, mises en garde et précautions d'emploi.....	132
a. Effets indésirables.....	132
i. De GRAZAX®.....	132
ii. D'ORALAIR®.....	133
b. Mises en garde et précautions d'emploi.....	134
4. Conseils du pharmacien lors de la délivrance.....	135
B. Les études sur l'efficacité et la tolérance de ces médicaments.....	137
1. Etudes sur l'efficacité du GRAZAX®.....	137
a. Etude GT-08, 2012.....	137
i. Méthodes.....	137
ii. Résultats.....	138
iii. Discussion et conclusion.....	140
b. Autres études.....	141
i. Durham et al., 2006.....	141
ii. Dahl et al., 2006.....	141
iii. Bufe et al., 2009.....	142
2. Etudes sur la tolérance du GRAZAX®.....	143
a. Etude GRAAL, 2012.....	143
i. Méthodes.....	143
ii. Résultats.....	144
iii. Conclusion.....	146

b.	Etude GT-08, 2012.	146
i.	Résultats.....	146
ii.	Conclusion.....	147
3.	Etudes sur l'efficacité de l'ORALAIR®.	147
a.	Etude à court terme chez l'adulte (VO34.04).	147
i.	Méthodes.....	148
ii.	Résultats.....	149
iii.	Discussion et conclusion.....	149
b.	Etude à long terme chez l'adulte (VO53.06).	150
i.	Méthodes.....	150
ii.	Résultats.....	151
iii.	Discussion et conclusion.....	152
c.	Etude à court terme chez l'enfant et l'adolescent (VO52.06).	152
i.	Méthodes.....	152
ii.	Résultats.....	153
iii.	Discussion et conclusion.....	153
4.	Etudes sur la tolérance de l'ORALAIR®.	154
a.	Etude chez l'adulte.	154
i.	Résultats.....	154
ii.	Discussion et conclusion.....	155
b.	Etude chez l'enfant et l'adolescent.	155
i.	Résultats.....	155
ii.	Discussion et conclusion.....	155
C.	Le choix de la désensibilisation par voie sublinguale : étude de cas cliniques.	156
1.	Exemple de cas cliniques.....	156
2.	Tableaux récapitulatifs.	164
3.	Synthèse de l'étude de cas.....	169
a.	Les grandes règles de prescription des comprimés de désensibilisation.	169
b.	Discussion.....	170
c.	Le choix de la forme.	171
	Conclusion.....	175
	Bibliographie.....	176
	Annexes.	187

Glossaire

ACT: "Asthma Control Test"
Activités prof. : Activités professionnelles
AINS: Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AH1: AntiHistaminique
AME: Aide Médicale de l'Etat
AMM: Autorisation de Mise sur le Marché
AMPc: Adénosine MonoPhosphate cyclique
Anti-H1: AntiHistaminique
APSI: Allergènes Préparés Spécialement pour un seul Individu
ARIA: "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma"
ARMS: "Average Rescue Medication Score"
ASMR: Amélioration du Service Médical Rendu
ATS: American Thoracic Society
AAdSS: "Average Adjusted Symptoms Score"
BCC: blépharoconjonctivite de contact
BPCO: BronchoPneumopathie Chronique Obstructive
BTS: British Thoracic Society
CAA: Conjonctivites Allergiques Aiguës
CAP: Conjonctivites Allergiques Perannuelles
CAS: Conjonctivites Allergiques Saisonnières
CD: Cellule Dendritique
CGP: Conjonctivite Giganto Papillaire
CMU: Couverture Maladie Universelle
CS: CorticoStéroïde
CTZ: Cétérizine
CVF: Capacité Vitale Forcée
DEP: Débit Expiratoire de Pointe
DGM: Dysfonctionnement des Glandes de Meibomius
DS: Désensibilisation
EFA: "European Federation of Allergy and Airways Diseases Patient's Association"
EFR: Epreuve Fonctionnelle Respiratoire
ERAP: Enquête sur la Rhinite Allergique Perannuelle
ERASM: Enquête sur la Rhinite Allergique Saisonnière en Médecine Générale
ERS: European Respiratory Society.
GINA: "Global INitiative for Asthma"
GMPc: Guanosine MonoPhosphate cyclique
GOLD: Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease
HAS: Haute Autorité de Santé
HDM: "House dust mite"
HEPA: "High Efficiency Particulate Air"

IDO: Indole-amine-2-DiOxygénase
IgE: ImmunoGlobuline de type E
IMAO: Inhibiteurs des MonoAmines Oxydases
INR: "International Normalized Ratio"
IR: Indice de Réactivité
ISAAC: "International Study of Asthma and Allergies in Childhood"
ITA: ImmunoThérapie allergénique
ITAM: "Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif"
ITS: ImmunoThérapie Spécifique
KCA: KératoConjonctivite Atopique
KCV: KératoConjonctivite Vernale
mCD: Cellule Dendritique myéloïde
NARES: Rhinite Non Allergique à Eosinophiles
OMS: Organisation Mondiale de la Santé
ORL: Oto-Rhino-Laryngé
PAF: "Platelet Activateur Factor"
pCD: Cellule dendritique plasmacytoïde
PE: PseudoEphédrine
RA: Rhinite Allergique
RAI: Rhinite Allergique Intermittente
RAS: Rhinite Allergique Saisonnière
RANS: Rhinite Allergique Non Saisonnière
RAP: Rhinite Allergique Perannuelle
RC: Rhino-Conjonctivite
RCA: Rhino-Conjonctivite Allergique
RCP: Résumé des Caractéristiques du Produit
RNSA: Réseau National de Surveillance Aérobiologique
RS: Rhinite Saisonnière
RP: Rhinite Perannuelle
RQLQ: "Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire"
RTSS: "Rhinoconjunctivitis Total Symptoms Score"
SCIT: ImmunoThérapie spécifique Sous-Cutanée
SLIT: ImmunoThérapie spécifique SubLinguale
SMR: Service Médical Rendu
SPLF: Société de Pneumologie de Langue Française.
TLR: "Toll Like Receptor"
Treg: lymphocyte T régulateurs
VEMS: Volume Expiratoire Maximal par Seconde

Table des figures

Figure 1 [6']: <i>Prévalence de la rhinite allergique dans le monde, en Europe et en France.</i>	23
Figure 2 [7']: <i>Les trois saisons polliniques.</i>	25
Figure 3 [8']: <i>Les principaux pollens allergisants : période d'exposition et localisation.</i>	26
Figure 4 [9']: <i>Le risque allergique en France de début mars à fin août 2014 en fonction des pollens présents.</i>	28
Figure 5: <i>La théorie de l'hygiène.</i>	33
Figure 6: <i>Balance entre les facteurs protecteurs et les facteurs favorisant les allergies.</i>	34
Figure 7 [22]: <i>Classification des rhinites selon le consensus international de l'OMS.</i>	35
Figure 8 [22]: <i>Classification de la rhinite allergique selon le dernier consensus "ARIA".</i>	35
Figure 9 [95]: <i>Distribution des symptômes qui affectent les 3026 patients de l'étude ERASM.</i> .	36
Figure 10 [95]: <i>Impact sur la vie personnelle et les occupations des patients avec des symptômes de rhinite allergique.</i>	37
Figure 11 [163]: <i>Le diagnostic différentiel de la conjonctivite allergique ("red eye").</i>	38
Figure 12 [98]: <i>Ancienne classification des conjonctivites allergiques.</i>	38
Figure 13 [98]: <i>Nouvelle classification des conjonctivites allergiques.</i>	38
Figure 14 [98]: <i>Classification physiopathologique des hypersensibilités conjonctivales.</i>	39
Figure 15 [163]: <i>La prévalence des symptômes oculaires dans la conjonctivite allergique.</i>	39
Figure 16 [72]: <i>Les stades de l'asthme.</i>	41
Figure 17 [70]: <i>Caractéristiques cliniques de l'asthme contrôlé, partiellement contrôlé et non contrôlé.</i>	42
Figure 18 [24]: <i>Les mécanismes des réactions allergiques.</i>	43
Figure 19 [10']: <i>Les différentes étapes du diagnostic de l'allergie.</i>	46
Figure 20 [41]: <i>Faire le diagnostic de la rhinite allergique.</i>	49
Figure 21 [11']: <i>Tests cutanés aux pneumallergènes chez un patient atopique souffrant d'asthme allergique aux pollens de graminées.</i>	50
Figure 22 [37]: <i>Délai d'arrêt des antihistaminiques avant les tests cutanés à lecture immédiate.</i>	51
Figure 23 [94]: <i>Prise en charge de la rhinite allergique.</i>	56
Figure 24 [40]: <i>Recommandations pour le traitement de la rhinite allergique en fonction du stade de sévérité et de son caractère intermittent ou persistant.</i>	57
Figure 25 [94]: <i>Efficacité des différentes classes de médicaments pour les divers symptômes de la rhinite allergique.</i>	57
Figure 26 [22]: <i>Antihistaminiques (source Vidal 2008, actualisé avec Vidal 2014).</i>	59
Figure 27 [22]: <i>Corticoïdes administrés par pulvérisation nasale (source Vidal 2008, actualisé avec Vidal 2014).</i>	62
Figure 28 [22]: <i>Les vasoconstricteurs par voie orale et nasale (source Vidal 2008, actualisé avec Vidal 2014).</i>	64
Figure 29: <i>Les cromones. (source : Vidal 2014)</i>	67
Figure 30: <i>Les antihistaminiques en collyre. (source : Vidal 2014)</i>	69
Figure 31: <i>Les cromones en collyre. (source Vidal 2014)</i>	70
Figure 32: <i>L'acide spaglumique. (source : Vidal 2014)</i>	71
Figure 33: <i>Les corticoïdes par voie oculaire. (source : Vidal 2014)</i>	72
Figure 34: <i>Les anti-inflammatoires par voie oculaire. (source : Vidal 2014)</i>	73
Figure 35: <i>Le kétotifène. (source : Vidal 2014)</i>	74
Figure 36 [72]: <i>La stratégie thérapeutique de l'asthme.</i>	76
Figure 37 [72]: <i>Le mécanisme d'action des traitements de l'asthme.</i>	78
Figure 38 [72]: <i>Les bêta-2-agonistes inhalés et oraux.</i>	79
Figure 39 [72]: <i>Les anticholinergiques par voie inhalés et leurs associations.</i>	80
Figure 40 [72]: <i>Les corticoïdes par voie inhalée et par voie orale ainsi que leurs associations.</i>	83

Figure 41: <i>Les différentes formes de théophylline. (source : Vidal 2014)</i>	87
Figure 42 [164]: <i>Mode d'emploi de l'INNOVAIR®</i>	93
Figure 43 [138]: <i>Mode d'emploi d'un Autohaler</i>	94
Figure 44 [165]: <i>Mode d'emploi du SERETIDE Diskus®</i>	95
Figure 45 [166]: <i>Mode d'emploi du Turbuhaler</i>	96
Figure 46 [138]: <i>Mode d'emploi d'un Novolizer</i>	97
Figure 47 [138]: <i>Mode d'emploi d'un Aérolizer</i>	98
Figure 48 [167]: <i>Chambre d'inhalation STD POCKETCHAMBER®</i>	99
Figure 49 [138]: <i>Mode d'emploi d'une chambre d'inhalation</i>	99
Figure 50 [72]: <i>Mode d'emploi d'un débitmètre de pointe</i>	100
Figure 51 [49]: <i>Nombre absolu de sujets monosensibilisés dans le groupe ayant reçu une immunothérapie spécifique (SIT) et dans le groupe contrôle au début de l'étude (T0) et six ans après (T6)</i>	107
Figure 52 [52]: <i>Pourcentage d'enfants après trois ans d'immunothérapie avec et sans asthme (N = 151)</i>	108
Figure 53 [53]: <i>Pourcentage d'enfants avec et sans asthme après trois ans d'immunothérapie</i>	109
Figure 54 [25]: <i>Suppression des caractéristiques de l'inflammation allergique par les cellules Treg</i>	111
Figure 55 [146]: <i>Historique de l'immunothérapie sous-cutanée et sublinguale</i>	112
Figure 56 [11]: <i>Future potential immunotherapy treatments in clinical development</i>	118
Figure 57 [146]: <i>Etudes comparatives SCIT versus SLIT</i>	121
Figure 58: <i>Schéma posologique d'ORALAIR®.(Source : Stallergènes)</i>	129
Figure 59 [32]: <i>Mécanismes immunologiques de l'immunothérapie sublinguale</i>	131
Figure 60 [28]: <i>Mécanismes immunologiques de l'immunothérapie spécifique sublinguale (ITSL)</i>	132
Figure 61 [168]: <i>Modalités de prise</i>	137
Figure 62 [43] [65]: <i>Résultats d'efficacité des trois premières années de l'étude</i>	138
Figure 63 [43] [65]: <i>Résultats d'efficacité des deux dernières années de l'étude</i>	138
Figure 64 [65]: <i>Score combiné et pondéré de la rhino-conjonctivite (score médicamenteux et score des symptômes) pour les cinq saisons de pollens de graminées de l'essai et moyenne de ce score sur l'ensemble des saisons</i>	139
Figure 65 [67]: <i>Résumé des événements indésirables (EI) recueillis lors de l'étude GRAAL</i> ..	144
Figure 66 [67]: <i>Evénements indésirables imputables à GRAZAX® les plus fréquents</i>	145
Figure 67 [65]: <i>Evènements indésirables imputables à GRAZAX® les plus fréquents (groupe actif vs groupe placebo)</i>	147
Figure 68 [44] [132] [134]: <i>Le score "AAadSS" aux cours des quatre années de suivi de l'étude VO53-06</i>	151
Figure 69 [131]: <i>Les effets indésirables mis en évidence au court de l'étude VO34.04</i>	154

Introduction

L'allergie se définit comme une réaction anormale du système immunitaire au contact de substances, habituellement inoffensives, présentes dans l'environnement comme les pollens, les acariens et bien d'autres encore. Ces substances portent le nom d'allergènes et provoquent divers symptômes selon la zone touchée responsables de rhinite, conjonctivite voire d'asthme qualifiés alors d'allergiques.

Le fil conducteur de ce travail sera la stratégie thérapeutique de ces maladies. Les graminées sont une famille botanique très importante sur le plan agroalimentaire mais pour l'allergologue, elles sont responsables de nombreux désagréments. Les pollens de graminées sont les allergènes les plus répandus dans le monde. [1] Leur éviction par des mesures appropriées est la première chose à envisager. Les traitements symptomatiques sont donnés en première intention. Ils sont efficaces sur les symptômes mais uniquement 40 % des patients se disent soulagés. [2] [3]

L'immunothérapie spécifique (ITS), appelée aussi désensibilisation (DS), constitue actuellement le seul traitement étiologique des maladies allergiques respiratoires. Elle consiste à administrer quotidiennement de faibles doses d'allergènes, dans le but de rediriger le système immunitaire vers une tolérance spécifique. Elle connaît, depuis ces dernières années, des avancées dans le mode d'administration et dans les présentations galéniques, permettant ainsi de la rendre accessible à plus de patients et d'améliorer le rapport bénéfice/risque. C'est dans le domaine de l'allergie aux pollens que le plus grand nombre d'essais a été récemment effectué, du fait du développement de nouvelles formes galéniques à savoir, les comprimés à dissolution rapide : GRAZAX® et ORALAIR®. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été obtenue respectivement en 2007 et en 2010. En France, GRAZAX® a été commercialisé en 2011 et ORALAIR® en 2012.

Quelle est la place de l'immunothérapie spécifique par voie sublinguale dans la prise en charge de la rhinite, de la conjonctivite et de l'asthme allergiques aux pollens de graminées ?

Nous allons essayer de répondre à cette question en présentant en un premier temps la rhinite, la conjonctivite et l'asthme allergiques aux pollens de graminées et leurs traitements symptomatiques. Ensuite, nous nous pencherons sur le traitement de deuxième intention à savoir, l'immunothérapie spécifique, en traitant d'abord des généralités puis nous parlerons plus précisément de la forme comprimé. Une comparaison en termes d'efficacité et de tolérance sera faite entre les différentes voies et formes d'administration. Une étude de cas cliniques mettra en exergue les modalités de prescription de cette désensibilisation.

I. L'allergie aux pollens de graminées et ses traitements.

A. L'allergie aux pollens.

1. Epidémiologie.

Il est difficile de déterminer avec justesse la prévalence des allergies. En effet, de nombreux facteurs doivent être pris en considération : l'âge, la situation géographique, la gravité des symptômes. C'est pourquoi, beaucoup de chiffres sont établis et de nombreuses disparités se dessinent entre les pays. De plus, il faut garder à l'esprit que les pathologies allergiques, que ce soit la rhinite ou l'asthme, sont sous-diagnostiquées.

Nous allons tout d'abord nous placer d'un point de vue mondial pour ensuite cibler la situation en Europe et enfin nous focaliser sur le cas français.

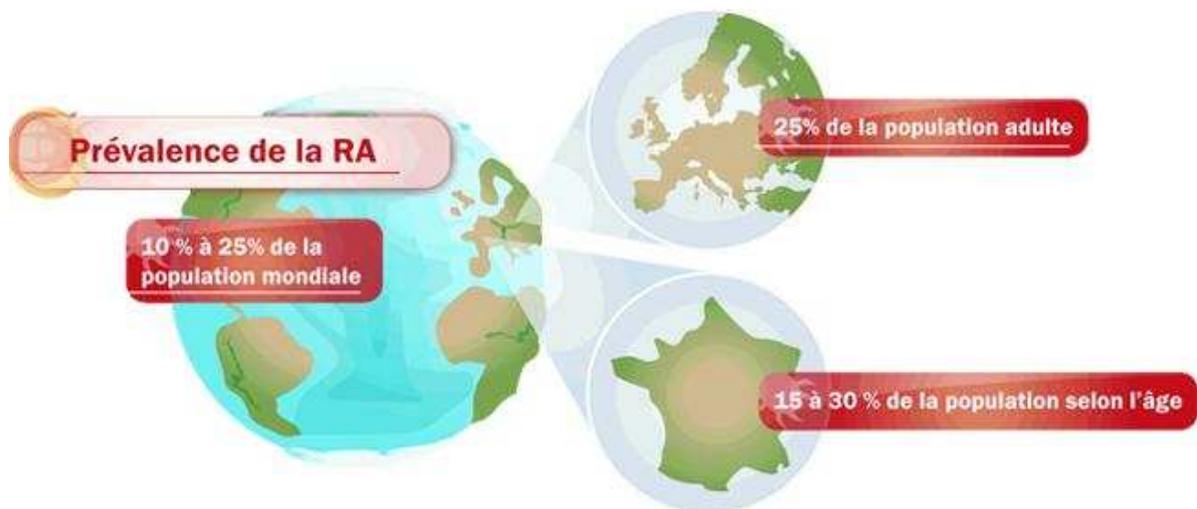


Figure 1 [1]: Prévalence de la rhinite allergique dans le monde, en Europe et en France.

Dans le monde, on estime entre 10 et 25 % la prévalence de la rhinite allergique. Elle touche 25 % de la population européenne et 15 à 30 % des français selon l'âge.

a. Etat des lieux mondial.

L'OMS considère l'allergie comme la quatrième maladie dans le monde après le cancer, les pathologies cardiovasculaires et le sida. La rhino-conjonctivite allergique représente, en effet, un véritable problème de santé publique de par sa prévalence et son impact sur la qualité de vie des patients en réduisant les capacités d'apprentissage des enfants et adolescents, ou les performances au travail des adultes. [4] [5] Les coûts indirects relatifs à l'absentéisme au travail et à la baisse de productivité sont considérables : 3,5 millions de journées de travail seraient perdues chaque année aux Etats-Unis. [6] [7]

Environ un cinquième de la population mondiale aurait une allergie respiratoire et la moitié (52 %) des sujets allergiques le sont aux pollens de graminées. [8]

L'OMS estime que 400 millions de personnes souffriraient de rhinite allergique dans le monde. [1] La rhinite allergique toucherait plus fréquemment les garçons que les filles dans l'enfance mais le sex-ratio se normalise à l'âge adulte. [1]

La **rhino-conjonctivite allergique** concernerait 10 à 25 % de la population mondiale et sa fréquence ne cesse d'augmenter : elle double tous les dix ans sans raisons apparentes. [9] [10] [5] (Figure 1)

Lorsqu'elle n'est pas traitée, la rhino-conjonctivite allergique est considérée comme l'un des facteurs de risque majeur de développement d'un asthme : l'asthme et la rhino-conjonctivite allergique constituent des comorbidités fréquentes. On estime que 10 à 50 % des patients souffrant de rhino-conjonctivite allergique ont un asthme associé. [9] [11] De plus, près de 80 % des asthmatiques auraient aussi une rhinite. [8]

L'**asthme** est la maladie chronique la plus répandue dans le monde : 300 millions de personnes seraient touchées. [1] Sa prévalence augmente en particulier chez l'enfant. [12] Plusieurs études à travers le monde montrent que depuis 1960, la fréquence de l'asthme s'accroît d'environ 6 à 10 % par an chez l'enfant, quel que soit le pays ou l'ethnie. [13] [14] [15] L'enquête internationale "ISAAC" montre que l'asthme est présent chez 9 % des enfants et 12 % des adolescents. [16]

b. Etat des lieux européen.

A l'échelle européenne, 45 millions d'individus auraient une allergie aux pollens de graminées avec altération de leur qualité de vie. La majorité d'entre eux, à savoir 70 %, ressentent une vraie limitation de leurs activités. [8]

On estime que 17 à 29 % de la population adulte souffriraient de **rhino-conjonctivite allergique**. L'"EFA"¹ arrondie à 20 %. [17] [18] [2] En Europe, 10 à 20 % des adolescents de 13 à 14 ans souffrent de rhinite allergique grave. [19] [2]

L'**asthme allergique** affecterait 5 à 12 % des européens soit environ 40 millions de personnes. Selon l'"EFA", 80 % des asthmes seraient d'origine allergique. [2] [20].

c. Etat des lieux français.

En France, on estime qu'une personne sur quatre est atteinte d'allergie respiratoire. [17]

La prévalence de la **rhino-conjonctivite allergique** dans la population adulte française serait de 31 % selon une enquête épidémiologique réalisée en 2006. [21] [18] L'enquête "ISAAC" évalue à 7 % le nombre d'enfants atteints de rhinite allergique en France. Chez les adolescents, on estime qu'il y en a 15 %. Chez l'adulte, la rhinite toucherait entre 15 et 25 % des français. La rhinite saisonnière est plus fréquente (12 à 25 %) que la rhinite perannuelle (3 à 16 %). [22]

La prévalence de l'**asthme** chez l'adulte en France est estimée autour de 7 à 8 %. [22] Elle est plus élevée chez l'enfant : de l'ordre de 12 à 13 %. Deux tiers des hospitalisations pour asthme concernent les moins de 15 ans. [23]

¹ European Federation of Allergand Airways Diseases Patient's Association.

2. Les facteurs impliqués dans les allergies.

a. Généralités sur les différents allergènes.

Les allergies peuvent être causées par de nombreux agents qui pénètrent l'organisme selon diverses voies.

Les **trophallergènes** sont des allergènes alimentaires qui pénètrent dans l'organisme par ingestion. Les allergies alimentaires sont plus fréquentes chez les enfants et sont parfois spontanément résolutive en vieillissant. Les trophallergènes principaux sont l'œuf de poule, le lait de vache, l'arachide, les poissons, les crustacés, le soja et la noisette. Ils représentent 90 % des allergies alimentaires. [24]

Les **pneumallergènes** désignent les allergènes pénétrant dans l'organisme par voie respiratoire. Ils peuvent être domestiques ; c'est le cas des acariens, des blattes, des moisissures (*Alternaria*, *Aspergillus*), des phanères animales (chats, chiens, chevaux). Ou alors, ils sont extra-domestiques comme par exemple les pollens de graminées, d'arbres, d'herbacées... [22]



Figure 2 [2']: Les trois saisons polliniques.

De janvier à mai, c'est la saison des arbres, de mai à juillet, celle des graminées et de juillet à octobre la période des herbacées.

On distingue **trois saisons polliniques** : [22] (Figure 2 et Figure 3)

- De janvier à mai : saison des arbres

Le cyprès et le bouleau ont un fort pouvoir allergisant. Le **cyprès** est présent dans le sud de la France, sur le pourtour méditerranéen dont l'habitat naturel s'étend à l'est, jusqu'en Iran. On le retrouve aussi en Californie, dans le sud des Etats-Unis, au Mexique, en Asie centrale, en Chine et au Japon. [25] Le **bouleau** est un arbre des forêts du nord de la France et plus généralement des climats septentrionaux froids et humides d'Europe du Nord et d'Amérique du Nord. [26]

- De mai à juillet : saison des graminées

Les **graminées** recouvrent l'ensemble du territoire français et sont omniprésentes sur la planète. C'est une famille végétale très importante, d'une part par son nombre,

d'autre part son caractère cosmopolite, mais aussi du fait qu'elle occupe une place de premier rang dans l'agriculture. [27]

- **De juillet à octobre : saison des herbacées**

L'**ambroisie** est la plus connue et a un pouvoir allergisant très important. Elle est présente essentiellement dans le sud-est de la France, en particulier, dans la région Rhône-Alpes. Cette plante se dissémine de façon importante et pose un vrai problème de santé publique. On la retrouve aussi en Europe centrale et en Amérique. [28] [29]

Le calendrier de pollinisation s'étale dans la durée en fonction des différentes espèces et de leur présence variable sur le territoire français. Ainsi, les patients sont co-exposés.



Figure 3 [3']: Les principaux pollens allergisants : période d'exposition et localisation.

En février, mars et avril, c'est la saison du cyprès présent dans le Sud de la France. Le bouleau se rencontre surtout dans la moitié Nord de la France, en avril et en mai. La saison du plantain va d'avril en septembre sur tout le territoire français. Les graminées sont aussi présentes partout en France en mai, juin, juillet et août. Enfin, l'ambroisie est localisée dans le Sud-Est de la France, en août, septembre et octobre.

Des **réactions croisées** existent entre pneumallergènes et trophallergènes. Par exemple, les pollens de graminées se croisent avec la pêche, la pomme, la tomate, l'arachide et les farines de céréales. Ces allergies croisées existent mais sont plutôt rares. L'allergie croisée la plus répandue est celle du bouleau avec la pomme et la noisette. Les structures antigéniques responsables sont regroupées sous le terme profilines. [24]

On peut citer pour finir, l'allergie au latex, aux hyménoptères, aux médicaments (antibiotiques notamment les β -lactamines, les anesthésiques, les produits de contraste iodé...)

Nous nous focaliserons uniquement dans notre travail sur les pollens de graminées.

b. Les pollens de graminées.

Les pollens de graminées sont à l'origine de 50 % des rhino-conjonctivites allergiques saisonnières en Europe. Ils sont la cause la plus fréquente d'allergie respiratoire saisonnière. [17] Ils sont aussi les principaux pollens occasionnant des rhinites allergiques chez l'enfant. [22]

Les poacées (autrefois appelées les graminées) constituent une grande famille botanique regroupant plus de 10 000 espèces réparties en 650 genres. Elles appartiennent à la classe des monocotylédones, à l'ordre des Poales. Elle comprend ce qu'on appelle communément les « herbes » mais aussi des plantes comme le bambou. [30] C'est une famille cosmopolite qui présente un intérêt économique majeur puisqu'elle assure une grande partie de la nourriture de l'humanité. [31] Elles se divisent en deux groupes : les **graminées fourragères** (le dactyle, le phléole, la flouve odorante, l'ivraie, le pâturin, l'agrostide, le brome, le chiendent...) et les **graminées céréalières** (l'avoine, le blé, le maïs, l'orge, le seigle...) qui sont cultivées.

On les retrouve un peu partout dans les jardins, les pelouses, les prairies, les cultures, sur les rochers, en forêt, dans l'eau, les fossés et accotements de routes.

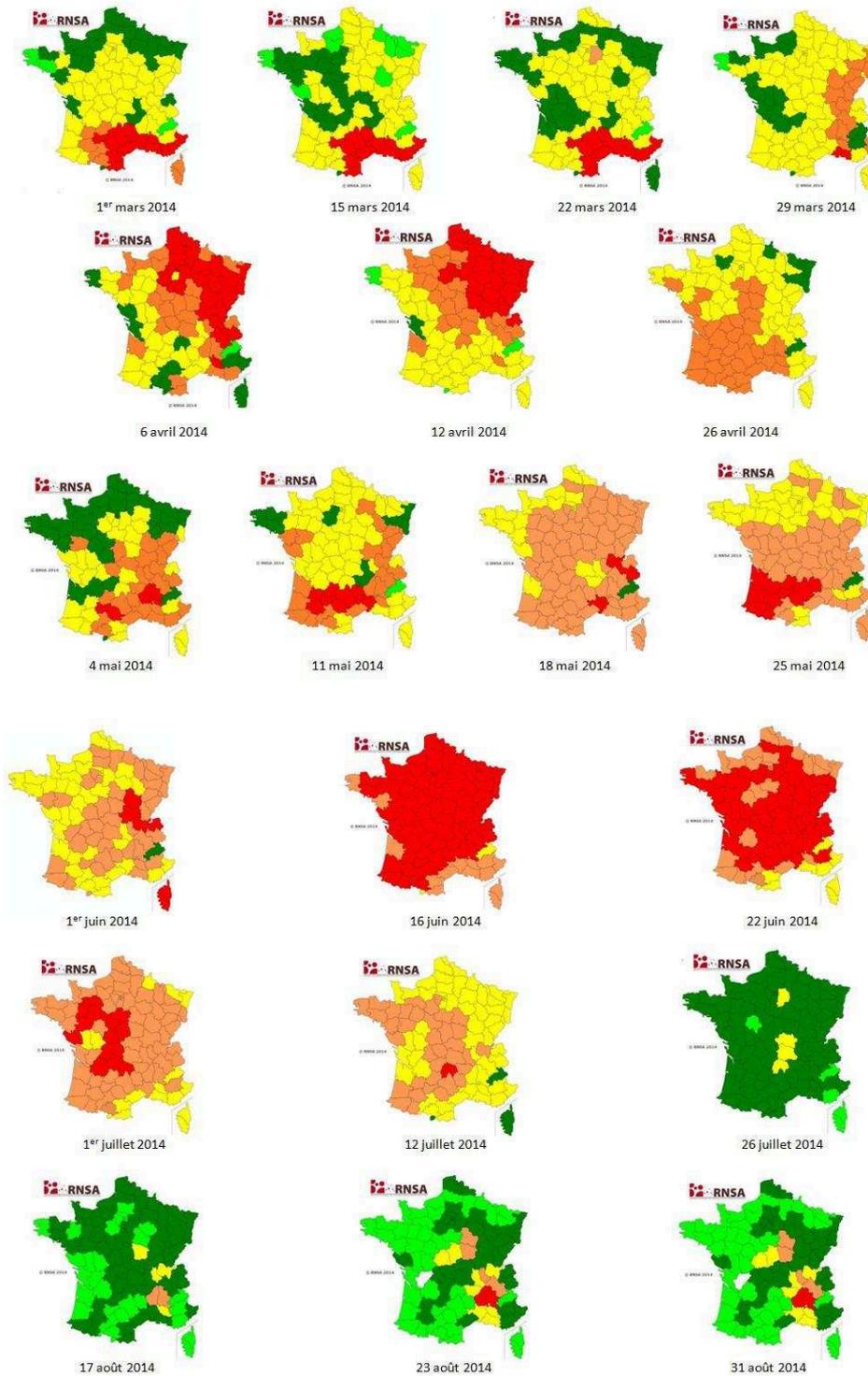
Les graminées sont anémophiles, c'est-à-dire que leur pollen est dispersé par le vent. Ce sont des plantes herbacées annuelles ou vivaces.

Une faible concentration de grains de pollen suffit pour déclencher une réaction allergique. Leur pouvoir allergisant est donc très élevé avec un pic dominant en juin. [4] [27]

Il est important de connaître les **cartes de pollinisation**. En effet, elles peuvent aider à la fois au diagnostic de l'allergène en cause des symptômes cliniques selon la période concernée, mais aussi, elles aident les patients dans la prévention de leur maladie. Il est conseillé de choisir son lieu de vacances en fonction des calendriers polliniques régionaux. D'une année sur l'autre, ces cartes changent car la pollinisation est dépendante du climat. Le recoupement des informations cliniques, des mesures effectuées sur le terrain, les observations phénologiques et les prévisions météorologiques, permettent d'établir des bulletins d'alertes polliniques ; et ainsi proposer des mesures préventives et correctives pour diminuer l'incidence du risque allergique. Le RNSA² établit de façon hebdomadaire un bulletin allergologique afin d'informer sur le risque allergique des différentes régions de France et sur la pollinisation des différentes plantes.

² Réseau National de Surveillance Aérobiologique.

Figure 4 [5']: Le risque allergique en France de début mars à fin août 2014 en fonction des pollens présents.



Risque allergique *

□ : nul ■ : très faible ■ : faible ■ : moyen ■ : élevé ■ : très élevé

* Le risque allergique prévisionnel est établi à partir des quantités de pollens mesurées, des prévisions météorologiques pour les jours à venir, du stade phénologique des végétaux et de l'intensité des symptômes constatés par les médecins chez leurs patients allergiques aux pollens.

La *Figure 4* récapitule la situation de 2014. Voici les commentaires du RNSA associés aux cartes de pollinisation :

- *Le 1^{er} mars 2014* : A la fin de l'hiver, les risques allergeo-polliniques, déjà très élevés près de la méditerranée, progressent notamment pour les pollens de cyprès, de l'aulne et du noisetier.

- *Le 15 mars 2014* : Les pollens de cyprès maintiennent un risque allergique à un niveau maximal près de la méditerranée. Sur le reste de la France, les pollens de cyprès, d'aulne, de peuplier, de noisetier, de saule et de frêne demeurent, ainsi que quelques pollens de graminées sur l'Ouest.

- *Le 22 mars 2014* : Malgré des quantités de pollens peu élevées au cours de la semaine écoulée, les allergiques ont souffert car les épisodes de pollution atmosphériques ont abaissé les seuils de sensibilité. Les pollens de cyprès continuent de provoquer un risque allergique élevé sur le pourtour méditerranéen. Concernant le bouleau, les quelques grains de pollens sont insuffisants pour être responsable d'une forte symptomatologie.

- *Le 29 mars 2014* : Les pollens de bouleau sont arrivés sur l'est de la France avec un risque élevé, le risque est moyen sur l'ouest. Les pollens de cyprès sont toujours présents sur le pourtour méditerranéen. Les pollens de peuplier, frêne, saule, charme sont encore en pollinisation mais les pollens de platane arrivent sur la côte d'azur. Les chatons des chênes se débourent sur la côte Aquitaine et la côte méditerranéenne. Des épisodes de pollution atmosphérique, qui modifient la sensibilité aux pollens, provoquent des symptômes à un plus grand nombre d'allergiques.

- *Le 6 avril 2014* : Les pollens de bouleau s'imposent désormais en force sur un large quart Nord-Est du territoire avec un risque allergique élevé à très élevé de Rennes à Lyon, moyen de la Bretagne au Nord de l'Aquitaine et jusqu'à la Loire. Les pollens de platane seront par ailleurs présents avec un risque moyen à élevé voire localement très élevé sur la zone méditerranéenne et la Gironde. Les pollens de chêne font leur apparition et ceux de graminées s'installent doucement. Enfin, les pollens de pariétaire se manifestent lentement déjà sur le pourtour méditerranéen.

- *Le 12 avril 2014* : Certains pollens disparaissent progressivement (charme, saule, peuplier et frêne) mais les pollens de bouleau s'imposent toujours en force. Les pollens de platane sont plus localisés mais parfois denses et ceux de chêne en augmentation. Les graminées travaillent encore leur croissance mais se font de plus en plus présents par l'Ouest de la France.

- *Le 26 avril 2014* : Les pollens de peuplier, de saule, de frêne et de charme continuent de disparaître et ceux de bouleau et de platane sont en phase descendante. Les pollens de chêne sont encore très présents et les sujets allergiques doivent être vigilants vis-à-vis des pollens de graminées.

- *Le 4 mai 2014* : L'arrivée du mois de mai marque la fin progressive de la saison pollinique des arbres et l'arrivée assez massive des pollens de graminées. Le temps favorable facilite sa dispersion et l'atteinte des voies respiratoires des allergiques. Les pollens de chêne sont encore présents sur une grande majorité du territoire mais

ne provoqueront qu'un risque allergique moyen voire localement élevé à Nîmes, Montluçon et Besançon.

- *Le 11 mai 2014* : Les graminées profitent des conditions météorologiques. Elles fleurissent et disséminent leurs pollens. Le risque allergique lié à ces plantes sera moyen sur une majorité du territoire à élevé sur la côte Atlantique, l'Aquitaine, sur la vallée du Rhône et jusqu'en Franche-Comté et sur le Bas-Rhin.

- *Le 18 mai 2014* : Les pollens de graminées occupent le haut de l'affiche avec un risque allergique élevé voire maximal sur une grande partie de la France. Les pollens de chêne et de bouleau restent aussi d'actualité.

- *Le 25 mai 2014* : Les pollens de graminées sont encore très présents avec un risque allergique très élevé sur le Sud-Ouest, élevé sur une majorité du territoire, moyen à élevé en Méditerranée et moyen sur le Nord de la France. Les pollens de chêne sont toujours présents.

- *Le 1^{er} juin 2014* : Les pollens de graminées sont encore très présents avec un risque allergique élevé à localement très élevé sur l'Est, le Massif central, les Pays-de-la-Loire, le Sud-Ouest et en Corse (où, par ailleurs, le risque est très élevé également vis-à-vis des pollens de l'olivier). Les pollens de chêne ont régressé près de la Méditerranée mais le risque allergique reste, là aussi, élevé. Quelques pollens d'oseille, d'urticacées, de frêne, de cyprès et de plantain sont toujours d'actualité.

- *Le 16 juin 2014* : Les pollens de graminées sont à l'origine d'un risque allergique maximal sur une grande partie de la France. Les autres pollens seront placés en second plan : plantain, urticacées, oseille, chêne, olivier seront présents mais avec un risque dépassant rarement le niveau faible. Les tilleuls sont à surveiller.

- *Le 22 juin 2014* : Les pollens de graminées sont présents en grande quantité sur la majeure partie du territoire et sont responsables d'un risque allergique très élevé.

- *Le 1^{er} juillet 2014* : Les pollens de graminées commencent à se montrer un peu moins présents sauf des Pays-de-la-Loire au Massif Central où le risque allergique reste maximal. Les pollens de châtaignier et d'urticacées ne sont responsables que d'un risque faible. Plantain et chêne seront de moins en moins présents tandis que l'oseille et l'olivier disparaissent.

- *Le 12 juillet 2014* : Le risque d'allergie est à la baisse. Néanmoins, le risque lié aux graminées reste significatif sur plusieurs régions de France et même encore au maximum en altitude vers Aurillac. Les pollens de châtaignier, d'urticacées et de plantain sont présents mais moins allergisants.

- *Le 26 juillet 2014* : Les allergiques n'ont rien à craindre ; les pollens de graminées, d'urticacées, de plantain et d'armoise ne sont pas gênants.

- *Le 17 août 2014* : L'armoise est de retour surtout dans le Sud-Est de la France. Les allergiques à ce pollen doivent suivre leurs traitements.

- *Le 23 août 2014* : Les pollens d'armoise sont bien présents mais la fraîcheur du moment limite leur production. Cependant, ce pollen ayant un potentiel allergisant très fort, des quantités modérées suffisent pour provoquer des risques allergiques élevés à très élevés comme dans le Sud du Rhône, l'Isère, l'Ain et le Nord de la Drôme. Les pollens de graminées et d'urticacées sont présents sur tout le territoire

mais ne gêneront que les plus sensibles. Localement, on peut encore trouver quelques pollens de plantain et d'armoise, sans effet sur les allergiques.

Le 31 août 2014 : Les pollens d'ambrosie provoqueront des risques allergiques très élevés en ce début septembre dans le Nord-Isère, le Nord de la Drôme et le Sud-Est du Rhône. Les pollens d'urticacées progressent mais sans grande gêne pour les allergiques. Ceux des graminées, après une longue saison, commencent à se faire de plus en plus rares, tout comme les pollens d'armoise et de plantain.

c. Les facteurs favorisant ou aggravant les allergies.

L'asthme et les maladies allergiques sont des pathologies complexes et multifactorielles. [32]

i. La prédisposition génétique.

La prédisposition des individus à développer une réponse de type IgE vis-à-vis des allergènes de l'environnement est appelée **atopie**. On parle de « terrain atopique » pour désigner une prédisposition familiale. C'est cette susceptibilité allergique qui se transmet et non l'allergie elle-même. Les enfants, ne seront pas obligatoirement réactifs aux mêmes allergènes que les parents. Aussi, ils n'exprimeront pas obligatoirement les mêmes signes cliniques. Cette composante génétique est polymorphe : plusieurs gènes sont en cause. Le risque de développer une allergie s'accroît dans les familles d'allergiques : [22]

Si aucun des parents n'est allergique	14 à 18 %
Si un des deux parents est allergique	33 à 48 %
Si les deux parents sont allergiques	50 à 60 %
Si les deux parents ont la même allergie	70 à 80 %

La susceptibilité génétique a certainement une place capitale dans l'apparition des maladies allergiques. Néanmoins, les facteurs environnementaux sont tout aussi essentiels et ils interagissent avec la prédisposition génétique. [33]

ii. L'environnement

Les allergènes ne sont pas les seuls facteurs favorisant les maladies allergiques. La modification de l'environnement et des modes de vie, l'urbanisation croissante, la pollution, le tabagisme actif ou passif et les changements de nos habitudes alimentaires sont autant de facteurs qui favorisent la progression de l'allergie.

Les **polluants atmosphériques** (ozone, particules de diesel...) ne sont pas à l'origine des phénomènes allergiques mais ils apparaissent comme des facteurs aggravants. Les particules de diesel favorisent la pénétration des pollens au niveau respiratoire et aggravent les symptômes des sujets allergiques. Leur rôle dans l'initiation de la sensibilisation est incertain. [34] Les pics de pollution sont connus pour déclencher les crises d'asthme et augmenter le nombre des hospitalisations.

Les symptômes liés à l'asthme sont plus fréquents en zone urbaine qu'en zone rurale. [35]

La **pollution domestique**, la climatisation et le confinement des habitations font que l'exposition aux allergènes est plus importante. [22] Chez l'enfant, le **tabagisme passif et/ou in utero** augmenterait la synthèse d'IgE et favoriserait la sensibilisation aux allergènes. [22] Le **tabagisme actif** induit une hyperréactivité bronchique facilitant la pénétration des allergènes.

Les modifications des habitudes alimentaires à savoir la diminution de la consommation d'acides gras omega-3, l'augmentation des apports en oméga-6, la réduction des apports en anti-oxydants et la consommation de produits nouveaux comme le kiwi, le sésame, les fruits à coque... sont autant de changements pouvant expliquer l'augmentation des allergies. [22] [36]

L'**allaitement** est un facteur protecteur du risque atopique. Il permettrait une tolérance vis-à-vis des allergènes. L'OMS recommande d'ailleurs un allaitement exclusif jusque 6 mois. Sa diminution dans les pays occidentaux pourrait contribuer au développement des allergies.

L'**obésité** favoriserait la maladie asthmatique. Néanmoins, son impact sur la sévérité de la crise d'asthme reste à démontrer. [37] Les mécanismes de la corrélation asthme-obésité sont encore à explorer. Le surpoids serait associé à un processus inflammatoire qui pourrait intervenir dans l'inflammation des voies respiratoires retrouvée dans l'asthme. Cette inflammation bronchique pourrait être induite par deux mécanismes distincts : une augmentation de la synthèse de leptine par les adipocytes et/ou une inflammation systémique liée à l'obésité avec augmentation du TNF α . [38]

L'aspirine et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent induire rhinite et asthme. C'est le cas des personnes ayant une polypose nasale associée à un asthme grave et à une intolérance à l'aspirine. Cette association est appelée syndrome de Fernand Widal, décrite en 1922. Les AINS sont formellement contre-indiqués dans ce cas. [13]

L'**asthme peut être provoqué aussi par la prise de sulfites** utilisés dans la préparation des médicaments et la conservation des aliments grâce à son action antimicrobienne et antioxydante. Il semble que 4 à 8 % des asthmatiques soient sensibles aux sulfites. [13]

Le **reflux gastro-œsophagien** est un facteur aggravant de l'asthme soit par contamination acide bronchique, par induction d'une rhino-sinusite ou par réflexe à partir du bas œsophage. Il peut être la conséquence d'une modification des régimes de pression transdiaphragmatique ou lié aux traitements de l'asthme. [13]

Certains **agents infectieux** peuvent avoir un rôle dans la genèse de l'asthme. [13] En effet, les épisodes répétés de bronchiolite dans l'enfance favoriseraient la survenue, chez l'adulte, d'un asthme. [39] La bronchiolite est une virose causée par le virus respiratoire syncytial. A l'inverse, d'autres infections (virales et bactériennes) de la petite enfance semblent avoir un effet protecteur sur l'asthme en détournant le système immunitaire. C'est la théorie dite hygiénique que nous allons développer dans l'item suivant. [13]

iii. La théorie de l'hygiène.

D'une manière générale, le mode de vie occidentalisé apparaît comme un facteur de risque de maladie atopique. En effet, dans les pays en voie de développement, le nombre de maladies allergiques et auto-immunes est nettement moindre que dans les pays industrialisés. [40] [41]

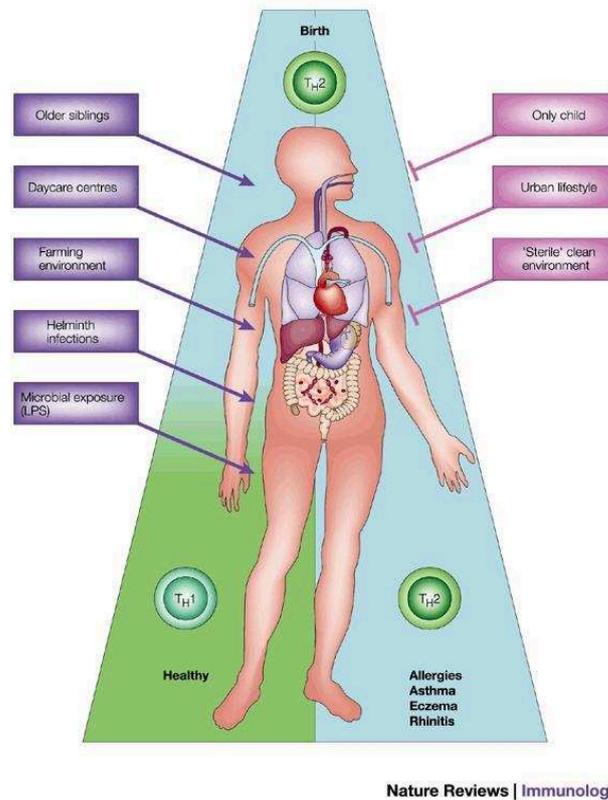
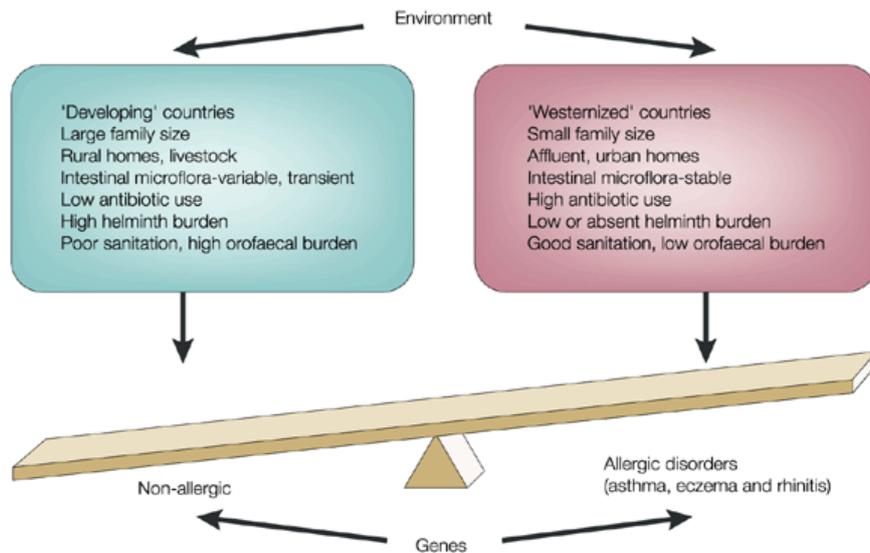


Figure 5: La théorie de l'hygiène.
Nature Reviews Immunology 2002;2:132-138.

Ce schéma (Figure 5) simplifie le système immunitaire en deux tendances : les réponses Th1 et Th2. A la naissance, le système Th1 est immature ; il se développe au fur et à mesure grâce au contact avec les antigènes de l'environnement. Ainsi, une propreté excessive interrompt le développement normal du système immunitaire de ce fait, la réponse Th2 domine et favorise les réactions allergiques.

La réduction des infections virales, bactériennes, parasitaires et fongiques par une meilleure hygiène, l'antibiothérapie [42] et les vaccinations [43], favoriserait le développement d'une réponse immunitaire de type Th2 (allergique) vis-à-vis des allergènes de l'environnement en diminuant la stimulation de la voie Th1 classiquement impliquée dans la lutte contre les agents infectieux. [44]

Il a été démontré, que la prévalence des maladies allergiques était moindre chez les enfants issus de familles nombreuses et qui développent davantage d'infections. De plus, le rôle protecteur du mode de vie rural a été démontré tout comme le risque accru lié à une trop grande médicalisation dès le plus jeune âge. [45] [46]



Nature Reviews | Immunology

Figure 6: Balance entre les facteurs protecteurs et les facteurs favorisant les allergies.

Nature Reviews Immunology 2001;1:69-75.

Ce schéma (*Figure 6*) résume les différents facteurs influençant la survenue d'allergies :

La vie dans un pays en développement, les familles nombreuses, la vie en milieu rural avec présence de bétail, la variété de la flore intestinale, la faible utilisation d'antibiotiques, la haute prévalence des helminthiases, un système sanitaire précaire et la haute prévalence de pathogènes oro-fécaux sont autant de facteurs protecteurs d'allergies.

A l'inverse, la vie dans un pays développé, les familles peu nombreuses, les sociétés riches et citadines, une flore intestinale stable, une consommation importante d'antibiotiques, la baisse voire l'absence des helminthiases, un système sanitaire excellent et l'absence de pathogènes oro-fécaux sont des facteurs favorisant les allergies.

3. Définition et symptomatologie.

a. De la rhinite allergique.

La **rhinite allergique** est définie par l'ensemble des manifestations fonctionnelles nasales engendrées par le développement d'une inflammation IgE-dépendante de la muqueuse nasale en réponse à l'exposition à différents types d'allergènes. [5]

Les causes de rhinite sont nombreuses (*Figure 7*) : toute inflammation de la muqueuse nasale n'est pas liée à une rhinite allergique. Il y a aussi les rhinites

infectieuses, les rhinites professionnelles, les rhinites médicamenteuses, les rhinites hormonales et les rhinites idiopathiques. [5] [3]

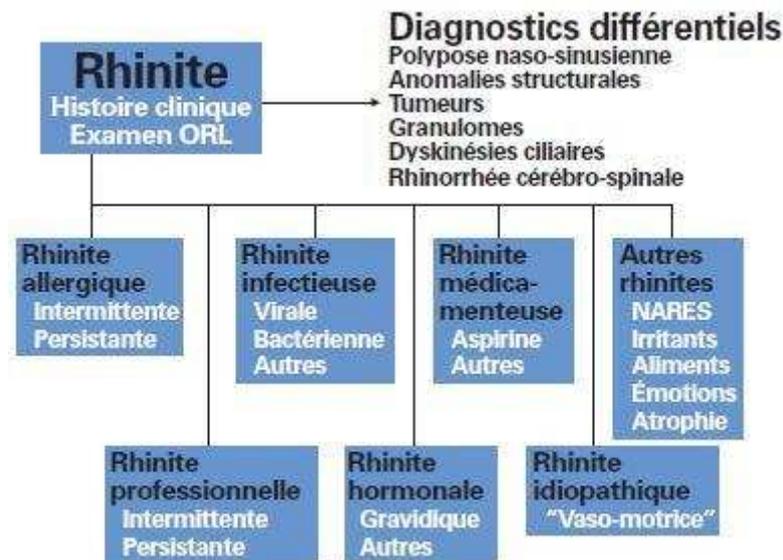


Figure 7 [5]: Classification des rhinites selon le consensus international de l'OMS.

Les diagnostics différentiels distinguent, grâce à l'histoire clinique et l'examen ORL, les rhinites d'autres pathologies comme la polypose naso-sinusienne, les tumeurs etc... Les causes de rhinite sont nombreuses comme on le constate sur ce schéma.

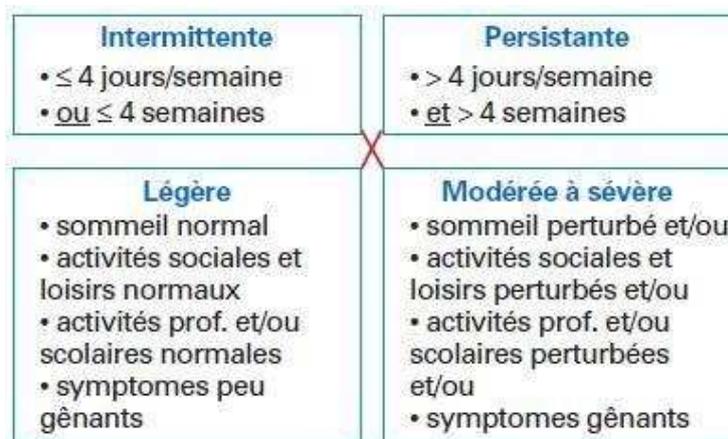


Figure 8 [5]: Classification de la rhinite allergique selon le dernier consensus "ARIA"³.

On distingue la rhinite allergique intermittente de la rhinite allergique persistante et, selon la sévérité des symptômes, on définit la rhinite allergique légère ou modérée à sévère intermittente ou persistante.

Au sein des rhinites allergiques, on différenciait auparavant les rhinites saisonnières et perannuelles selon leur survenue dans l'année. Aujourd'hui, la recommandation "ARIA" propose une classification chronologique basée sur la durée des symptômes avec les rhinites allergiques **intermittentes** versus **persistantes** ; chacune de ces catégories est sous-divisée selon la sévérité des symptômes et la qualité de vie : **légère versus modérée à sévère**. (Figure 8) Une rhinite allergique

³"Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma"

est dite intermittente si elle dure moins de quatre semaines consécutives par an ou moins de quatre jours par semaine. Elle est dite persistante si elle dure à la fois plus de quatre semaines par an et plus de quatre jours par semaine. Cette classification permet ensuite de décider de la prise en charge thérapeutique du patient.

La rhinite allergique associe des **symptômes ORL et souvent extra-ORL**.

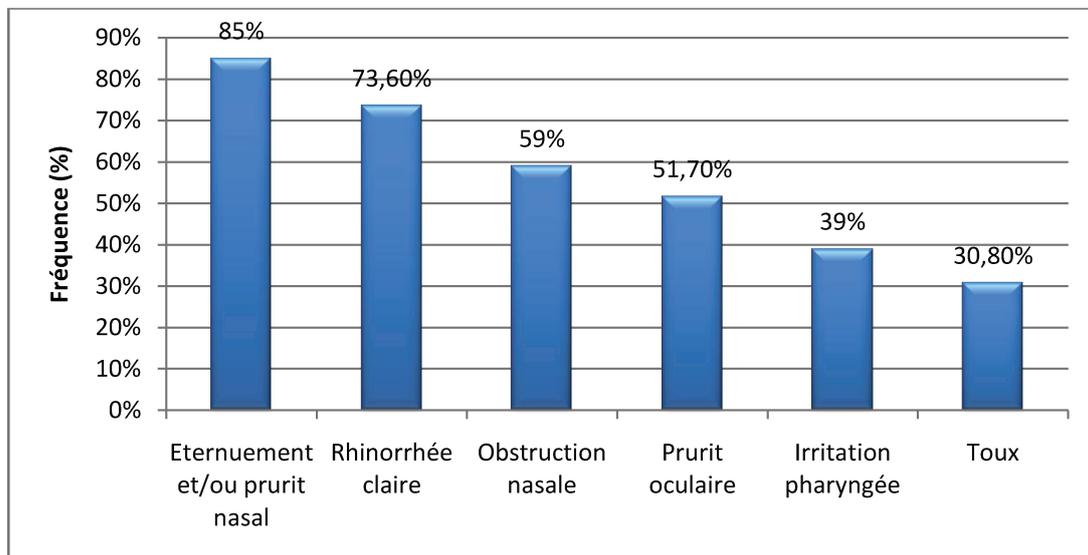


Figure 9 [47]: Distribution des symptômes qui affectent les 3026 patients de l'étude ERASM.

Les différents symptômes étudiés sont par ordre croissant de fréquence : l'éternuement et/ou le prurit nasal, la rhinorrhée claire, l'obstruction nasale, le prurit oculaire, l'irritation pharyngée et la toux.

La rhinite allergique se caractérise par une **triade de symptômes**, contemporains de l'exposition à l'allergène, tout à fait caractéristique : éternuement, rhinorrhée claire, obstruction et congestion nasale. Au moins deux de ces symptômes sont présents chez plus de 85 % des patients. [47] (Figure 9)

Les **éternuements**, dits en salve, surviennent rapidement après le contact avec l'allergène.

La **rhinorrhée** est bilatérale et non purulente. Elle résulte de l'augmentation combinée de la sécrétion glandulaire et de la perméabilité vasculaire. Elle apparaît rapidement après la stimulation allergénique et se prolonge. [4]

L'**obstruction nasale** est présente dans 60 % des cas. [47] L'augmentation de la résistance au passage de l'air résulte d'une congestion veineuse de la muqueuse nasale.

Outre ces symptômes caractéristiques, un prurit nasal ou vélopalatin (dans 40 % des cas) [4], un jetage postérieur, des sensations de pesanteur de la face, voire des céphalées peuvent être associés ainsi qu'une asthénie. [5]

Des **manifestations extra-ORL** sont possibles. Une conjonctivite avec prurit et larmoiement est retrouvée dans 50 à 80 % des cas. Une sensation d'oppression thoracique peut exister dans 15 à 25 % des cas. Des symptômes bronchiques peuvent s'observer comme une dyspnée et une toux, témoignant d'une

hyperréactivité bronchique dans 30 % des cas. Sans oublier la possibilité que la rhinite puisse être associée à un asthme. [4]

Une **évaluation du retentissement sur la qualité de vie** devrait être faite pour déterminer la prise en charge du patient. Elle est cependant difficile à mettre en œuvre en pratique clinique quotidienne car les questionnaires sont longs et complexes. [5] Dans les études ERASM et ERAP, 92 % des patients se plaignent d'une altération d'au moins un paramètre de qualité de vie : plus de 40 % se plaignaient de troubles de l'humeur et de gêne à se moucher, plus de 35 % de troubles du sommeil et de gêne dans leurs activités sportives, plus de 30 % de troubles de la concentration et d'un impact dans leur relation avec les autres. Le retentissement professionnel et scolaire peut être important avec perte de journées de travail, baisse des performances et retard scolaire. [5] [47] [48] Voici les résultats de l'étude ERASM (Figure 10) qui évalue l'impact de la rhinite sur diverses manifestations :

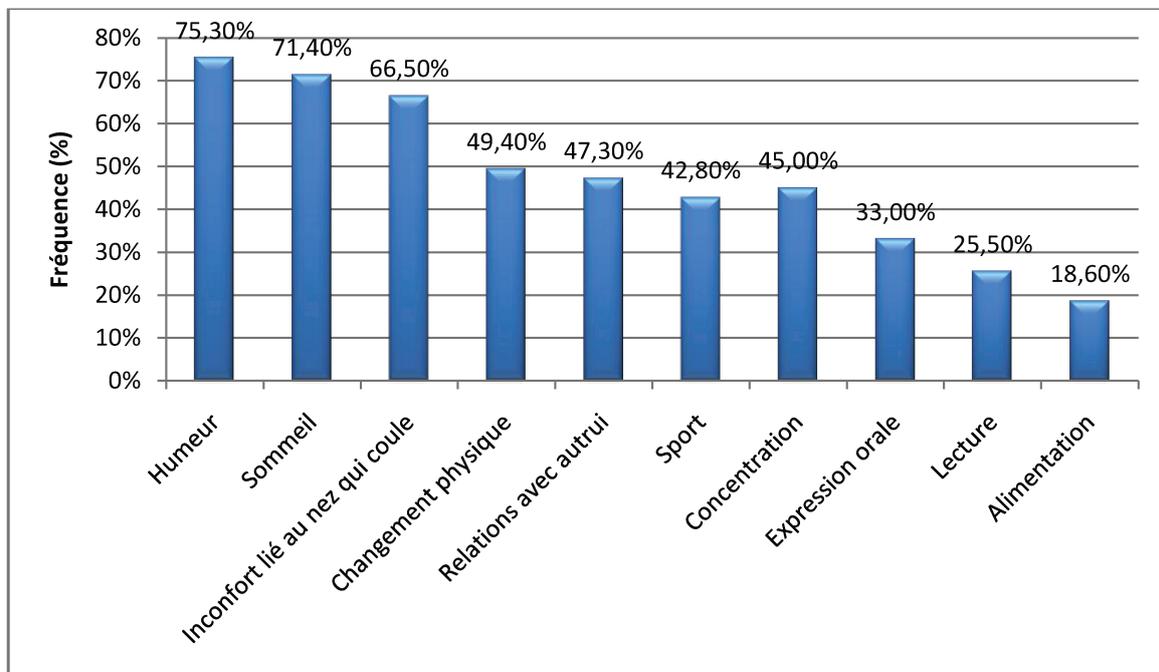


Figure 10 [47]: Impact sur la vie personnelle et les occupations des patients avec des symptômes de rhinite allergique.

Les manifestations étudiées sont dans l'ordre croissant de fréquence : l'humeur, le sommeil, l'inconfort du fait que le nez qui coule, les changements dans l'apparence physique, les relations avec autrui, la concentration, les activités sportives, la qualité de l'expression orale, la lecture et l'alimentation.

b. De la conjonctivite allergique.

La conjonctivite est une inflammation de la conjonctive, membrane transparente qui recouvre la face interne des paupières et tapisse une partie du globe oculaire. [6'] La **conjonctivite allergique** se définit par l'ensemble des manifestations fonctionnelles oculaires engendrées par le développement d'une inflammation IgE-dépendante de la muqueuse oculaire en réponse à l'exposition à différents types d'allergènes.

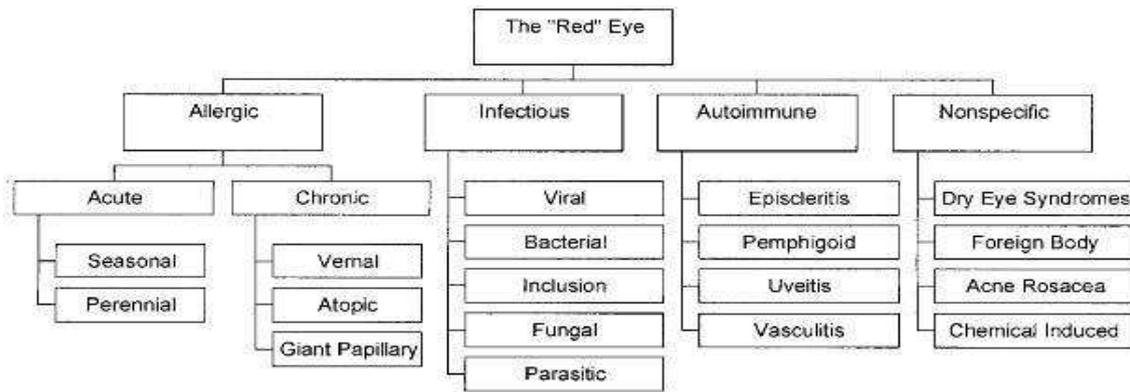


Figure 11 [49]: *Le diagnostic différentiel de la conjonctivite allergique ("red eye").*

Les conjonctivites peuvent être d’origines allergiques mais aussi **infectieuses** (virales, bactériennes, fongiques, parasitaires), **autoimmunes** (épisclérite, pemphigus, uvéite, vascularite) et **non-spécifiques** (syndrome de l’œil sec, présence d’un corps étranger, acné rosacée, induite par les produits chimiques). (Figure 11). Les conjonctivites allergiques peuvent être **aiguës** ou **chroniques**. Une conjonctivite aiguë dure moins de quatre semaines. On la distingue d’une conjonctivite hyperaiguë par son degré de gravité. [50]

	Conjonctivite allergique aiguë	Conjonctivites allergiques perannuelles/saisonnnières	Kératoconjonctivite vernale	Kératoconjonctivite atopique	Conjonctivite gigantomapillaire
Mécanisme allergique de type	I	I	I et IV	I et IV	I et IV mécanique
Terrain	Allergie	Allergie	Allergie enfant	Allergie 30-40 ans	Lentille, prothèse, etc
Paupières				Eczéma	
Conjonctivite	Chémosis	Papillaire	Papilles géantes, limbite	Papilles géantes supérieures	Papilles géantes supérieures
Cornée			Ulcère, kératite ponctuée superficielle, trantas	Ulcère, kératite ponctuée superficielle, néovx	Rare

Figure 12 [51]: *Ancienne classification des conjonctivites allergiques.*

L’ancienne classification, basée sur la clinique, distinguait les conjonctivites allergiques aiguës (CAA), les conjonctivites allergiques saisonnières (CAS), les conjonctivites allergiques perannuelles (CAP), la kératoconjonctivite printanière ou vernale (KCV), la kératoconjonctivite atopique (KCA) et la conjonctivite gigantomapillaire (CGP). (Figure12) [51]

	Conjonctivites allergiques aiguës/perannuelles/saisonnnières	Kératoconjonctivite vernale	Kératoconjonctivite atopique	Eczéma de contact
Type	I	I et IV	I et IV	IV
Terrain	Allergie	Allergie enfant	Allergie 30-40 ans	Allergie de contact, etc
Paupières			Eczéma	Eczéma
Conjonctivite	Papillaire	Papillaires géantes, limbite	Papilles géantes, supérieures	Follicules
Cornée		Ulcère, kératite ponctuée superficielle, trantas	Ulcère, kératite ponctuée superficielle, néovx	Rare

Figure 13 [51]: *Nouvelle classification des conjonctivites allergiques.*

La nouvelle classification proposée par *Leonardi et al.* [52], basée sur la physiopathologie distingue les **conjonctivites allergiques IgE-médiées** (CAA, CAS et CAP ainsi que KCV, KCA) des **conjonctivites allergiques non IgE-médiées** (KCV, KCA et les blépharoconjonctivites de contact : BCC). Les CGP et les conjonctivites et blépharoconjonctivites irritatives ne font plus partie du groupe des conjonctivites allergiques ; ils représentent le groupe des hypersensibilités oculaires non allergiques. (Figure 13 et 14) [51]

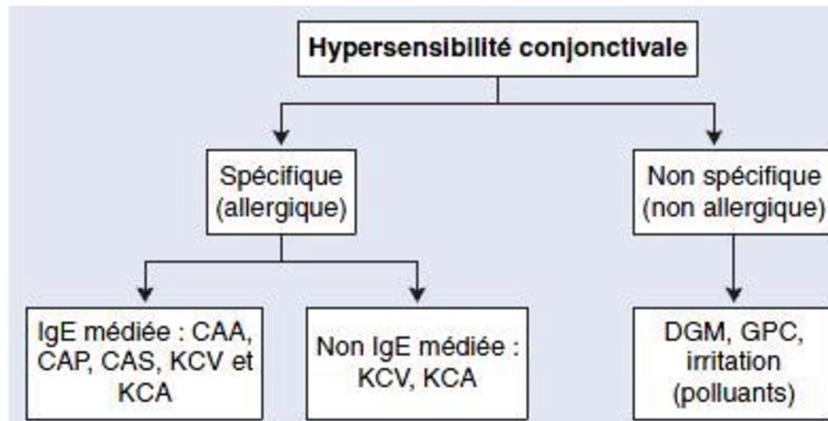


Figure 14 [51]: **Classification physiopathologique des hypersensibilités conjonctivales.**

L'hypersensibilité conjonctivale est dite spécifique si elle est d'origine allergique IgE médiée ou non IgE médiée. Elle est dite non spécifique si elle n'est pas allergique.

Les **signes cliniques** de la conjonctivite allergique associent : irritation, démangeaisons des paupières, congestion avec rougeur et œdème de la conjonctive, photophobie et aussi larmolement et brûlures, picotement, douleur. [22] (Figure 15)

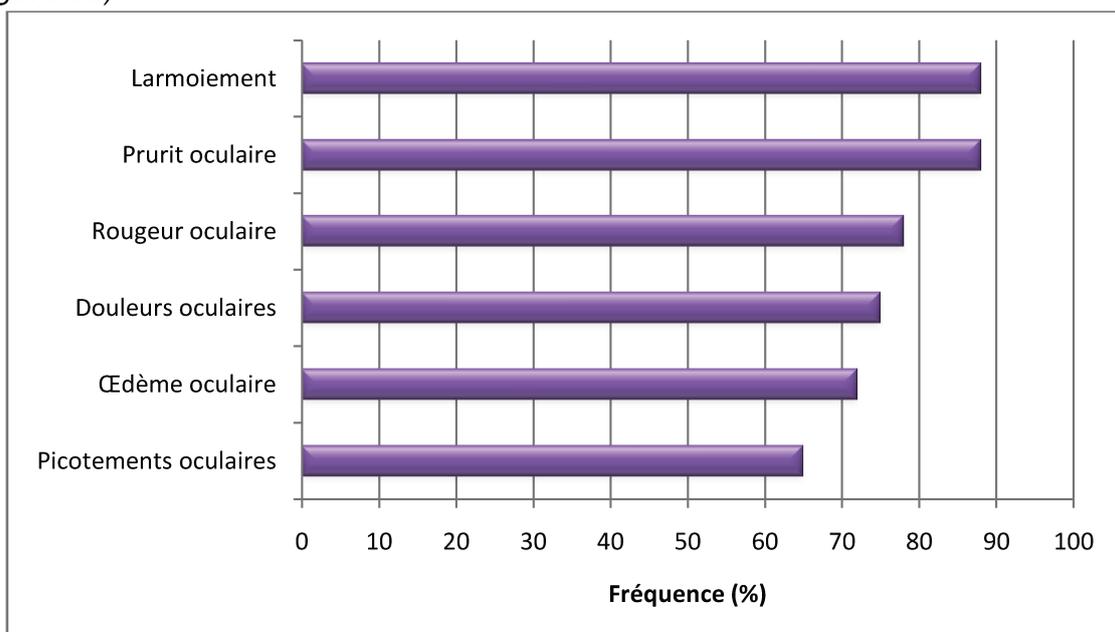


Figure 15 [49]: **La prévalence des symptômes oculaires dans la conjonctivite allergique.**

Les symptômes oculaires sont par ordre de fréquence : le larmolement (88 %), le prurit oculaire (88 %), la rougeur oculaire (78 %), les douleurs oculaires (75 %), l'œdème oculaire (72 %), les picotements oculaires (65 %).

La conjonctivite est rarement isolée et souvent associée à des signes ORL. En cas d'allergie aux pollens, jusqu'à 95 % des conjonctivites sont associées à une rhinite. On parle alors de **rhinoconjonctivite**. [4]

c. De l'asthme allergique.

L'asthme est une maladie bronchique dont la définition reste depuis de nombreuses années, symptomatique et descriptive. C'est une **maladie inflammatoire chronique de la muqueuse bronchique** se manifestant sous forme de crises plus ou moins rapprochées. [23] Cette inflammation chronique provoque une augmentation de la sensibilité des voies aériennes à divers stimuli. Les voies respiratoires sont ainsi hyperréactives et le flux d'air est limité à cause de la bronchoconstriction et la sécrétion de mucus engendrées. [12] [53]

« L'initiative mondiale de lutte contre l'asthme » ("GINA") donne cette définition : L'asthme est un désordre inflammatoire chronique des voies aériennes dans lequel de nombreuses cellules et éléments cellulaires jouent un rôle. Cette inflammation est responsable d'une augmentation de l'hyperréactivité bronchique qui entraîne des épisodes récurrents de respiration sifflante, de dyspnée, d'oppression thoracique et/ou de toux, particulièrement la nuit ou au petit matin. Ces épisodes sont habituellement marqués par une obstruction bronchique, variable, souvent intense, généralement réversible, spontanément ou sous l'effet d'un traitement. [13] [54]

L'**origine de l'asthme** est encore à définir. C'est une maladie multifactorielle résultant d'un terrain génétique, d'une hyperréactivité bronchique et de facteurs étiologiques. Nous avons parlé précédemment de la composante génétique.

L'**hyperréactivité bronchique** est l'aptitude anormale des bronches à réagir par une obstruction à des stimuli physiques, chimiques ou pharmacologiques. [22] Elle résulterait d'une anomalie du système nerveux autonome intra-bronchique avec l'implication de médiateurs : les neurokinines dont la bradykinine. La bradykinine, bronchoconstrictrice et pro-inflammatoire, permet la libération, à partir des fibres nerveuses, de tachykinines comme la substance P et la NK-A. Ces tachykinines sont libérées sous l'action de différents stimuli (allergènes, ozone...). Elles induisent une bronchoconstriction et les asthmatiques sont plus sensibles que les sujets normaux. Elles participent aussi à l'inflammation neurogénique. Le mécanisme des tachykinines est imparfaitement élucidé. [55]

On parle parfois d'**asthmes intrinsèques** pour désigner les asthmes non allergiques et d'**asthmes extrinsèques** pour faire référence aux asthmes allergiques en fonction de la présence d'IgE spécifiques dirigées contre des pneumallergènes. [56] [57]

L'**asthme allergique** est provoqué par l'exposition de la muqueuse bronchique à un allergène en suspension dans l'air inhalé. [2] Les principales sources allergéniques en cause sont les acariens, les phanères animales, les blattes, les moisissures et les pollens. [13]

Il existe d'autres types d'**asthmes, non allergiques**. Ces autres facteurs déclenchant sont : la pollution atmosphérique (ozone, les nanoparticules...), le tabagisme qu'il soit actif ou passif, les changements de température notamment l'air froid, l'exercice physique (c'est ce qu'on appelle l'asthme d'effort), les médicaments : aspirine et AINS, les sulfites, les facteurs endocriniens avec une recrudescence des crises avant les règles, la survenue d'un asthme à la ménopause ou son aggravation au cours de la grossesse et enfin, les facteurs psychologiques avec notamment le stress. Certaines infections peuvent être responsables aussi d'asthme. [13]

L'**asthme cardiaque** est une forme particulière survenant lors de cardiopathie gauche. L'**asthme aigu grave** ou l'**état de mal asthmatique** est la décompensation d'un asthme. Il met en jeu le pronostic vital et nécessite une hospitalisation. [13]

Jadis, l'asthme était classé en quatre catégories selon la gravité clinique : **asthme intermittent**, **asthme persistant léger**, **asthme persistant modéré** et **asthme persistant sévère**. [2] (Figure 16) En pratique, cette classification est parfois encore utilisée même si elle ne figure plus dans les recommandations.

LES STADES DE L'ASTHME		
Stades	Symptomatologie	Fonction respiratoire
Asthme intermittent (ancien stade I)	- Moins d'1 crise/semaine - Moins de 2 épisodes nocturnes/mois - Aucun symptôme et fonction respiratoire normale entre les crises	VEMS \geq 80 % de la valeur théorique
Asthme persistant léger (ancien stade II)	- Plus de 1 crise/semaine, mais moins de 1 crise/j - Plus de 2 épisodes nocturnes/mois - Les poussées peuvent limiter l'activité	VEMS \geq 80 % de la valeur théorique
Asthme persistant modéré (ancien stade III)	-Symptômes quotidiens et plus de 1 épisode nocturne par semaine -Activité physique et sommeil fréquemment perturbés	VEMS 60-80 % de la valeur théorique
Asthme persistant sévère (ancien stade IV)	- Symptômes continus - Activité physique fortement limitée	VEMS < 60 % de la valeur initiale

NB : ce classement s'entend en absence de tout traitement

Source : « Vidal Recos »

Figure 16 [23]: Les stades de l'asthme.

Les différents stades de l'asthme sont distingués selon la symptomatologie (nombre de crise, nombre d'épisode nocturne, retentissement sur l'activité physique) et selon la fonction respiratoire, mesurée par le VEMS).

En 2004, un groupe d'experts internationaux ("GINA") a recommandé une classification selon le degré de contrôle clinique de la maladie plutôt que sa gravité. Ainsi, on distingue l'**asthme contrôlé**, l'**asthme partiellement contrôlé** et l'**asthme non contrôlé**. Cette nouvelle classification a modifié la façon de voir le patient asthmatique et reflète l'affirmation selon laquelle, le contrôle des manifestations cliniques et des risques futurs, constitue le principal objectif de la prise en charge de l'asthme. (Figure 17) [12] [2]

Figure 17 [2]: Caractéristiques cliniques de l'asthme contrôlé, partiellement contrôlé et non contrôlé.

A. Evaluation du contrôle clinique actuel (de préférence sur une durée de 4 semaines)

Caractéristiques	Asthme contrôlé (tous les facteurs suivants)	Asthme partiellement contrôlé (présence d'un quelconque facteur)	Asthme non contrôlé
Symptômes quotidiens	Non (deux fois par semaine au maximum)	Plus de deux fois par semaine	Au moins trois caractéristiques de l'asthme partiellement contrôlé*†
Limitation des activités	Non	Oui	
Symptômes nocturnes/réveil	Non	Oui	
Nécessité d'avoir recours à un traitement visant à soulager/d'urgence	Non (deux fois par semaine au maximum)	Plus de deux fois par semaine	
Fonction pulmonaire (débit expiratoire de pointe ou VEMS1)‡	Normale	< 80 % de la fonction prévue ou de la meilleure fonction de la personne (si connue)	

B. Evaluation d'un risque futur (risque d'aggravation, d'instabilité, de déclin rapide de la fonction pulmonaire, d'effets secondaires)

Les caractéristiques associées à un risque accru d'effets indésirables dans l'avenir comprennent : un mauvais contrôle clinique de la maladie, des crises fréquentes au cours de l'année précédente*, une quelconque admission en soins intensifs pour asthme, un VEMS1 bas, l'exposition à la fumée de cigarette, des doses élevées de médicaments

* Toute aggravation devrait inciter à revoir rapidement le traitement de fond pour s'assurer qu'il est adapté.

† Par définition, une crise au cours d'une semaine quelconque fait de celle-ci une semaine d'asthme non contrôlé

‡ Sans administration d'un bronchodilatateur, la fonction pulmonaire est remise en cause chez l'enfant jusqu'à 5 ans.

Source: GINA Pocket Guide for Asthma Management and Prevention. Disponible à l'adresse suivante : www.ginasthma.org

Les **signes cliniques** de l'asthme se manifestent presque exclusivement lors des crises. Ils sont liés à un trouble ventilatoire obstructif réversible, dans le cadre d'une hyperréactivité bronchique. On retrouve principalement une **dyspnée paroxystique sifflante** associée à une **toux** chronique ou nocturne, irritante, une **oppression thoracique** et des **sibilances**. [13] [54] D'un patient à l'autre, les formes cliniques peuvent être différentes du fait de l'hétérogénéité génétique et des facteurs environnementaux en causes. L'hétérogénéité phénotypique, clinique et biologique a conduit à remettre en question l'hypothèse d'un mécanisme physiopathologique unique. [57] [58] [59]

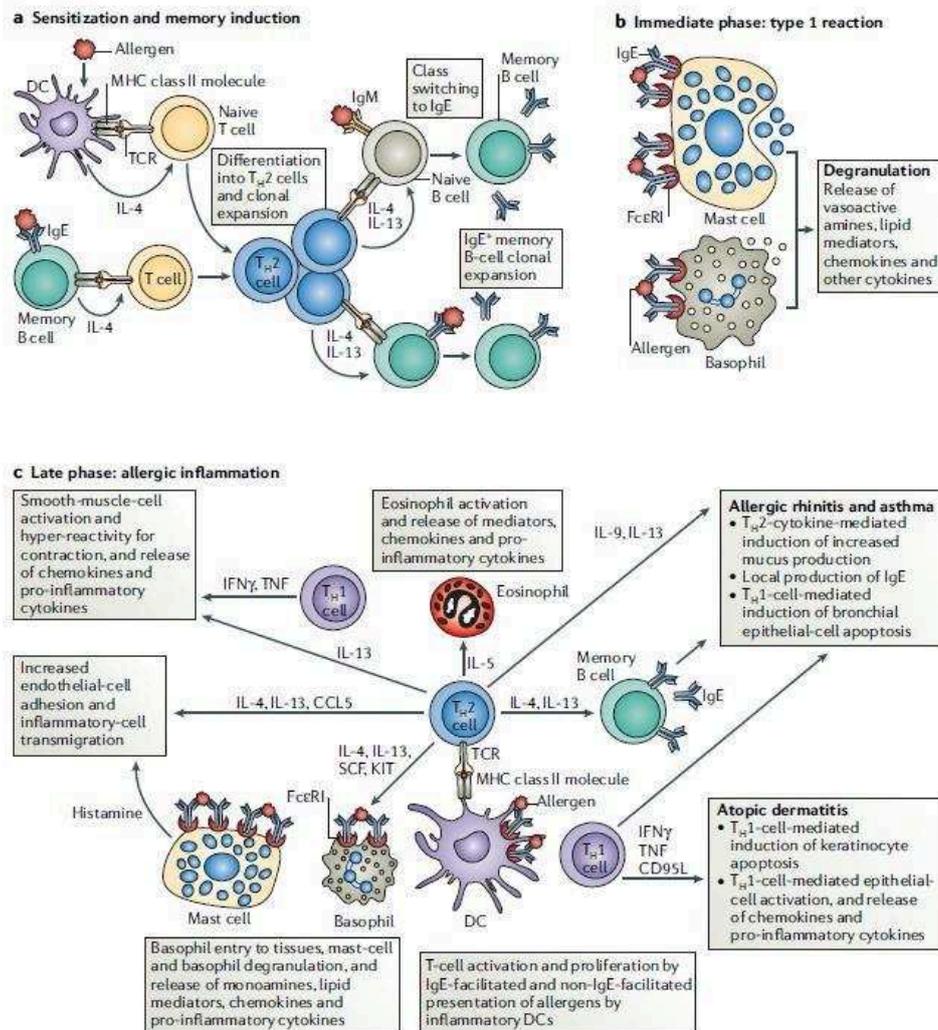
4. La physiopathologie de ces pathologies allergiques.

Il existe différents types d'hypersensibilité : du type I au type IV selon la classification de Gells et Coombs. L'allergie aux pollens relève de l'hypersensibilité de type I ou hypersensibilité immédiate, chez le sujet sensibilisé : les symptômes apparaissent immédiatement après le contact avec l'allergène. Pour déclencher une allergie, deux phases sont nécessaires : la phase de sensibilisation ou d'immunisation qui conduit à la synthèse d'IgE spécifiques, cliniquement muette et la

phase effectrice, symptomatique, liée à l'activation par l'allergène des mastocytes et polynucléaires basophiles.

Figure 18 [60]: Les mécanismes des réactions allergiques.

Le schéma ci-après représente la phase de sensibilisation et l'induction d'une mémoire immunitaire (a) puis la phase immédiate de la réaction allergique de type 1 (b) et enfin, la phase retardée avec la réponse inflammatoire (c).



a. La phase de sensibilisation.

(Figure 18)

Le pollen se dépose au niveau de la muqueuse nasale pour la rhinite, de la conjonctive pour la conjonctivite ou de la muqueuse bronchique pour l'asthme. Il se dégrade et forme des particules qui passent au niveau de la muqueuse. Ces particules sont reconnues par les cellules dendritiques (CD), présentes dans tous les tissus en contact avec l'environnement, via les "TLR" ("Toll Like Receptor"). Ces cellules dendritiques internalisent l'allergène et migrent vers les ganglions lymphatiques sentinelles tout en achevant leur maturation.

Elles sont aussi appelées cellules présentatrices d'antigènes. En effet, elles présentent le peptide antigénique via le "CMH" de classe II aux lymphocytes T CD4 naïfs au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Ces lymphocytes, qui

produisent de l'IL-4, se différencient et se multiplient en lymphocytes capables d'engendrer une réponse immunitaire de type Th2 ; ils produisent alors certaines cytokines à savoir de l'IL-4, IL-13 et IL-5. On parle d'hyperpolarisation Th2. Dans le même temps, on retrouve un déficit en interféron γ et donc un défaut de polarisation Th1 et un déficit relatif en IL-10 et en TGF β d'où un défaut des lymphocytes T régulateurs (T reg).

Les lymphocytes Th2, par la présence d'IL-4 et d'IL-13, présentent l'antigène aux lymphocytes B naïfs : c'est la coopération cellulaire. Les lymphocytes B s'activent, se multiplient et produisent des IgE spécifiques de l'antigène grâce à la commutation isotypique engendrée par la présence d'IL-4 et d'IL-13.

Des lymphocytes B mémoires spécifiques de l'antigène sont aussi produits.

Les IgE spécifiques ont un tropisme pour les mastocytes et les polynucléaires basophiles situés au niveau des muqueuses. La fixation à ces cellules s'établit entre le fragment constant Fc de l'immunoglobuline et la sous unité α du récepteur de forte affinité pour les IgE : Fc ϵ RI. Ainsi, la région variable Fab de l'immunoglobuline reste libre pour reconnaître l'allergène correspondant. Le taux circulant d'IgE est faible compte tenu de la forte affinité pour le récepteur. De plus, les IgE persistent seulement quelques jours sous forme libre dans le sang alors que sur les cellules, elles restent plusieurs mois. Il existe un récepteur avec une affinité plus faible pour les IgE : FC ϵ RII ou CD23, d'expression cellulaire plus large (lymphocytes B, macrophages, polynucléaires éosinophiles). Ce récepteur lie les IgE uniquement lorsqu'elles sont couplées avec leur allergène. Cela augmente le processus d'absorption de l'antigène et sa présentation aux lymphocytes T spécifiques commandant la phase tardive de la réaction allergique.

Par ailleurs, la production d'IL-5 induit une différenciation des polynucléaires éosinophiles ainsi, ils augmentent dans les tissus et le sang. Ces polynucléaires éosinophiles relarguent aussi des médiateurs, des cytokines proinflammatoires...

La phase de sensibilisation peut durer de quelques semaines à plusieurs années.

b. La phase effectrice.

(Figure 18)

Lors d'un nouveau contact avec le même allergène, celui-ci va se fixer sur le fragment Fab de l'IgE à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Les récepteurs FC ϵ RI s'activent, se déplacent au niveau de la membrane cellulaire afin de se regrouper et induire l'activation en cascade des cellules par l'intermédiaire d'enzymes. Pour que l'activation ait lieu, il faut que l'allergène soit au moins divalent afin de relier les IgE entre elles : c'est le phénomène de pontage ou d'agrégation des IgE par l'allergène. Le Fc ϵ RI dispose de motifs ITAM ("Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif") couplés aux tyrosine-kinases lyn et syk. Lorsqu'il y a un pontage, un signal d'activation est transmis à la cellule par la voie de la protéine kinase C. Ce signal conduit à la migration des granulations sécrétoires vers la membrane lipidique et l'exocytose de leur contenu.

Le phénomène d'exocytose est très rapide et brutal : c'est la **phase immédiate de la phase effectrice**. De nombreux médiateurs préformés sont libérés : histamine, héparine, enzymes protéolytiques, facteurs chimiotactiques...

L'histamine conduit à une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire induisant urticaire, œdèmes, insuffisance circulatoire, mais aussi bronchospasme et hypersécrétion de mucus bronchique.

Les protéases libérées (tryptase, NO-synthase...) initient l'inflammation et la dégradation tissulaires locales.

Les chimiokines attirent et activent les leucocytes.

L'activation des mastocytes et des polynucléaires basophiles conduit certes au phénomène de dégranulation mais aussi à la production de médiateurs néoformés. Au cours de la signalisation, l'augmentation du calcium intracellulaire active la phospholipase A2 cytosolique qui, à partir des phospholipides membranaires, libère de l'acide arachidonique et de la lysophosphatidylcholine. L'acide arachidonique, substrat de la cyclooxygénase, conduit à la formation de prostaglandines et de thromboxanes. L'acide arachidonique est aussi le substrat de la lipooxygénase générant ainsi des leucotriènes. La lysophosphatidylcholine est le précurseur du "Platelet Activateur Factor" : "PAF". Ces médiateurs lipidiques attirent les leucocytes et éosinophiles, induisent une bronchoconstriction, sont proinflammatoires et algogènes. Ils sont libérés six heures après la dégranulation.

Douze à vingt quatre heures plus tard, sont relargués des médiateurs transcrits et synthétisés de novo : c'est la **phase retardée de la phase effectrice**. Ce sont des cytokines et des facteurs de croissance dont la sécrétion est adaptée au type de stimulus reçu par le mastocyte : des cytokines proinflammatoires (IL-1, TNF- α), de l'IL-5 favorisant le recrutement et l'activation des éosinophiles, du GM-CSF, du "Stem Cell Factor" qui est le principal facteur de croissance du mastocyte... L'ensemble de ces médiateurs néoformés contribuent à l'installation d'une réaction inflammatoire chronique avec un remodelage tissulaire. [60]

B. La démarche diagnostique de l'allergie.

Le diagnostic de l'allergie repose sur une exploration clinico-biologique. Les données cliniques sont recoupées avec les données biologiques afin d'évaluer la pertinence de l'allergie.

En un premier temps, une consultation avec un allergologue est indispensable. Un interrogatoire complet doit être réalisé afin de mettre en évidence le lien entre la clinique et l'allergène en cause et un terrain atopique est recherché. Lors de cette consultation, des tests allergologiques sont réalisés, ils permettent de prouver l'allergie. Les tests cutanés sont faits en première intention. L'investigation allergologique se poursuit souvent avec des tests biologiques. Des tests de provocation peuvent être proposés au patient en dernière intention. (Figure 19)

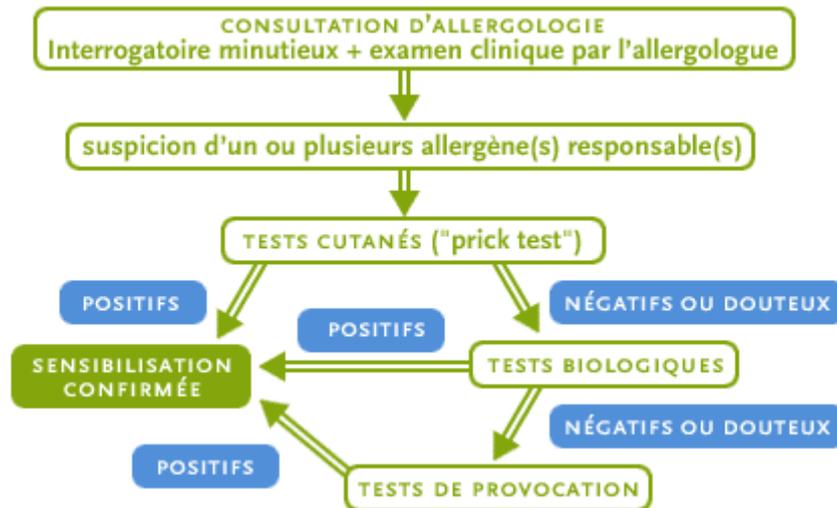


Figure 19 [7]: Les différentes étapes du diagnostic de l'allergie.

1. L'anamnèse.

L'interrogatoire est un temps essentiel dans le diagnostic d'une allergie. Il va permettre de faire le lien entre les symptômes et l'exposition allergénique. Les résultats des tests cutanés et des dosages biologiques sont à interpréter en fonction de l'histoire clinique. En effet, ils sont le reflet d'une sensibilisation à un allergène qui n'est pas systématiquement responsable de manifestations cliniques. L'histoire clinique fait partie intégrante du diagnostic. [61] Durant la consultation, différents points sont abordés [62] :

Tout d'abord, on évalue les **symptômes du patient, leur intensité et leur fréquence.**

La rhinite se caractérise par divers symptômes dont le retentissement est évalué à l'aide d'un score clinique à savoir le score PAREO : Prurit nasal, Anosmie (trouble de l'odorat), Rhinorrhée aqueuse, Eternuements en salve et Obstruction nasale. [8] La gêne ressentie par le patient est cotée sur une échelle de 0 (aucune gêne) à 3 (gêne importante) pour chaque symptôme soit un score sur 15. En fonction de la fréquence et de la sévérité des symptômes, on parle de rhinite intermittente ou persistante, légère, modérée ou sévère.

La conjonctivite est parfois associée à la rhinite ; on parle alors de rhino-conjonctivite. Elle se manifeste par des larmoiements, des rougeurs et des démangeaisons.

Face à une rhinite, la recherche d'un asthme associé est systématique. Quatre questions sont à poser au patient pour orienter le diagnostic: Avez-vous déjà présenté un ou plusieurs épisodes de sifflements ? Des épisodes de toux nocturnes ? Des sifflements ou une toux au cours d'activités physiques ? Avez-vous déjà ressenti une oppression dans la poitrine ? [63]

Il est nécessaire d'évaluer le **retentissement de l'ensemble de ces symptômes** de rhinite, conjonctivite et d'asthme sur la qualité de vie du patient.

Ensuite, il est important de connaître la **période de l'année** durant laquelle les symptômes se manifestent. Ainsi, on peut soupçonner le type de pollen incriminé en

fonction de la carte de pollinisation. De plus, le **mode d'exposition** est aussi intéressant : à quel moment de la journée les symptômes apparaissent-ils ? Dans quelles conditions météorologiques ? Apparaissent-ils dans un espace confiné ou en plein air ? L'**environnement** peut aussi avoir une influence importante notamment les conditions de logement (la présence d'animaux de compagnie, d'humidité, de tapis, double rideau...), le tabagisme, l'alimentation, le sport, la profession...

On questionnera le patient sur la présence éventuelle d'**autres allergies** qu'elles soient alimentaires, médicamenteuses ou se manifestant sous forme d'eczéma, de dermatite atopique... En effet, une dermatite atopique, même guérie est un facteur de risque pour le développement ultérieur d'autres manifestations allergiques comme l'asthme. [64]

Au cours de l'investigation, on recherche un **terrain atopique**. Y-a-t-il des personnes dans l'entourage qui présentent des allergies quelque soit la forme clinique ?

Et enfin, l'interrogatoire termine sur les **mesures** prises pour réduire l'allergie, **les traitements** suivis et **leurs effets**.

Cette anamnèse permet ainsi d'établir l'histoire clinique de la pathologie afin d'orienter au mieux les investigations biologiques. L'ensemble des données recueillies permettront d'établir le diagnostic.

2. *L'examen clinique.*

Une **inspection des fosses nasales** s'impose en un premier lieu afin de mettre en évidence une déviation nasale. Ensuite, une **rhinoscopie antérieure**, à l'aide d'un speculum nasal, est classiquement réalisée. Elle permet la recherche d'une inflammation de la muqueuse, d'une hypersécrétion et surtout la visualisation de polypes. Une **auscultation pulmonaire** est systématiquement réalisée. [5]

3. *Les examens paracliniques.*

Parfois une **endoscopie nasale**, réalisé par un ORL, complète l'examen clinique. Elle est indiquée en cas de symptômes atypiques : une obstruction isolée ou prédominante, des troubles olfactifs isolés ou sévères, des douleurs, des épistaxis, des troubles auditifs associés, ou, en cas de contexte particulier : des professions à risque de tumeurs de la sphère ORL, des maladies du système immunitaire. Elle ne révèle aucun signe de rhinite allergique mais elle permet d'établir le diagnostic différentiel et ainsi mettre en évidence une pathologie non allergique éventuelle telle qu'une polypose naso-sinusienne ou une pathologie tumorale. [5]

Les **radiographies standards** n'ont pas d'intérêt pour le bilan d'une rhinite allergique. La **tomodensitométrie** permet une exploration précise des différentes

structures nasosinusiennes. Elle est faite uniquement en cas de doute diagnostique, à la recherche d'un diagnostic différentiel. [5]

Systématiquement la **recherche d'un asthme** est réalisée. En effet, de nombreuses études épidémiologiques ont démontré que l'asthme et la rhinite coexistent fréquemment ; la rhinite étant un facteur de risque d'asthme. [10] [64] [65] [66] Le diagnostic d'asthme est posé au vue des résultats de l'**exploration fonctionnelle respiratoire** (EFR) ou **spirométrie**. Cette exploration peut montrer la présence d'un trouble ventilatoire obstructif réversible caractéristique de l'asthme. Il y a un syndrome obstructif si le rapport VEMS/CVF⁴, appelé rapport de Tiffeneau, est inférieur à 0,7 soit 70 % selon les critères GOLD⁵ [9] ou inférieur au cinquième percentile de la valeur prédite pour les critères ATS/ERS⁶ [61] [169]. Il y a une réversibilité si après l'inhalation de bronchodilatateur de courte durée d'action, on observe une augmentation du VEMS de plus de 12 % par rapport à la valeur initiale et de plus de 200 ml par rapport à la valeur initiale. [67] [9] La définition de la réversibilité d'un trouble ventilatoire obstructif a fait l'objet de nombreuses discussions. Dans la littérature, on retrouve aussi la définition de l'ERS qui caractérise la réversibilité par une augmentation du VEMS et/ou de la capacité vitale expiratoire forcée de plus de 12 % de la valeur théorique et de plus de 200 ml par rapport à la valeur initiale. La BTS⁷, quant à elle, définit la réversibilité par une augmentation de VEMS de plus de 15 % de la valeur initiale et de plus de 200 ml par rapport à la valeur initiale. Néanmoins, c'est la définition faite par GOLD qui est la plus utilisée et la plus consensuelle même si elle ne tient pas compte de l'évolution naturelle du VEMS avec l'âge. Il convient donc, à partir de 65 ans, de ramener le seuil du rapport de Tiffeneau à 65 % et non pas à 70 %. [10]

Ces examens paracliniques conduisent éventuellement au diagnostic d'un asthme associé à la rhinite. Il est indispensable d'établir ce lien car la rhinite est un facteur d'aggravation de l'asthme, sa prise en charge permet de mieux le contrôler. Or, l'asthme est sous diagnostiqué chez les patients souffrant de rhinite. [5]

4. **Les tests diagnostiques.**

L'interrogatoire permet de suspecter des allergènes mais la preuve est apportée avec les tests allergologiques qui permettent de les identifier précisément. Ces tests, en pratique, déterminent une sensibilisation vis-à-vis de certains allergènes. Ils sont basés sur la mise en évidence d'IgE spécifiques d'un allergène donné au niveau de la peau ou dans le sang. [10]

⁴ VEMS/CVF : Volume Expiratoire Moyen par Seconde / Capacité Vitale Forcée.

Le VEMS correspond au volume d'air expiré pendant la première seconde d'une expiration dite « forcée », suite à une inspiration profonde. Il est mesuré par spirométrie. S'il est inférieur, cela signifie qu'il y a une diminution du débit et par conséquent une obstruction des voies respiratoires.

⁵ GOLD : Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease.

⁶ ATS/ERS : American Thoracic Society / European Respiratory Society.

⁷ BTS : British Thoracic Society.

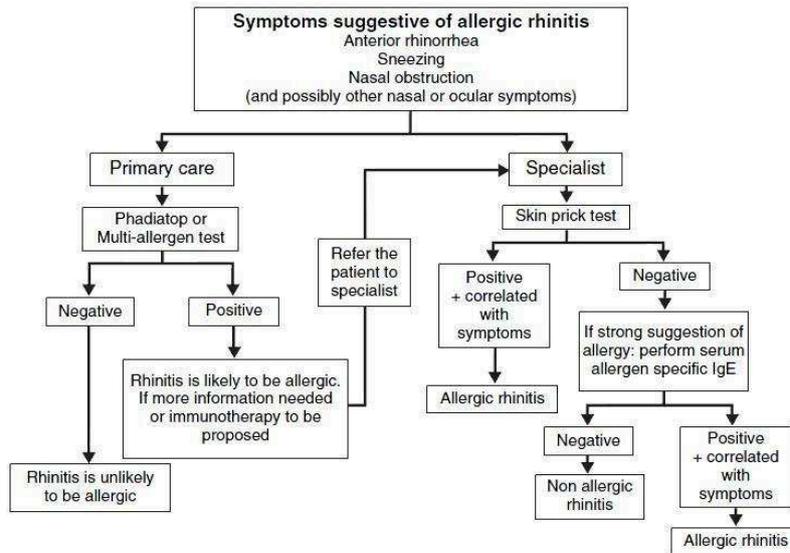


Figure 20 [63]: Faire le diagnostic de la rhinite allergique.

Cet organigramme (Figure 20) permet d'utiliser avec pertinence les différents tests allergologiques. Le médecin généraliste peut effectuer un test multi-allergénique. S'il est positif, le sujet est sensibilisé mais cette information n'est pas suffisante pour poser un diagnostic et par conséquent engager une immunothérapie spécifique. Le patient est alors orienté vers un allergologue qui effectuera des "prick-tests". Leur positivité et leur corrélation avec les symptômes posent le diagnostic de l'allergie. S'ils sont négatifs alors que les symptômes font penser fortement à une allergie, on réalisera un dosage des IgE spécifiques. S'il est négatif, on exclut une allergie.

a. Les tests multi-allergéniques de diagnostic.

Le but de ces tests est de détecter dans le sérum du patient les IgE spécifiquement dirigées contre un groupe d'allergènes. Par exemple, l'ImmunoCAP Phadiatop® teste les vingt pneumallergènes les plus courants.

Principe : La quantification des IgE spécifiques se faisait par la méthode "RAST" ("Radio Allergo Sorbent Test") ; aujourd'hui on utilise l'immunofluorescence ou l'immuno-enzymologie.

Technique : Une simple prise de sang permet d'effectuer le dosage ; on récupère le sérum du patient. Des allergènes purifiés, de spécificité variable, sont couplés à un support solide (bille d'agarose ou disque de papier) puis incubés avec le sérum du patient. Les IgE spécifiques libres du patient se fixent sur les différents allergènes. On procède à un lavage afin d'éliminer les IgE non spécifiques du patient. La révélation se fait par l'ajout d'un anticorps anti-IgE de lapin radio-marqué à l'¹²⁵Iode. Avant le comptage de la radioactivité, on effectue un lavage des supports solides. Aujourd'hui, afin d'éviter l'utilisation de la radioactivité, on utilise le plus souvent des marqueurs enzymatiques ou fluorescents.

Interprétation : Le résultat est simple et en général non quantitatif : le sujet est positif ou négatif. Si le test est positif, le sujet présente des IgE spécifiques d'un ou plusieurs allergène(s) présent(s). Si le test est négatif, il faut continuer l'exploration. La spécificité et la sensibilité du test sont supérieures à 80 - 90 % et sont meilleures que le dosage des IgE totales. [5] [4] Le test Phadiatop® utilise comme valeur-seuil d'IgE 0,35 kUA/l. [11']

Ces tests permettent d'avoir une idée du type d'allergène mis en cause (ex : pneumallergènes, trophallergènes) mais ne permettent pas de l'identifier précisément. Ils orientent néanmoins le médecin dans le choix des allergènes à tester dans les "prick-tests".

b. Les "prick-tests".

Le "prick-test" est un test cutané réalisé uniquement par les allergologues. Ils sont effectués en première intention dans le bilan allergologique. [66]

Le **but** du test cutané est de mettre en évidence une sensibilisation à un ou plusieurs allergène(s) en détectant les IgE spécifiques fixées sur les cellules.

Le **principe** est de mesurer la réaction inflammatoire locale provoquée par l'activation des mastocytes cutanés par un allergène susceptible de reconnaître les IgE fixées à la surface des cellules.

La **technique** du "prick-test" consiste à déposer, sur une peau saine, une goutte de solution d'allergène purifié et standardisé. Cela est fait sur l'avant-bras ou dans le dos notamment chez l'enfant pour une plus grande surface de travail. Au travers de cette goutte, on pique avec une microlance, dans le derme, sans faire saigner puis on essuie. Si les mastocytes cutanés du patient ont à leur surface des IgE spécifiques de l'allergène déposé, ils dégranulent et entraînent rapidement une papule urticarienne. Au bout de dix à quinze minutes, on regarde si une réaction s'est produite. Trois signes cliniques sont observés au point d'injection : l'érythème, l'œdème et le prurit. C'est ce que l'on appelle la triade de Lewis. On mesure le diamètre du halo érythémateux et de la papule œdémateuse. (Figure 21)

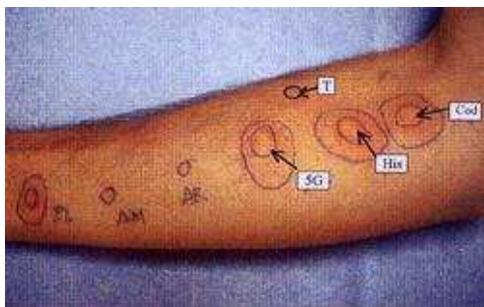


Figure 21 [12']: Tests cutanés aux pneumallergènes chez un patient atopique souffrant d'asthme allergique aux pollens de graminées.

T : témoin négatif, His : témoin positif histamine, Cod : témoin positif codéine, G : extrait de pollens de graminées, AR : extrait d'Armoise, AM : extrait d'ambroisie, PL : extrait de plantain.

Des témoins sont nécessaires pour une bonne interprétation du test ; ils permettent aussi de quantifier la réponse aux allergènes. On utilise un témoin négatif, qui est le solvant avec lequel est dissous l'allergène. Il permet de rechercher, s'il est positif, un dermographisme qui rend les tests ininterprétables [66]. Deux témoins positifs sont aussi employés : un témoin avec de l'histamine (10 mg/ml) pour

vérifier si on est capable d'engendrer un érythème et un témoin avec du phosphate de codéine à 9 % pour entraîner la dégranulation des mastocytes de façon non spécifique. Si ces témoins sont négatifs, le test ne peut pas être interprété. Cela peut être dû à la prise d'un traitement antihistaminique, à une mauvaise technique de "prick" ou à un extrait allergénique peu ou pas puissant.

Il est donc important, avant la réalisation de ce test, de préciser au patient d'arrêter toute prise d'antihistaminique cinq à sept jours avant pour les plus récents (Loratadine, Desloratadine, Fexofénadine, Ebastine). Les formes locales d'antihistaminiques (Lévocabastine et Azelastine en collyres et solutés nasaux) ne modifient pas la réaction cutanée. [67] Le délai dépend du temps de demi-vie de la molécule. (Figure 22)

Figure 22 [64]: Délai d'arrêt des antihistaminiques avant les tests cutanés à lecture immédiate.

Médicaments		Délai d'arrêt
Oxatomide	Tinset®	5 semaines
Kétotifène	Zaditen®	4 semaines
Dexchlorphéniramine	Polaramine®	
Hydroxyzine dichlorhydrate	Atarax®	
Méquitazine	Primalan®	Au moins 3 jours
Cétirizine	Zyrtec®, Virlix®	Parfois plus de 1 semaine
Lévocétirizine	Xyzall®	
Loratadine	Clarytine®	
Desloratadine	Aérius®	
Fexofénadine	Telfast®	
Ebastine	Kestin®	

Les corticoïdes et les immunosuppresseurs peuvent aussi fausser les tests. [68] Les dermocorticoïdes ne doivent pas être appliqués avant les tests, ils diminuent très nettement la réactivité cutanée alors qu'une corticothérapie orale ne l'altère pas significativement. [67] Les corticoïdes n'auraient un effet qu'en cas de prise prolongée. [68] Les "prick-tests" peuvent être fait dès l'âge de trois à quatre mois.

Lecture du résultat : Le test est considéré comme positif pour l'allergène en question, si le diamètre de la papule est d'au moins 3 mm [66] et/ou fait au moins 50 % du diamètre du témoin positif, avec un témoin négatif aréactif.

Ces tests cutanés sont très précis et fiables s'ils sont réalisés de façon optimisée. La sensibilité est élevée et l'obtention du résultat est rapide.

Interprétation : La positivité du test n'est pas synonyme d'allergie. En effet, on peut uniquement conclure à une sensibilisation du sujet vis-à-vis d'un allergène donné. Il faut savoir que 25 % de la population générale a des tests cutanés positifs sans aucune symptomatologie clinique. Ces sujets ont aussi des IgE spécifiques sériques. Cela montre bien que la présence d'IgE ne suffit pas à induire la pathologie. Il est donc recommandé par la SPLF⁸ [66] de toujours confronter le résultat d'un "prick-test" aux données de l'interrogatoire et de la clinique. Lorsque l'histoire clinique est parfaitement corrélée avec les résultats du "prick-test", il n'est pas utile de confirmer le diagnostic par le dosage des IgE spécifiques (ex : cas d'une rhinite printanière avec des tests cutanés positifs aux pollens de graminées). [5] [8']

⁸ Société de Pneumologie de Langue Française.

De nombreux allergènes peuvent faire l'objet de tests cutanés : [66]

- Chez l'enfant de moins de trois ans :

La conférence d'expert de la SPLF recommande de tester les pneumallergènes domestiques (acariens, chat, chien, pollen de graminées) et certains trophallergènes (lait de vache, œuf, arachide, soja, morue, noisette). Une positivité des tests à cet âge révèle, le plus souvent, un facteur de risque de persistance des symptômes respiratoires plutôt qu'une allergie vraie.

- Chez l'adulte et les enfants de plus de trois ans :

La conférence d'expert de la SPLF recommande de tester les pneumallergènes domestiques (acariens, chat, chien, les pollens d'arbres, de graminées, d'herbacées, ambroisie, armoise, plantain) et les moisissures (*Aspergillus*, *Alternaria*, *Cladosporium*).

- Pour tous :

On peut tester tous les allergènes dont le rôle est suggéré par l'interrogatoire, le site géographique, la profession, à condition que l'allergène soit disponible sous forme purifié et standardisé.

Des **effets secondaires** peuvent survenir lors de "prick-test". Ils sont rares et généralement bénins. Cela se manifeste par des réactions locales étendues avec prurit, œdème, urticaire généralisée, réaction syndromique (rhinite, asthme). Les réactions anaphylactiques sont exceptionnelles avec cette méthode. [8']

Il est conseillé d'attendre six semaines après la réaction allergique avant de faire les tests afin d'assurer une réactivité cutanée basale correcte. Cela s'explique par le fait que la libération d'histamine par les mastocytes cutanés est tributaire du stock intracellulaire d'histamine. [67]

Il y a **quelques contre-indications** à la réalisation d'un "prick-test" :

La première est la prise d'antihistaminiques, de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs, qui conduit à une aréactivité cutanée avec des faux négatifs (témoin positif négatif). Le dermatographisme amène à des tests ininterprétables : témoin négatif positif. Ensuite, les poussées d'eczéma ou toute autre dermatose ou infection cutanée étendue rendent impossible la réalisation des tests qui se font sur peau saine. Enfin, toute pathologie sévère et instable par exemple l'asthme ainsi que la grossesse sont contre-indiquées. La prise de bêtabloquants est une contre-indication relative car ils bloquent les effets de l'adrénaline utilisée en cas de réactions anaphylactiques. Néanmoins, en pratique, il n'est pas toujours possible, même momentanément, d'arrêter le traitement ; l'avis du cardiologue est souvent sollicité. [8']

Des **précautions particulières** de réalisation sont indispensables [8'] :

- Le "prick-test" est un acte médical pouvant être délégué à un infirmier sous le contrôle direct d'un médecin.
- Il est réalisé à distance de tout événement aigu.
- Une trousse d'urgence doit être préparée afin de réagir rapidement en cas de réaction. Elle contient de l'adrénaline, des corticoïdes, des antihistaminiques, des bronchodilatateurs.

- Ces tests doivent être faits avec des allergènes purifiés et standardisés.

c. Le dosage des IgE spécifiques.

Le but de ce dosage est de mettre en évidence la sensibilisation du sujet à un allergène spécifique.

Principe : La quantification des IgE spécifiques se faisait par la méthode "RAST" ("Radio AllergoSorbent Test") ; aujourd'hui on utilise l'immunofluorescence ou l'immuno-enzymologie.

Technique : Elle est identique à celle utilisée pour les tests multi-allergéniques. La seule différence est qu'ici, un seul allergène, une seule spécificité est analysée. [69]

Interprétation : La réponse est quantitative, exprimée en kUA/l. Le seuil de positivité varie selon les fabricants de réactifs. La technique, les réactifs et les valeurs de référence utilisés doivent être notés sur le compte rendu. [70] L'ImmunoCAP Specific IgE est la technique utilisée couramment en laboratoire. Elle détecte les anticorps IgE sur une plage de valeurs allant de 0,1 à 100 kUA/l (A représente les anticorps spécifiques de l'allergène). En pratique clinique, on a souvent utilisé comme seuil de positivité 0,35 kUA/l. [11'] A ce jour, l'HAS n'a pas encore statué sur une valeur seuil de positivité des IgE spécifiques. [71]

La sensibilité de ce dosage est inférieure à celle des tests cutanés. [8'] Comme pour les "prick-tests", la sensibilisation à un allergène donné ne signifie pas que le sujet est symptomatique. Il faut toujours replacer les résultats dans le contexte clinique. [10]

La recherche des IgE spécifiques est un élément très important pour le diagnostic. Cependant, leur dosage ne peut remplacer les tests cutanés et ne peut être fait en première intention ni même systématiquement. De plus, ces tests sont onéreux et nécessitent un certain délai pour obtenir les résultats. Leur recherche est intéressante en cas de discordance entre l'allergène cliniquement suspecté et les tests cutanés où lorsque l'on souhaite rechercher une sensibilisation à un allergène non disponible en test cutané où lorsque ces tests sont irréalisables (dermatose étendue) où ininterprétables (dermographisme, arrêt des antihistaminiques impossible). [5]

d. Les tests de provocation.

Dans le cas où les tests cutanés et sanguins ne permettent pas d'apporter un diagnostic, malgré une suspicion élevée de composante allergique, l'allergologue peut procéder à un test de provocation. Ces tests sont réalisés en dernier recours, en milieu hospitalier, sous une surveillance rapprochée.

Le but de ces tests est d'établir un diagnostic de certitude quant à l'implication d'un allergène dans la symptomatologie du patient.

Le **principe** est de reproduire les symptômes d'allergie décrits cliniquement en réponse à un allergène.

Technique : Ils consistent en l'administration d'une solution allergénique, contre placebo, en simple ou double aveugle, par voie locale ou générale en fonction de la pathologie et de l'allergène. Différentes voies sont ainsi utilisées : la voie nasale, conjonctivale, injectable, orale ou bronchique avec la nébulisation. [8']
Devant l'absence de standardisation, ces tests nécessitent une bonne expérience de la part des médecins. [5]

Interprétation : La survenue de symptômes après administration permet d'établir un diagnostic de certitude.

Les **indications** sont rares et limitées en ce qui concerne les allergies respiratoires. On les utilise en cas : [5]

- de discordances entre la clinique, les tests cutanés et le dosage des IgE spécifiques ;
- de polysensibilisations, avant une désensibilisation, pour évaluer le rôle étiologique réel des différents allergènes suspectés ;
- de rhinites professionnelles relevant de mécanismes physiopathologiques complexes, immunologiques ou non, connus ou non, et impliquant des substances impossibles à tester par la méthode des tests cutanés et sans dosage d'IgE spécifiques disponibles ;
- de protocoles de recherche.

Il y a des **contre-indications** à la réalisation de ces tests :

La prise d'antihistaminiques peut conduire à de faux négatifs. La prise de bêtabloquants amplifie le bronchospasme et bloque l'effet de l'adrénaline utilisée en cas de réaction sévère. La maladie allergique instable ou sévère, la grossesse, les maladies cardio-vasculaires non équilibrées ou la présence d'un trouble ventilatoire obstructif sont aussi des contre-indications. [8']

e. Le dosage des IgE totales.

Principe : La quantification des IgE totales est basée sur un dosage radio-immunologique appelé "RIST" ("Radio ImmunoSorbent Test") ; aujourd'hui on utilise l'immunofluorescence ou l'immuno-enzymologie.

Technique : Le sérum du patient est mis en contact avec des anticorps anti-IgE humaine de lapin absorbés sur une surface solide. Si le sérum du patient contient des IgE, ceux-ci se fixent. On effectue un lavage pour éliminer l'excédent d'anticorps anti-IgE de lapin puis on ajoute des anticorps anti-IgE humaine de lapin marqué à l'¹²⁵Iode. La radioactivité est proportionnelle aux taux d'IgE dans le sérum du patient. Aujourd'hui, on utilise des marqueurs enzymatiques ou fluorescents. [69]

Interprétation : La valeur normale des IgE totales chez l'adulte est inférieure à 50 UI/ml (1UI = 2,4mg). [8']

Le dosage des IgE totales sériques n'est pas une méthode assez spécifique (beaucoup de faux positifs notamment en cas de tabagisme actif, certaines

parasitoses, certaines infections virales [87] et sensible (beaucoup de faux négatifs) pour le diagnostic de l'allergie. En effet, un taux normal ou bas d'IgE totales n'exclut pas une allergie [4] et une valeur élevée confirme seulement une diathèse atopique [62]. En conclusion, le dosage des IgE totales n'est pas indiqué dans le bilan allergologique.

Le diagnostic allergologique s'établit donc par étapes comportant un interrogatoire minutieux, un examen clinique, des tests cutanés, et éventuellement des tests biologiques et des tests de provocation.

C. La démarche thérapeutique.

Le traitement des maladies allergiques repose sur l'**éviction des allergènes**, le **traitement pharmacologique** en fonction des organes atteints, les **mesures éducatives** et le **traitement étiologique** ou **immunothérapie spécifique**. Ils peuvent être associés à des degrés divers.

Nous étudierons tout d'abord les différentes classes de médicaments utilisées dans la rhinite et la conjonctivite allergique puis, nous préciserons la démarche thérapeutique de l'asthme avec ses traitements plus spécifiques. Enfin, nous terminerons avec les conseils du pharmacien pour une bonne prise en charge de ces pathologies allergiques.

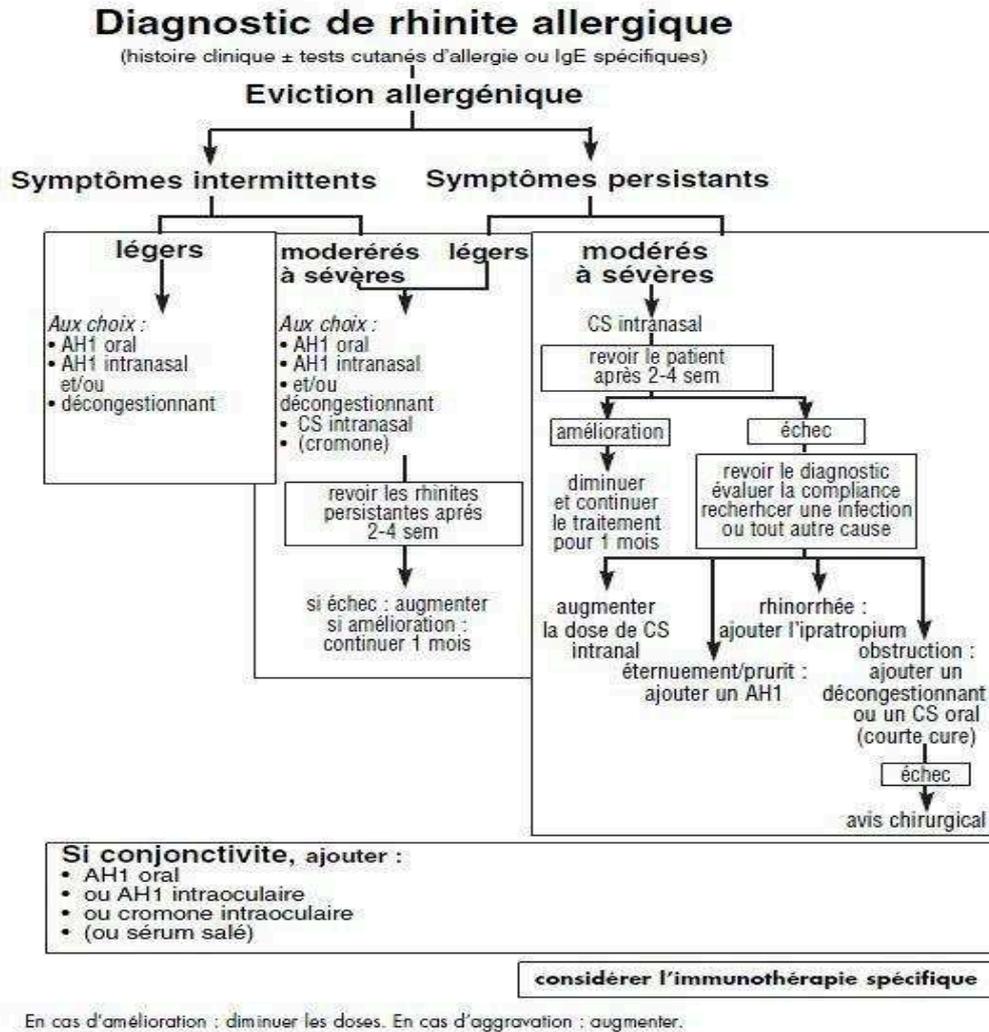
1. Les traitements de la rhinite allergique.

Selon que la rhinite soit intermittente ou persistante, légère ou modérée à sévère, on détermine la stratégie thérapeutique. (Figure 23) Les médicaments utilisés pour traiter la rhinite sont administrés, en général, par voie intranasale ou orale. [3]

Les **antihistaminiques H1 (anti-H1) per os** non anticholinergiques (dits de deuxième génération, non sédatifs) sont le traitement de première intention de la rhinite allergique. Les **anti-H1 par voie locale** peuvent aussi être efficaces. Les **corticoïdes par voie nasale** sont associés aux anti-H1, en présence de symptômes plus sévères, situation dans laquelle leur efficacité est prouvée. Ils peuvent être prescrits isolément chez l'adulte en cas de rhinite allergique persistante. Les **corticoïdes oraux**, déconseillés, peuvent être utilisés exceptionnellement et sur de très courtes périodes. La prescription de **corticoïdes systémiques par voie intramusculaire** doit être proscrite. Les **cromones**, d'efficacité moindre mais présentant moins de risques d'intolérance que les corticoïdes à long terme, peuvent être utilisés localement. [72] Les **décongestionnants** sont actifs uniquement sur l'obstruction nasale. Les **anticholinergiques** sont utilisés en cas d'échec dans la

rhinite persistante modérée à sévère. Nous verrons successivement en détail ces différentes classes thérapeutiques. (Figure 23)

Figure 23 [3]: Prise en charge de la rhinite allergique.



Les traitements médicamenteux n'ont pas d'effet rémanent après leur arrêt. C'est pourquoi, lorsque la maladie est persistante, le traitement doit être maintenu. [3]

Tout traitement doit être réévalué après une à deux semaines pour vérifier son efficacité, son innocuité et rechercher la dose minimale efficace. Il ne doit pas être prescrit d'emblée pour toute la durée de la saison pollinique. Il est important d'agir rapidement et durablement sur les symptômes les plus gênants pour le patient afin d'améliorer au plus vite sa qualité de vie et augmenter l'observance thérapeutique pour cette pathologie chronique. Dans la même logique, il faut tenir compte de l'efficacité, de la tolérance des traitements et des attentes ou des craintes du patient notamment vis-à-vis de la corticothérapie. Cette éducation thérapeutique prend du temps et doit être répétée régulièrement lors des consultations de suivi. [4]

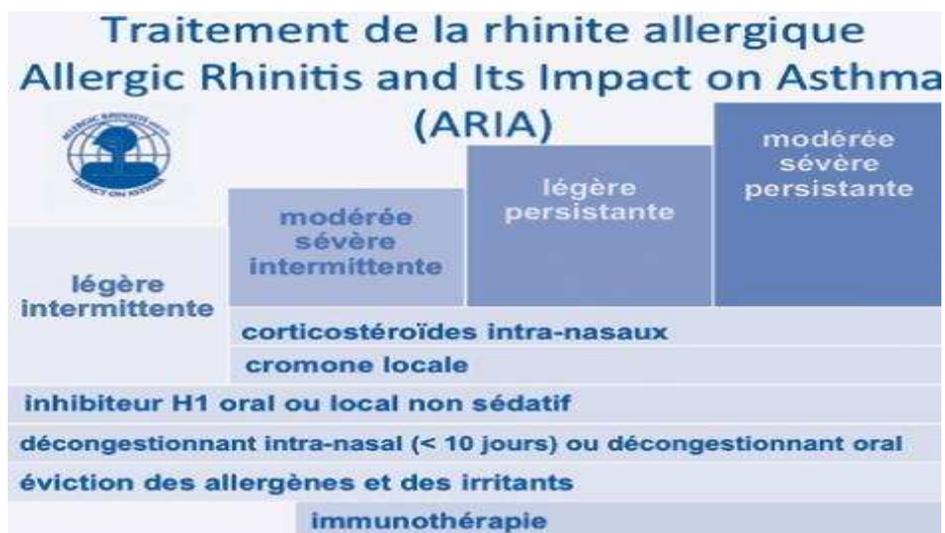


Figure 24 [4]: *Recommandations pour le traitement de la rhinite allergique en fonction du stade de sévérité et de son caractère intermittent ou persistant.*

Les **antihistaminiques** sont donnés quelque soit le stade de la rhinite en première intention. Les **corticoïdes nasaux** sont indiqués en première intention pour traiter une rhinite allergique sévère et en deuxième intention en cas d'échec des antihistaminiques oraux. L'association d'emblée de ces deux classes thérapeutiques ne respecte pas les recommandations, d'autant que l'effet additif entre corticoïde nasal et antihistaminique oral n'est pas démontré. Les **cromones** sont utilisés à partir du stade modéré à sévère, dans la rhinite intermittente ou persistante. Les **décongestionnants** peuvent être prescrits quelque soit le stade en cas d'obstruction nasale. L'**éviction** des allergènes et des irritants est valable quelque soit le type de rhinite et sa gravité. L'**immunothérapie** est évoquée uniquement au stade modéré à sévère que la rhinite soit intermittente ou persistante. Nous verrons par la suite plus précisément les critères qui indiquent la mise en œuvre de la désensibilisation. [4] (Figure 24)

	Éternuements	Rhinorrhée	Obstruction nasale	Prurit	Symptômes oculaires
Antihistaminiques					
Oraux	++	++	+	+++	++
Intra-nasaux	++	++	+	++	0
Intra-oculaires	0	0	0	0	+++
Corticostéroïdes					
Intra-nasaux	+++	+++	+++	++	++
Décongestionnants					
Oraux	0	0	+	0	0
Intra-nasaux	0	0	+++	0	0
Antileucotriènes	0	+	++	0	++
Anticholinergiques	0	++	0	0	0

Figure 25 [3]: *Efficacité des différentes classes de médicaments pour les divers symptômes de la rhinite allergique.*

Parmi les différentes classes thérapeutiques disponibles, les corticoïdes et les antihistaminiques occupent une large place. (Figure 25) Les corticoïdes nasaux sont plus efficaces que les antihistaminiques oraux sur la majorité des symptômes de la rhinite allergique notamment sur l'obstruction nasale. [4] Cependant, le choix d'un traitement dépend de nombreux autres critères (tolérance, adhésion du patient...). Bien que la supériorité des corticostéroïdes par voie nasale soit mise en évidence, certaines études indiquent que l'association antihistaminique de dernière génération et anti-leucotriène offre une efficacité similaire dans le traitement de la rhinite. [73] De plus, il a aussi été démontré que, chez les patients souffrant de rhinite et d'asthme, cette association présente une efficacité comparable à l'utilisation des corticostéroïdes par voie nasale et en inhalation bronchique. [74]

a. Les antihistaminiques par voie orale et intranasale.

i. Exemple de molécules et leurs posologies.

DCI	Nom commercial	Age minimum	Nombre de prise/j	Dose journalière	Libellé d'indication
Voie orale					
Antihistaminiques de deuxième génération (non/peu sédatifs, non anticholinergiques)					
Bilastine	Bilaska Inorial	12 ans	1	20 mg	RAS RAP
Cétirizine	Alaigix cp	12 ans		10 mg	RAS RANS
	Humex allergie	12 ans		10 mg	RAS RANS
	cp	12 ans	1	10 mg	RAS RANS
	Réactine cp	2 ans	1-2	5-10 mg	RAS RAP
	Virlix sol	6 ans	(sol)	10 mg	RAS RAP
	Virlix cp	2 ans		5-10 mg	RAS RAP
	Zyrtec sol	12 ans		10 mg	RAS RANS
	Zyrtecset cp				
Desloratadine	Aérius sirop	1 an	1	1,25-5 mg	RAI-RAP
	Aérius cp	12 ans		5 mg	
Ebastine	Kestin cp	12 ans	1	10-20 mg	RAS RAP
	KestinLyo cp				
Fexofénadine	Telfast cp	12 ans	1	120-180 mg	RAS
Lévocétirizine	Xyzall	6 ans	1	5 mg	RA RAP
Loratadine	Clarityne sirop	2 ans	1	5-10 mg	RA
	Clarityne cp eff	2 ans		10 mg	
	Clarityne cp	12 ans		10 mg	
Mizolastine	Mizollen	12 ans	1		RAS RAP
Rupatadine	Wystamm	12 ans	1	10 mg	RA
Bilastine	Bilaska Inorial	12 ans	1	20 mg	RAS RAP
Voie orale					
Antihistaminiques de deuxième génération (non/peu sédatifs, activités anticholinergiques)					
Méquitazine	Primalan sirop	-	1 à 2		RAS RAP
	Primalan cp	6 ans			
	Quitadrill cp	6 ans			
Voie orale					
Antihistaminiques de première génération (sédatifs, activités anticholinergiques)					

Alimémazine	Théralène sirop	1 an	Max 4	0,125-0,25	RAS RAP
	Théralène sol	1 an		mg/kg/prise	
	Théralène cp	6 ans		20-40 mg	
	Teyssestre sirop	1 an			
Bromphéniramine	Dimégan sirop	-	3-4	3-24 mg	RAS RAP
	Dimégan gel	12 ans	2	24 mg	
Cyproheptadine	Périactine	6 ans	2-3	8-12 mg	RAS RAP
Dexchlorphéniramine	Polaramine	-	2-4	0,5-8 mg	RAS RAP
	sirop	6 ans	2-4	2-8 mg	
	Polaramine cp	15 ans	2	12 mg	
	polarRepetabs cp				
Isothipendyl	Apaisyl 4 mg	6 ans	1-3	4-12 mg	RAS RAP
	cp	15 ans	2-3	12-36 mg	
	Apaisyl 12 mg cp				
Prométhazine	Phénergan sirop	1 an	2-5	10-100 mg	RAS RAP
	Phénergan cp	15 ans	4-6	75-150 mg	
Voie nasale					
Azélastine	Allergodil	6 ans	2	0,56 mg	RAS RAP
	Prorhinite	12 ans	2	0,56 mg	RAS RANS

Figure 26 [5]: Antihistaminiques (source Vidal 2008, actualisé avec Vidal 2014).

Les produits sont cités selon la voie d'administration et par ordre alphabétique selon la DCI.

Les antihistaminiques constituent un groupe chimique hétérogène qui se traduit par des différences pharmacocinétiques et d'activités pharmacologiques. Il est néanmoins impossible de hiérarchiser ces médicaments en terme d'efficacité clinique sur les symptômes de rhinite mais peu d'études existent à ce sujet. [5]

ii. Indications.

Les antihistaminiques sont indiqués en règle générale, dans le traitement symptomatique de la **rhinoconjonctivite allergique** et de l'**urticaire**.

Certains antihistaminiques ont l'AMM⁹ aussi dans les **insomnies occasionnelles et transitoires** (prométhazine PHENERGAN®) ou en **prémédication avant une anesthésie générale** (alimémazine THERALENE®, hydroxyzine ATARAX®).

iii. Mécanisme d'action.

Les antihistaminiques à visée antiallergique sont des **antagonistes compétitifs des récepteurs H1** de l'histamine, médiateur libéré au cours des réactions allergiques. Ils n'ont pas d'activité antagoniste sur les autres récepteurs de l'histamine : H3 et H4, qui pourraient être impliqués dans la symptomatologie des rhinites allergiques.

Les antihistaminiques oraux sont actifs sur le prurit nasal (+++), sur les éternuements (++) , la rhinorrhée (++) , les symptômes oculaires (++) mais sont moins

⁹ Autorisation de Mise sur le Marché.

actifs sur l'obstruction nasale (+). Il en va de même pour les antihistaminiques intranasaux mais ils ne sont pas efficaces sur les symptômes oculaires. [3] Une amélioration de la qualité de vie est observée sous traitement antihistaminique. [5]

iv. Effets indésirables.

Les anti-H1 de première génération, qui passent la barrière hémato-encéphalique, sont **sédatifs** et provoquent une **baisse de la vigilance**, ils stimulent la sensation de faim (d'où une **prise de poids**), induisent des **sensations vertigineuses** et des **troubles de la coordination motrice**. De plus, ils peuvent avoir des propriétés antagonistes sur d'autres récepteurs (muscariniques, adrénergiques, sérotoninergiques). Leurs propriétés anticholinergiques induisent d'autres effets indésirables : **sécheresse buccale et des muqueuses, tachycardie, rétention urinaire, constipation et troubles de l'accommodation avec des mydriases**. Les dérivés des phénothiazines (alimémazine, méquitazine, prométhazine) présentent par ailleurs un risque d'**agranulocytose**, de **confusion mentale** et d'**hallucinations** propre à cette classe thérapeutique. La demi-vie courte des anti-H1 de première génération impose une **prise pluri-quotidienne**.

La mise sur le marché d'anti-H1 qui ne passent pas ou peu la barrière hémato-encéphalique a permis de réduire de façon majeure les effets indésirables : ce sont les anti-H1 de deuxième génération. Bien que ces anti-H1 soient considérés comme **non sédatifs**, des études suggèrent des différences non négligeables d'effets sédatifs. [75] [76] [77] Ils sont **dépourvus d'effets anticholinergiques**. Leur demi-vie longue permet **une seule prise quotidienne**.

A la fin des années 90, deux antihistaminiques ont été retirés du marché (terfénaire TELDANE® et astémizole HISMANAL®) pour des troubles du rythme cardiaque à type de torsade de pointe parfois fatals. Depuis, les **effets arythmogènes** des antihistaminiques, liés à un allongement de l'intervalle QT, font l'objet d'une attention particulière. Des précautions sont prises notamment avec la mizolastine et ébastine.

Avec l'avènement des anti-H1 de deuxième génération, la prescription d'anti-H1 de première génération est désuète dans la rhinite allergique et n'est plus recommandée en raison de leurs effets sédatifs et anticholinergiques. [4] [5] [1] Les antihistaminiques de deuxième génération doivent être préférés du fait de leur rapport efficacité/sécurité et de leur pharmacocinétique. [3]

L'azélastine est un antihistaminique non anticholinergique utilisé par voie intranasale. Un **goût amer** peut être perçu lors de son utilisation ainsi que des effets locaux mineurs tels que des épistaxis et des irritations nasales.

v. Contre-indications.

Les antihistaminiques de première génération sont contre-indiqués absolument en cas de risque de **glaucome par fermeture de l'angle**, de risque de

rétenion urinaire lié à des troubles uréthro-prostatiques. Pour les anti-H1 phénothiazidiques, ils sont contre-indiqués en cas d'antécédents d'agranulocytose.

Pour les antihistaminiques de deuxième génération, il n'y a pas de contre-indication particulière sauf pour la mizolastine et l'ébastine. Outre les contre-indications liées aux interactions médicamenteuses, les situations de déséquilibre électrolytique notamment d'**hypokaliémie**, de **bradycardie** cliniquement significative et d'**allongement connu ou suspecté de l'intervalle QT** contre-indiquent leur utilisation.

vi. Interactions médicamenteuses.

Les antihistaminiques de première génération présentent des risques d'interactions médicamenteuses avec **d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central ou avec des propriétés atropiniques.** Les anti-H1 de deuxième génération présentent moins d'interactions médicamenteuses du fait qu'ils ne passent pas la barrière hémato-encéphalique. Cependant, l'interaction avec les médicaments atropiniques persiste pour la méquitazine.

L'ébastine et la mizolastine sont contre-indiqués avec les **autres médicaments à risque de torsade de pointe.** De plus, la prescription de macrolides (érythromycine) ou d'antifongiques azolés (kétoconazole) est contre-indiquée lors d'un traitement par mizolastine et doit être envisagée avec prudence avec l'ébastine. Ceci est dû à l'inhibition, par ces molécules, du cytochrome P450 3A4 qui métabolise la mizolastine et l'ébastine. Ainsi, la concentration de ces anti-H1 est plus importante à cause d'un défaut de dégradation, ce qui augmente le risque de survenue d'effets indésirables à type de torsade de pointe. Le risque de torsades de pointe est aussi augmenté en cas **d'association à des médicaments hypokaliémiants.**

Source : [Vidal 2014] [5] [72]

En conclusion, les antihistaminiques sont une classe médicamenteuse importante dans le traitement de la rhinite allergique. Ils sont utilisés par voie orale principalement mais aussi par voie intranasale. Les anti-H1 de première génération ont été remplacés par les anti-H1 de seconde génération beaucoup mieux tolérés.

b. Les corticostéroïdes par voie intranasale.

Dans la rhinite allergique, les corticostéroïdes sont utilisés principalement par voie nasale. La voie orale est réservée aux cas les plus sévères et en situation d'échec en initiation de traitement sur une courte durée (< 10 jours). Les traitements prolongés sont déconseillés car ils exposent au risque de freination durable de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien et des effets indésirables systémiques. [5] Nous évoquerons ici uniquement l'utilisation locale.

i. Exemple de molécules et leurs posologies.

DCI	Nom commercial	Age minimum	Nombre prise/j	Dose journalière	Libellé indication
Béclométhasone dipropionate	Béconase	3 ans	2-4	200-800 µg	RAS RAP
	Béclo Rhino	3 ans	2-4	200-800 µg	RAS RAP
	Humex Rhume	15 ans	4	400 µg	RAS
	des Foins Rhinomaxil	3 ans	2-4	200-400 µg	RAS RAP
Budésonide	Rhinocort	6 ans	1-2	256 µg	RAS RAP
Fluticasone furoate	Avamys	6 ans	1	55-110 µg	RA
Fluticasone propionate	Flixonase	4 ans	1	100-200 µg	RAS RAP
	Fixorinox	12 ans	2	200-400 µg	RAS
Mométasone furoate	Nasonex	3 ans	1	100-200 µg	RAS RAP
Tixocortol pivalate	Pivalone	-	2-4	200-800 µg	RA RAS
Triamcinolone acétonide	Nasacort	6 ans	1-2	110-220 µg	RAS RAP

Figure 27 [5]: Corticoïdes administrés par pulvérisation nasale (source Vidal 2008, actualisé avec Vidal 2014).

Les produits sont cités par ordre alphabétique selon la DCI.

Il n'y a pas de différence d'efficacité clinique entre les différents corticoïdes utilisés par voie nasale. La dose minimale efficace sera systématiquement recherchée. [4] L'administration par pulvérisation intranasale permet d'obtenir des concentrations locales élevées avec un risque minime d'effets indésirables systémiques. [5]

ii. Indications.

Les corticoïdes par voie intranasale sont indiqués dans le traitement des symptômes des **rhinites allergiques saisonnières ou perannuelles**. Certains ont l'AMM dans les **rhinites inflammatoires**, en particulier à éosinophiles (BECONASE®).

iii. Mécanisme d'action.

L'efficacité **anti-inflammatoire** des glucocorticoïdes résulte de leur action sur la majeure partie des cellules impliquées dans la réaction inflammatoire, notamment allergique, et de l'inhibition de la synthèse de nombreux médiateurs de l'inflammation. Ils réduisent l'hyperréactivité nasale et diminuent de façon importante l'inflammation nasale. [3]

Les corticostéroïdes intranasaux sont efficaces sur les éternuements (+++), la rhinorrhée (+++), l'obstruction nasale (+++), le prurit nasal (++) et les symptômes oculaires (++) [3] (Figure 25) Leur efficacité est globalement supérieure à celle des antihistaminiques pour les symptômes nasaux. De plus, ils sont efficaces sur les manifestations oculaires et les troubles de l'olfaction. L'effet se manifeste dès le

premier jour de traitement (6 à 12 heures après la prise), est maximal après plusieurs jours et se maintient au cours du temps. [3] [25] Leur efficacité est indéniable sur l'ensemble de la symptomatologie nasale de la rhinite et une amélioration de la qualité de vie des patients est observée. [78]

iv. Effets indésirables.

Pendant les premiers jours de traitement, sur une muqueuse inflammatoire, l'application d'un corticoïde peut provoquer des **picotements**, des sensations de **brûlures nasales** et/ou des **éternuements**. Ces manifestations d'irritation locale disparaissent le plus souvent en quelques jours. Une **sensation de sécheresse** nasale, parfois associée à des **épistaxis mineures**, sont signalées. Ces effets indésirables mineurs ne s'aggravent pas lors d'un traitement prolongé. De rares cas d'**ulcération** ou de **perforation nasale** ont été rapportés. En cas d'usage prolongé, les corticoïdes administrés par voie intranasale exposent à un risque, rare, de **glaucome** et de **cataracte**. Le risque d'atrophie cutanée, classiquement décrit avec les dermocorticoïdes, n'est pas à craindre avec les corticoïdes par voie nasale. [5]

Des effets indésirables liés à la diffusion systémique sont à prendre en compte en fonction des doses utilisées et de la durée de traitement. Chez les enfants, le risque d'effets systémiques est plus élevé que chez l'adulte. En cas d'asthme associé, il faudra tenir compte de la prescription éventuelle de corticoïdes inhalés.

Les corticoïdes sont sur la liste des substances dopantes ainsi, des précautions sont à prendre chez les sportifs.

v. Contre-indications.

Les corticoïdes par voie intranasale sont contre-indiqués en cas **infections locales oro-bucco-nasale et ophtalmique** notamment virale herpétique. On ne les utilise pas non plus en cas d'**épistaxis**.

vi. Interactions médicamenteuses.

Aucune interaction médicamenteuse notable n'a été signalée avec les corticoïdes à usage local.

Source : [Vidal 2014] [5] [72]

Les corticostéroïdes sont très efficaces sur les symptômes de la rhinite. Ils sont utilisés surtout par voie intranasale. L'inconvénient est qu'une tachyphylaxie peut se mettre en place et amener à d'autres stratégies thérapeutiques.

c. Les décongestionnants par voie orale et intranasale.

i. Exemple de molécules et leurs posologies.

DCI	Nom commercial	Age minimum	Nombre prise/j	Libellé indication
Voie orale				
Pseudoéphédrine + cétirizine	Actifed duo LP rhinite (120 mg PE + 5 mg CTZ/cp)	15 ans	2	RAS RANS
Voie nasale				
Ephédrine + acide benzoïque	Rhinamide			
Naphazoline + prednisolone	Dérinox			
Oxymétazoline	Aturgyl Pernazene			
Oxymétazoline + prednisolone	Déturgylone			
Tuaminoheptane + N-acétylcystéine	Rhinofluimucil	15 ans		

Figure 28 [5]: Les vasoconstricteurs par voie orale et nasale (source Vidal 2008, actualisé avec Vidal 2014).

Les produits sont cités selon la voie d'administration et par ordre alphabétique selon la DCI du vasoconstricteur.

Les vasoconstricteurs à usage local peuvent être prescrits seuls ou en association à un corticoïde (prednisolone), un antiseptique (acide benzoïque) ou encore un mucolytique (N-acétylcystéine). L'association anti-H1 et vasoconstricteurs par voie orale semblerait plus efficace que chacun des produits pris séparément mais les effets secondaires s'additionnent. [3]

ii. Indications.

Cette classe thérapeutique n'a pas d'AMM pour les rhinites allergiques. Elle est proposée pour une période de trois à cinq jours maximum dans la recommandation ARIA en début de traitement des rhinites allergiques lorsque **l'obstruction nasale persiste malgré le traitement symptomatique** (corticoïde local et anti-H1).

L'ACTIFED LP rhinite allergique® est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans, dans les manifestations allergiques avec congestion nasale et dans le traitement des symptômes des rhinites allergiques saisonnières ou non, associées ou non à une conjonctivite allergique.

Les formes locales sont indiquées en règle générale, dans le traitement de courte durée des états congestifs aigus au cours des rhinites et des sinusites.

iii. Mécanisme d'action.

Les vasoconstricteurs sont des **sympathomimétiques** agissant sur les **récepteurs alpha-adrénergiques** plus que sur les récepteurs béta.

Les décongestionnants intranasaux sont très efficaces uniquement sur l'obstruction nasale (++++). Par voie orale, ils sont efficaces mais beaucoup moins (+). Il n'y a aucun effet sur les éternuements, la rhinorrhée, le prurit nasal et les symptômes oculaires. [3] (Figure 25) L'action est rapide (quelques minutes) et peut se prolonger sur plusieurs heures.

Les décongestionnants peuvent être utilisés en association avec un anti-H1 afin d'améliorer l'efficacité sur l'obstruction nasale mais ils augmentent le risque d'interactions médicamenteuses et ajoutent des effets indésirables.

iv. Effets indésirables.

Les principaux effets indésirables des décongestionnants sont liés à leur action sympathomimétique. Une **agitation**, des **insomnies**, des **tremblements**, une **tachyarythmie**, des **palpitations**, une **augmentation de la tension artérielle** et une **anorexie** peuvent survenir. Des **céphalées**, une **sécheresse des muqueuses nasales**, une **rétention urinaire** et une **aggravation d'un glaucome ou d'une thyrotoxicose** peuvent aussi se manifester.

Une **diminution progressive de leur efficacité** sur l'obstruction nasale par développement d'une tolérance limite leur usage pendant plus de cinq jours.

Ces médicaments sont déconseillés au long court du fait du risque de rhinite iatrogène par effet rebond à l'arrêt du traitement.

Il faut prévenir les sportifs que les vasoconstricteurs peuvent positiver les contrôles antidopages.

Ces médicaments ne sont **pas pris en charge par la sécurité sociale**.

v. Contre-indications.

L'usage des vasoconstricteurs est contre-indiqué chez les **moins de 15 ans**. Leurs effets indésirables, notamment cardio-vasculaires, justifient leurs contre-indications en cas de **pathologies ou d'antécédents d'accidents cardiovasculaires sévères** (hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée, insuffisance coronarienne sévère, antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de facteurs de risque) mais aussi de **convulsions**, de **glaucome par fermeture de l'angle** ou de risque de **rétention urinaire liée à des troubles urétroprostatiques**.

vi. Interactions médicamenteuses.

L'**association de plusieurs vasoconstricteurs** est une contre-indication absolue quelque soit la voie d'administration (orale ou nasale).

Les vasoconstricteurs sont déconseillés avec les **inhibiteurs des monoamines oxydases (IMAO) non sélectifs** (iproniazide). En effet, ces molécules inhibent le métabolisme de l'adrénaline, noradrénaline et sérotonine augmentant ainsi leurs effets d'où le risque de crises hypertensives. Il en va de même pour les **alcaloïdes de l'ergot de seigle** (bromocriptine) par addition des effets vasoconstricteurs.

Source : [Vidal 2014] [3] [5] [72]

En conclusion, les vasoconstricteurs n'ont pas d'indication spécifique dans la rhinite allergique. Ils sont utilisés uniquement en cas d'échec des anti-H1 oraux et corticoïdes locaux sur l'obstruction nasale. Ils peuvent être prescrits par voie orale ou nasale mais jamais les deux en même temps. Les formes locales sont à préférer car elles agissent plus rapidement et les effets secondaires sont moins intenses.

d. Les anticholinergiques par voie intranasale.

i. Exemple de molécules et leurs posologies.

L'**ipratropium**, l'**ATROVENT® 0.03 %** est le seul anticholinergique utilisé dans la rhinite allergique. Il est réservé à l'adulte, à raison de deux pulvérisations dans chaque narine, deux à trois fois par jour.

ii. Indications.

L'ipratropium est indiqué dans le **traitement d'appoint de la rhinorrhée séromuqueuse des rhinites allergiques non infectées**. Il est aussi donné dans le traitement symptomatique de la rhinorrhée séromuqueuse des rhinites vasomotrices non infectées non allergiques.

iii. Mécanisme d'action.

L'ipratropium est un **bronchodilatateur anticholinergique par voie nasale**. C'est un ammonium quaternaire dérivé de l'atropine qui agit par **antagonisme vis-à-vis des récepteurs muscariniques**. Il réduit directement la sécrétion des glandes nasales muqueuses et séromuqueuses, en particulier en cas d'hypersécrétion.

Les anticholinergiques sont efficaces uniquement sur la rhinorrhée (++) . Ils n'ont aucun effet sur les éternuements, l'obstruction nasale, le prurit nasal et les symptômes oculaires. [3] (Figure 25)

iv. Effets indésirables.

Les effets indésirables locaux sont mineurs avec des **irritations rhinopharyngées** et des **sécheresses nasales et buccales**. Parfois, des **épistaxis** peuvent survenir. Une projection accidentelle dans l'œil peut provoquer une **mydriase** par effet parasympholytique d'où un risque de **crise de glaucome aiguë par fermeture de l'angle**.

Le risque d'**effets indésirables systémiques de type atropiniques** ne peut être exclu malgré l'usage strictement local et la faible absorption par voie nasale. Cela se manifeste par une tachycardie, des palpitations, des troubles de l'accommodation visuelle, une rétention urinaire, des vertiges et troubles de la motilité intestinale avec des constipations.

v. Contre-indications.

L'ipratropium par voie nasale est contre-indiqué en cas de **rhinites infectieuses** ou **hypersensibilité** connue au bromure d'ipratropium, à l'atropine ou ses dérivés.

vi. Interactions médicamenteuses.

Il faut prendre en compte que les **substances atropiniques** peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche... Les divers médicaments atropiniques sont : les antidépresseurs imipraminiques, les antihistaminiques atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, les neuroleptiques phénothiazidiniques ainsi que la clozapine.

Source : [Vidal 2014] [3] [5] [72]

En conclusion, les anticholinergiques sont utilisés dans la rhinite allergique uniquement en cas d'échec des traitements de première intention et en cas de rhinorrhée importante.

e. Les cromones par voie intranasale.

i. Exemple de molécules et leurs posologies.

DCI	Nom commercial	Age minimum	Nombre prise/j	Libellé indication
Voie nasale				
Cromoglicat de sodium	Alairgix rhinite allergique	-	4-6	RAS RAP
	2%	-	4-6	RAS RAP
	Cromorhinol 2%	-	2-4	RAS RAP
	Lomusol 4%	-		

Figure 29: Les cromones. (source : Vidal 2014)

Les produits sont cités par ordre alphabétique.

ii. Indications.

Les cromones sont indiqués dans le traitement de la **rhinite allergique saisonnière et apériodique**. Il n'y a pas de limite d'âge inférieur pour son utilisation.

iii. Mécanisme d'action.

Le cromoglycate de sodium est un **inhibiteur de la dégranulation des mastocytes** qui, en libérant des médiateurs de l'inflammation, sont responsables d'une partie des symptômes des rhinites allergiques. Il prévient la libération des médiateurs chimiques de l'anaphylaxie par stabilisation de la membrane des mastocytes en inhibant la pénétration intracellulaire de calcium.

Les cromones par voie intranasale agissent sur les éternuements (+), la rhinorrhée (+), l'obstruction nasale (+), le prurit nasal (+) mais n'ont pas d'effet sur les symptômes oculaires. [3] (Figure 25)

Le bénéfice du traitement apparaît après un délai de quelques jours. Son efficacité apparaît inférieure à celle des antihistaminiques et des corticoïdes locaux.

iv. Effets indésirables, contre-indications et interactions médicamenteuses.

Une brève **irritation nasale** peut survenir en début de traitement. Les symptômes sont habituellement transitoires. Une **épistaxis** peut survenir mais c'est rare.

Aucune contre-indication n'est mentionnée dans le RCP¹⁰ à l'exception d'antécédent d'allergie au cromogliclate ou à l'un des constituants des différents produits.

Aucune interaction médicamenteuse n'a été mise en évidence.

Source : [Vidal 2014] [3] [5] [72]

En conclusion, les cromones sont surtout utilisés en préventif car ils ont une efficacité faible sur les symptômes de la rhinite. Ils ont l'avantage d'être très bien tolérés.

f. Les anti-leucotriènes.

La seule molécule commercialisée en France est le **montélukast SINGULAIR®**. Une seule prise par jour est nécessaire et il est préférable de le prendre le soir.

SINGULAIR® peut apporter un **soulagement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière chez les patients atteints d'asthme**.

Le montélukast est un **antagoniste des récepteurs aux leucotriènes CysLT1**. Les leucotriènes sont des médiateurs inflammatoires dérivés du métabolisme de l'acide arachidonique, produits en particulier par les mastocytes dans la phase tardive de la réponse allergique. Les leucotriènes participent ensuite au recrutement des éosinophiles au niveau de la muqueuse nasale dans la rhinite allergique.

Les anti-leucotriènes sont efficaces sur l'obstruction nasale (++) , sur les symptômes oculaires (++) , sur la rhinorrhée (+) mais n'ont pas d'effet sur les éternuements et le prurit nasal. [93] (Figure 25)

L'efficacité des corticoïdes locaux est meilleure que celle des anti-leucotriènes. Il ne semble pas y avoir d'effet additif cliniquement pertinent entre anti-leucotriène et antihistaminique. Il n'y a pas non plus de preuve d'un effet additif entre anti-leucotriène et corticoïde local dans le traitement de la rhinite allergique à l'instar de celui constaté dans la prise en charge des asthmes. [5]

¹⁰ Résumé des Caractéristiques du Produit.

Source : [Vidal 2014] [3] [5] [72]

En conclusion, SINGULAIR® n'est pas un traitement spécifique de la rhinite allergique mais de l'asthme. Lorsque l'asthme est associé à une rhinite allergique, ce médicament améliore la symptomatologie de cette dernière. Néanmoins, il n'est pas utilisé en première ligne mais en cas d'intolérance ou d'inefficacité des antihistaminiques et des corticostéroïdes intranasaux. Nous verrons plus en détail les caractéristiques de cette molécule dans le traitement de l'asthme allergique.

2. Les traitements de la conjonctivite allergique.

En pratique, en cas de conjonctivites allergiques aiguës, en première intention on préconise l'usage de solution de **lavage oculaire**. L'utilisation d'**antihistaminiques locaux** permet de calmer rapidement le prurit et la rougeur. Les **corticoïdes** ont pour seul intérêt de diminuer le chémosis. Une prise en charge préventive des récurrences est souvent nécessaire avec les **cromones** ou l'**acide spaglumique**. [51]

En cas de conjonctivites allergiques perannuelles et saisonnières, dans un premier temps, l'**identification et l'éviction du ou des allergènes** responsable(s) est de mise, si cela est possible. L'adjonction de **larmes artificielles** ou de **solution de lavage oculaire** est fortement conseillée. Les **antihistaminiques généraux ou locaux** et les **antidégranulants mastocytaires** seront à privilégier dans la prise en charge des épisodes aigus et dans le traitement de fond de la pathologie. Le caractère rarement isolé de la conjonctivite allergique va conduire le plus souvent à l'utilisation des anti-H1 par voie générale. Cela ne dispense pas de leur utilisation locale, majorant ainsi leur effet. Les anti-H1 et les antidégranulants ont une action complémentaire. En effet, les premiers inhibent l'action de l'histamine, les deuxièmes évitent sa libération. C'est pourquoi, ils sont souvent associés. En cas de formes plus sévères, l'instillation de **corticoïdes** sera possible. Ils devront être utilisés en cure courte et à dose importante afin de prévenir la dépendance. Les **AINS** peuvent être proposés dans les formes aiguës invalidantes, ce qui permet parfois d'éviter le recours aux corticoïdes. [51]

a. Les antihistaminiques par voie orale et oculaire.

Les antihistaminiques par voie orale vus précédemment peuvent être utilisés dans la conjonctivite allergique. L'association d'une forme locale et générale est possible. Nous verrons ici plus précisément les anti-H1 sous forme de collyre.

DCI	Nom commercial	Age minimum	Nombre de prise/j
Azélastine	Allergodil 0,05 %	4 ans	2-4
Epinastine	Purivist 0,5 mg/ml	12 ans	2
Lévocabastine	Allergiflash 0,05 %	-	2-4
	Levofree 0,05 %	-	2-4
	Levophta 0,05 %	-	2-4
Olopatadine	Opatanol 1 mg/ml	3 ans	2

Figure 30: Les antihistaminiques en collyre. (source : Vidal 2014)

Les produits sont cités par ordre alphabétique selon la DCI.

Les collyres anti-H1 sont indiqués dans le **traitement symptomatique des conjonctivites allergiques**. Leur utilisation est conseillée en cas de contact intermittent avec les allergènes.

Les antihistaminiques intraoculaires ne sont pas actifs sur les éternuements, la rhinorrhée, l'obstruction nasale, le prurit nasal mais uniquement sur les symptômes oculaires (+++). [3] (Figure 25) L'efficacité des anti-H1 locaux est comparable à celle des anti-H1 oraux après quinze jours de traitement puis légèrement plus faible. [51]

Avec ces collyres, des **sensations de brûlures** légères et transitoires à l'instillation peuvent survenir ainsi qu'une **sensation de goût amer** dans la bouche. L'opatanol **colore les lentilles**. La présence de **chlorure de benzalkonium** peut provoquer de l'eczéma de contact et des irritations.

Il n'y a **pas de contre-indication** à l'exception de l'hypersensibilité à la molécule active ou à l'un des constituants des collyres.

Aucune **interaction médicamenteuse** n'est mentionnée sauf pour l'azélastine qui est déconseillée avec la prise d'alcool et d'autres médicaments déprimeurs du système nerveux central qui pourraient majorer l'effet sédatif et l'altération de la vigilance bien que le passage systémique soit faible.

Source : [Vidal 2014] [72]

b. Les cromones par voie oculaire.

DCI	Nom commercial	Age minimum	Nombre de prise/j
Acide cromoglicique	Allergocomod	-	2-6
	Cromabak 30 mg/ml	-	2-6
	Cromedil 2 %	-	2-6
	Cromofree 2 %	-	2-6
	Cromoptic 2 %	-	2-6
	Humex 2 % conjonctivite allergique	-	2-6
	Multicrom 2 %	-	2-6
	Ophtacalm 2 %	-	2-6
	Ophtacalmfree 2 %	-	2-6
	Opticron 2 %	-	2-6
Nédocromil	Tilavist 2 %	6 ans	2-4

Figure 31: Les cromones en collyre. (source Vidal 2014)

Les produits sont cités par ordre alphabétique selon la DCI.

Les cromones sont indiqués dans le **traitement symptomatique des affections ophtalmiques d'origines allergiques**. Ils sont à privilégier lorsque la **prévention de la conjonctivite allergique** est souhaitable sur une longue période. Pour les enfants, un avis médical est nécessaire. Ce sont des stabilisateurs de la membrane mastocytaire : ils inhibent la dégranulation en interrompant la chaîne normale de signaux intracellulaires qui résulte de l'activation du récepteur des IgE. [79] Plus précisément, il bloque le fonctionnement des canaux calciques présents au niveau de la membrane mastocytaire. [80]

Les cromones par voie intraoculaire ont une action uniquement sur les symptômes oculaires (+). Ils ne sont pas actifs sur les éternuements, la rhinorrhée, l'obstruction nasale, le prurit nasal. [3] (Figure 25) Ils sont plus efficaces que les cromones par voie nasale. [3] Les cromones sont moins efficaces que les antihistaminiques et les corticoïdes. Leurs effets sont relativement brefs (deux à quatre heures), ce qui explique le nombre de prise par jour. [51]

Une **gêne visuelle passagère** est possible à l'instillation avec des **brûlures** et **picotements**.

Il n'y a **pas de contre-indication** à l'utilisation du cromoglicate de sodium.

Aucune **interaction médicamenteuse** n'a été rapportée.

Source : [Vidal 2014] [72]

c. L'acide spaglumique.

DCI	Nom commercial	Age minimum	Nombre de prise/j
Acide spaglumique	Naabak 4,9 %	-	2-6
	Naaxia 19,6 mg/0,4 ml	-	2-6

Figure 32: L'acide spaglumique. (source : Vidal 2014)

Les produits sont cités par ordre alphabétique.

L'acide spaglumique dispose d'une indication dans la **conjonctivite et la blépharoconjonctivite d'origines allergiques**.

L'acide spaglumique est un **antiallergique**. Il inhibe la **dégranulation des mastocytes** de la muqueuse conjonctivale, qui sont à l'origine de la libération de médiateurs chimiques de l'inflammation responsables des symptômes de l'allergie. Il **inhibe aussi l'activation du complément**, médiateur qui exerce un rôle d'amplification des phénomènes inflammatoires et d'histamino-libération. De plus, il **inhibe la synthèse des leucotriènes** par les cellules sensibilisées. Ainsi, il prévient les réactions inflammatoires allergiques oculaires déclenchées par le ou les allergènes. Cette **action protectrice** doit être maintenue pendant toute la période de risque d'allergie, d'où la nécessité de maintenir les instillations quotidiennement et sans interruption pendant toute cette période.

Des **sensations de brûlures** et de **picotements** sont possibles lors de l'instillation. Du fait de la présence de **chlorure de benzalkonium**, des irritations oculaires sont probables.

La seule contre-indication est l'**hypersensibilité** à la substance active ou l'un des excipients.

Aucune **interaction médicamenteuse** n'est mentionnée.

Source : [Vidal 2014] [72]

d. Le lodoxamide.

Le lodoxamide (ALMIDE® 0,1 %) est indiqué dans les **affections oculaires d'origines allergiques** chez l'enfant de plus de quatre ans. Selon la sévérité des

symptômes, une instillation de une à deux gouttes dans l'œil malade, deux à quatre fois par jour est nécessaire.

C'est un **antiallergique**. Il **stabilise la membrane des mastocytes** et **inhibe la libération d'histamine** en s'opposant à la pénétration du calcium dans les mastocytes après leur stimulation. Il **prévient aussi la libération d'autres médiateurs de l'inflammation**. Le traitement doit être poursuivi pour maintenir l'amélioration.

Les **principaux effets indésirables** rapportés sont des irritations oculaires transitoires de type brûlures, une douleur oculaire avec des picotements ou une gêne oculaire. Une sécheresse et un prurit oculaire ainsi qu'une hyperémie, une augmentation des larmes, une vision brouillée, des croûtes sur le bord des paupières peuvent survenir. La présence de chlorure de benzalkonium peut provoquer une irritation des yeux.

Aucune **contre-indication** n'est mentionnée dans le RCP à l'exception de l'hypersensibilité au Iodoxamide ou à l'un des constituants.

Aucune **interaction médicamenteuse** n'a été mise en évidence.

Source : [Vidal 2014] [72]

e. Les corticostéroïdes par voie oculaire.

DCI	Nom commercial	Age minimum	Nombre de prise /j
Dexaméthasone	Dexafree 1 mg/ml	-	4-6
	Maxidex 0,1 %	-	3-6
Fluorométholone	Flucon	-	3
Romexolone	Vexol 1 %	-	4

Figure 33: Les corticoïdes par voie oculaire. (source : Vidal 2014)

Les produits sont cités par ordre alphabétique selon la DCI.

La dexaméthasone et la fluorométholone sont indiquées dans les inflammations du segment antérieur de l'œil lors d'une kératite, une uvéite antérieure, une épisclérite, une sclérite, **en phase aiguë d'une conjonctivite allergique sévère ne répondant pas à un traitement standard**. La fluorométholone a l'AMM aussi dans les réactions inflammatoires post-opératoires et les états inflammatoires du globe oculaire associé à un glaucome, en raison de sa faible action glaucomatogène. La romexolone est indiquée uniquement dans les uvéites antérieures, les inflammations post-opératoires en chirurgie de la cataracte et dans la conjonctivite allergique.

Ce sont des **anti-inflammatoires antiallergiques**. Les corticostéroïdes, en inhibant la voie de la phospholipase A2, diminuent la synthèse de l'acide arachidonique et de ses dérivés (prostaglandines, thromboxanes et leucotriènes). Au niveau cellulaire, ils augmentent la densité membranaire en récepteurs bêta-adrénergiques, ce qui réduit la dégranulation mastocytaire. Ils réduisent aussi la production de chémokines et ainsi la migration des cellules de l'inflammation : éosinophiles et lymphocytes. Ils n'ont pas d'effet sur la phase aiguë car ils n'empêchent pas l'histamino-libération, mais ils agissent surtout sur la phase tardive en réduisant l'infiltration tissulaire leucocytaire. A concentration élevée, ils modifient

directement la perméabilité vasculaire et l'œdème, et inhibent la néovascularisation cornéenne. Ces propriétés en feraient le traitement de choix de toutes les conjonctivites allergiques s'ils n'étaient pas dépourvus d'innocuité.

Les **effets indésirables** oculaires spécifiques des corticoïdes sont l'hypertonie oculaire apparaissant deux semaines après le début du traitement, le risque de cataracte capsulaire postérieure, de glaucome, d'infections opportunistes et enfin le retard à la cicatrisation. De plus, un **effet rebond** peut survenir à l'arrêt du traitement ainsi qu'une **corticodépendance** d'où une utilisation en cure courte à haute dose. Plus généralement, des irritations oculaires peuvent survenir comme des brûlures, picotements, démangeaisons, vision trouble.

Les corticostéroïdes en collyre sont **contre-indiqués** en cas d'infections oculaires non contrôlées par un traitement anti-infectieux, qu'elles soient bactériennes, fongiques, virales ou amibiennes. Ils sont aussi contre-indiqués en cas de tuberculose, de perforation ou d'ulcération de la cornée, d'hypertension oculaire connue provoquée par les glucocorticoïdes et enfin, en cas d'hypersensibilité à la substance active ou l'un des excipients.

Aucune **interaction médicamenteuse** n'est relevée avec l'usage des corticoïdes par voie locale.

Source : [Vidal 2014] [51] [72]

f. Les AINS par voie oculaire.

DCI	Nom commercial	Age minimum	Nombre de prise /j
Flurbiprofène	Ocufen	15 ans	6
Indométacine	Indocollyre	15 ans	4-6
Kétorolac trométhamine	Acular 0,5 %	15 ans	3-4

Figure 34: Les anti-inflammatoires par voie oculaire. (source : Vidal 2014)

Les produits sont cités par ordre alphabétique selon la DCI.

Aucun collyre anti-inflammatoire n'a l'AMM dans la conjonctivite allergique. L'utilisation des AINS en topique n'est proposée qu'en seconde intention après les antihistaminiques et antidégranulants.

L'**INDOCOLLYRE®** est indiqué dans l'inhibition du myosis peropératoire, dans la prévention des manifestations inflammatoires liées aux interventions chirurgicales de la cataracte et du segment antérieur de l'œil et dans le traitement des manifestations douloureuses oculaires liées à la kératectomie photoréactive au cours des premiers jours post-opératoires. L'**OCUFEN®** est indiqué dans l'inhibition du myosis peropératoire, dans le traitement de l'inflammation du segment antérieur de l'œil après chirurgie de la cataracte et trabéculoplastie au laser Argon et dans la prévention de l'œdème maculaire cystoïde de l'aphaque survenant après extraction chirurgicale du cristallin. L'**ACULAR®** est indiqué dans la prévention et le traitement de l'inflammation oculaire dans les suites médicales de la chirurgie de la cataracte avec ou sans mise en place d'implant.

La dégranulation mastocytaire entraîne une libération d'acide arachidonique par l'action de la phospholipase A2 sur les phospholipides membranaires. L'acide

arachidonique va être transformé en prostaglandines et thromboxanes par l'action de la cyclo-oxygénase et en leucotriènes par la lipo-oxygénase. Les prostaglandines et thromboxanes augmentent la perméabilité vasculaire, favorisant l'œdème et l'infiltration cellulaire, ainsi que l'effet prurigineux de l'histamine. Les AINS, en **inhibant la voie de la cyclo-oxygénase**, réduisent la libération des prostaglandines et des thromboxanes, par voie de conséquence, diminuent la vasodilatation, l'œdème, l'hypersécrétion muqueuse, l'infiltration cellulaire par les éosinophiles ainsi que la sensibilité périphérique à l'histamine.

Chez les patients atteints de pathologies allergiques oculaires, les AINS topiques réduisent la symptomatologie allergique, en particulier le prurit, mais aussi le larmolement, l'hyperhémie conjonctivale, la photophobie et la rhinorrhée. De plus, il a été démontré qu'ils avaient une action préventive sur le prurit et l'hyperhémie.

Des **irritations oculaires** avec des **sensations passagères de picotements** et de **brûlures** lors de l'instillation peuvent survenir.

Les AINS en collyre sont **contre-indiqués** chez la femme enceinte à partir du sixième mois de grossesse, en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants et en cas d'antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise d'AINS.

Bien que le passage systémique soit faible, on retrouve les mêmes **interactions médicamenteuses** que pour les AINS administrés par voie générale. Il est déconseillé de prendre simultanément des anticoagulants oraux, d'autres AINS, y compris des salicylés, des héparines car cela augmenterait le risque hémorragique. Il est déconseillé aussi de prendre du méthotrexate à doses supérieures ou égales à 15 mg/semaine : les AINS diminuent la clairance rénale du méthotrexate ce qui augmente sa toxicité hématologique par augmentation de sa concentration. Les AINS peuvent aussi augmenter la lithiémie par diminution de l'excrétion rénale du lithium et induire ses effets toxiques. D'autres interactions nécessitent des précautions d'emploi. Les AINS diminuent la filtration glomérulaire par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices ce qui peut conduire à une insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté d'où la surveillance particulière avec les diurétiques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Une précaution d'emploi est aussi de mise avec le méthotrexate à des doses inférieures à 15 mg/semaine.

Source : [Vidal 2014] [51] [72]

g. Le kétotifène.

DCI	Nom commercial	Age minimum	Nombre de prise/j
Voie orale			
Kétotifène	Zaditen LP 2 mg cp	6 ans	1
	Zaditen 1 mg gél	6 ans	2
	Zaditen 1 mg/5ml sol buv	4 ans (> 12 kg)	2
Voie oculaire			
Kétotifène	Zalerg 0,25 mg/ml	3 ans	2
	Zalergonium 0,2 mg/ml		

Figure 35: Le kétotifène. (source : Vidal 2014)

Les produits sont cités selon la voie d'administration et par ordre alphabétique.

Le kétotifène (ZADITEN®) est pris de préférence le soir au moment au repas.

Il est indiqué dans le **traitement symptomatique de la rhinoconjonctivite allergique** (comprimé, gélule, solution buvable) et dans le **traitement symptomatique de la conjonctivite allergique saisonnière** (collyre).

Le kétotifène est un **antihistaminique**, il inhibe de façon prolongée, pour la forme à libération prolongée (LP), les réactions histaminiques par blocage des récepteurs H1.

Les effets indésirables se manifestent les premiers jours du traitement puis disparaissent habituellement. On observe principalement un **effet sédatif** avec une **somnolence diurne**, c'est pourquoi il est préférable de le prendre le soir, une **sécheresse buccale**, des **sensations vertigineuses**, des **troubles digestifs non spécifiques** (nausées avec ou sans vomissements, troubles de l'appétit, gastralgies, constipation). Une **prise de poids** est parfois constatée. Chez l'enfant, il a été observé des cas d'**excitation**, d'**insomnies**, d'**irritabilité** et de **nervosité**. De très rares cas d'**hépatites** ont été relevés ainsi que de **convulsions** chez l'enfant. Des cas isolés de **réactions cutanées graves** ont été décrits (érythème polymorphe et syndrome de Stevens-Johnson).

Aucune contre-indication n'est donnée dans le RCP à l'exception de l'hypersensibilité à la molécule active ou l'un des excipients.

La **prise d'alcool est déconseillée** avec le ZADITEN® du fait de la majoration de l'effet sédatif et de l'altération de la vigilance. Certaines interactions doivent être prises en compte avec les **médicaments sédatifs** : dépresseurs du système nerveux central (dérivés morphiniques : analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), les neuroleptiques, les barbituriques, les benzodiazépines, les anxiolytiques autres que benzodiazépines (méprobamate par exemple), les hypnotiques, les antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, miansérine, mirtazapine), les antihistaminiques sédatifs, les antihypertenseurs centraux, le baclofène. Il faut prendre en compte aussi les **médicaments atropiniques**.

Source : [Vidal 2014] [72]

En conclusion, le traitement de référence des conjonctivites allergiques est l'association antihistaminiques et antidégranulants. Les antidégranulants sont d'autant plus efficaces qu'ils sont administrés avant le contact avec l'allergène. [80] En complément, dans les formes invalidantes, les AINS peuvent être prescrits mais ils n'ont pas l'AMM dans cette indication. Dans les formes sévères, les corticoïdes peuvent être utiles. Le ZADITEN® est un antihistaminique particulier utilisé en cas de rhinoconjonctivite allergique.

3. Les traitements spécifiques de l'asthme allergique.

L'objectif thérapeutique de l'asthme est d'assurer un bon contrôle de la maladie afin de permettre une qualité de vie optimale. Le traitement repose sur l'**éducation thérapeutique** du patient, l'**évitiction**, si possible, des facteurs déclenchant et un **traitement pharmacologique** si la sévérité de l'asthme le requiert.

On différencie le **traitement de la crise**, visant à soulager rapidement les symptômes et faisant appel à des bronchodilatateurs d'action rapide, du **traitement de fond**, qui vise à diminuer la fréquence et l'intensité des crises. Le traitement symptomatique fait appel aux bronchodilatateurs : les bêta-2-agonistes, la théophylline et les anticholinergiques. Le traitement de fond, qui vise à diminuer l'inflammation, fait appel aux cromones, à la théophylline et surtout aux corticoïdes. [81]

Figure 36 [23]: La stratégie thérapeutique de l'asthme.

En vert : le traitement non médicamenteux, en rouge : le traitement de la crise d'asthme, en bleu : le traitement de fond de l'asthme.

	Pallier 1	Pallier 2	Pallier 3	Pallier 4	Pallier 5
Traitement non médicamenteux		Éducation et contrôle de l'environnement			
Traitement de crise	Bêta-2+ d'action brève à la demande 	Bêta-2+ d'action brève à la demande 	Bêta-2+ d'action brève à la demande 	Bêta-2+ d'action brève à la demande 	Bêta-2+ d'action brève à la demande 
Traitement de fond		Corticoïde inhalé de dose faible	Corticoïde inhalé à dose faible + bêta-2 agoniste d'action prolongée	Corticoïde inhalé à dose moyenne ou forte + bêta-2 agoniste d'action prolongée	Traitement du pallier 4
Option 1		 ou	 +  ou	 +  ou	 +  + au choix
Option 2		Antileucotriène 	Corticoïde inhalé à dose moyenne ou forte  ou  ou	Corticoïde inhalé à dose moyenne ou forte + antileucotriène  +  ou	Corticoïde per os à la plus faible dose possible  ou
Option 3			Corticoïde inhalé à dose faible + antileucotriène  +  ou	Corticoïde inhalé à dose moyenne ou forte + théophylline  +  ou	Omalizumab 
Option 4			Corticoïde inhalé à dose faible + théophylline  + 		

Sources : d'après GINA, 2012

Le passage d'un palier à un autre repose sur le niveau de contrôle de l'asthme.

Le **palier 1** correspond à l'asthme intermittent. Seuls les bêta-2-agonistes inhalés d'action brève, à la demande, sont indiqués en cas de crise et permettent de contrôler les symptômes. Si ce médicament est nécessaire plus d'une fois par semaine, il convient de passer au palier 2 en s'assurant d'abord que le patient utilise correctement l'aérosol. Il n'y a pas de traitement de fond mis en place.

Le **palier 2** nécessite la mise en place d'un traitement de fond par corticoïdes inhalés à faible dose, si le bêta-2-mimétique est utilisé plus d'une fois par semaine ou si des symptômes nocturnes existent plus de deux fois par mois. Il est recommandé de commencer à une dose suffisante puis, de diminuer une fois le contrôle de l'asthme obtenu. Un anti-leucotriène peut éventuellement être utilisé en alternative aux corticoïdes inhalés. Le traitement de la crise reste le même.

Le **palier 3** correspond à la prescription d'un corticoïde inhalé à faible dose associé généralement à un bêta-2-agoniste d'action prolongé. D'autres options sont possibles : un corticoïde inhalé à dose moyenne ou forte ou l'addition de montélukast aux corticoïdes inhalés à faible dose ou encore, plus rarement, la prescription de théophylline avec un corticoïde inhalé à faible dose. Le traitement de la crise reste identique.

Le **palier 4** associe deux traitements de fond. On conserve toujours le corticoïde inhalé à dose moyenne ou forte, auquel on ajoute un bronchodilatateur. Le plus souvent, il s'agit d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et beaucoup plus rarement, de la théophylline. Le bêta-2-agoniste peut être remplacé par le montélukast si nécessaire. Le traitement de la crise est toujours pareil.

Le **palier 5** regroupe plusieurs molécules. Dans la majorité des cas, il s'agit d'un corticoïde inhalé associé à un bêta-2-agoniste de longue durée d'action. A cette association de base, il est possible d'ajouter un corticoïde per os à la plus faible dose possible. L'omalizumab peut aussi être indiqué en cas d'asthme allergique persistant sévère. Le traitement de la crise est inchangé.

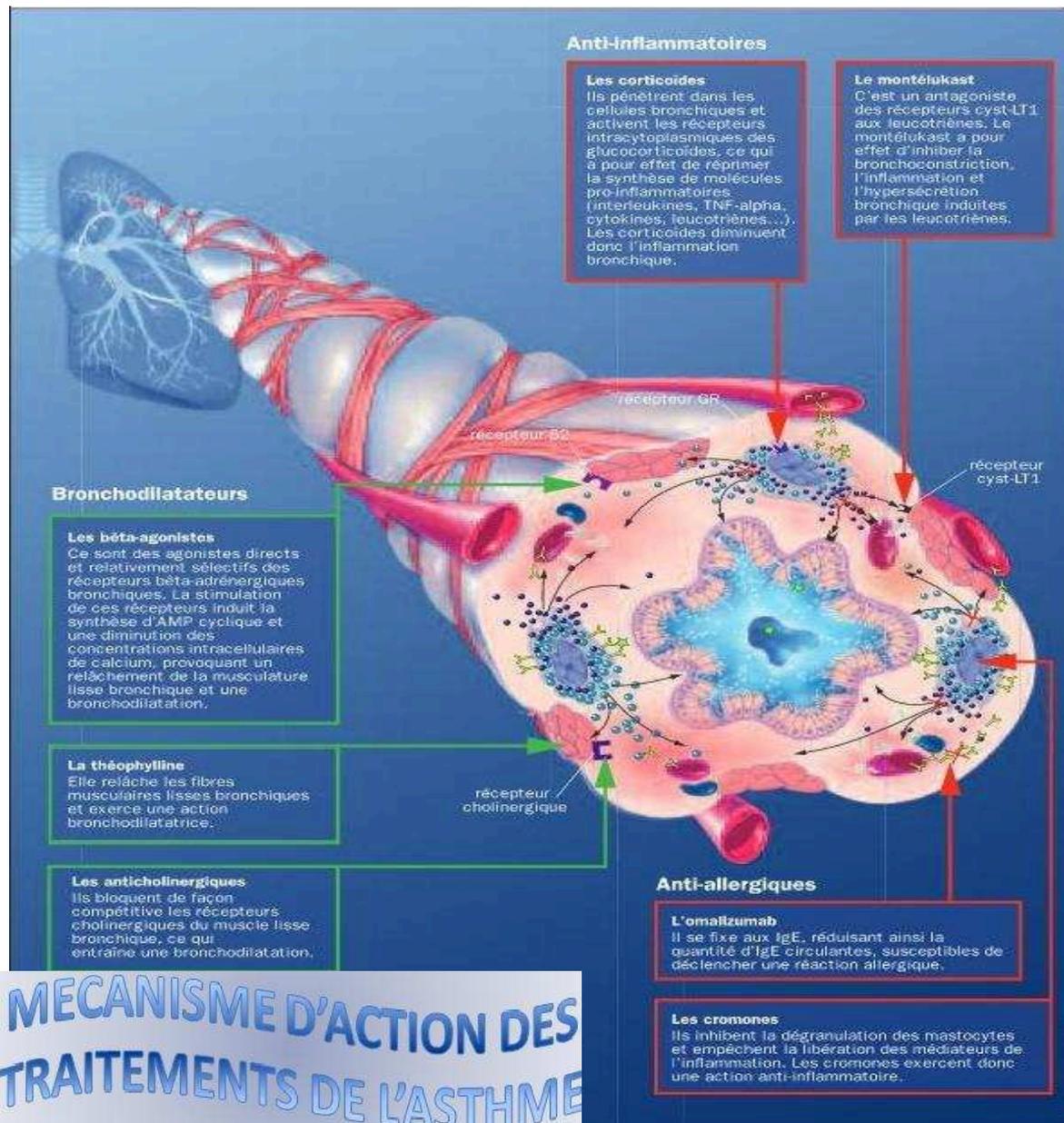


Figure 37 [23]: Le mécanisme d'action des traitements de l'asthme.

a. Les bronchodilatateurs bêta-2-agonistes inhalés et oraux.

i. Exemples de molécules et leurs posologies.

DCI	Nom commercial	Nombre de prise par jour
Voie inhalé		
Bêta-2-agonistes inhalés de courte durée d'action		
Salbutamol	Airomir Autohaler 100 µg	1 à 2 B si crise, à renouveler si besoin
	Asmasal Clickhaler 90 µg	
	Ventilastin Novolizer 100 µg	
	Ventoline 100 µg	
Terbutaline	Bricanyl Turbuhaler 500 µg	1 B si crise, à renouveler si besoin

Bêta-2-agonistes inhalés de longue durée d'action		
Formotérol	Asmelor Novolizer 12 µg Atimos 12 µg Foradil 12 µg Formoair 12 µg	> 12 ans : 24 à 48 µg par jour en 2 prises
Salmétérol	Serevent 25 µg Serevent Diskus 50 µg	>4 ans : 50 µg matin et soir
Voie orale : bêta-2-agoniste de longue durée d'action		
Bambutérol	Oxéol 10 et 20 mg	Adulte : 1 cp le soir au coucher
Terbutaline	Bricanyl LP 5 mg	> 5ans et > 20 kg : 1 cp matin et soir

Figure 38 [23]: Les bêta-2-agonistes inhalés et oraux.

Les produits sont cités selon la voie d'administration et par ordre alphabétique selon la DCI.

ii. Indications.

Les bêta-2-mimétiques sont classiquement séparés en deux groupes selon leur durée d'action :

• Les bêta-2-mimétiques de courte durée d'action.

Ils sont indiqués dans le **traitement symptomatique de la crise d'asthme** ou des **exacerbations au cours de la maladie asthmatique ou de la bronchite chronique obstructive**. Ils sont aussi utilisés dans la **prévention de l'asthme d'effort** et au cours des **tests de réversibilité** de l'obstruction bronchique lors des explorations fonctionnelles respiratoires.

Leur consommation permet d'apprécier l'activité et la sévérité de l'asthme.

• Les bêta-2-mimétiques de longue durée d'action.

Ils sont indiqués dans le **traitement symptomatique continu de l'asthme** chez des patients nécessitant des prises quotidiennes de bêta-2-agonistes à action rapide et de courte durée et/ou en cas de symptômes nocturnes, en association avec un traitement anti-inflammatoire continu comme les corticoïdes inhalés. Ils sont aussi donnés dans le **traitement préventif de l'asthme induit par l'effort** (sauf le bambutérol) et dans le **traitement symptomatique de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)**.

iii. Mécanisme d'action.

Les bêta-2-mimétiques sont des **agonistes directs et relativement sélectifs des récepteurs bêta-adrénergiques du muscle lisse bronchique**. La stimulation de ces récepteurs induit l'activation de l'adénylate cyclase et donc la synthèse d'AMPc¹¹ et une diminution des concentrations intracellulaires en calcium. La protéine kinase A est alors activée et active à son tour les phosphatases des chaînes légères de la myosine permettant leur déphosphorylation et provoquant un relâchement de la musculature lisse bronchique et une bronchodilatation. (*Figure 37*)

Les **bêta-2-agonistes d'action brève** assurent une bronchodilatation rapide (quelques minutes après l'inhalation), significative et persistante pendant quatre à six heures. Les **bêta-2-agonistes d'action prolongé** ont un délai d'action plus long

¹¹ Adénosine Mono Phosphate cyclique.

d'environ quinze minutes mais l'effet persiste durant douze heures. L'OXEOL® agit durant vingt quatre heures, c'est le précurseur de la terbutaline.

iv. Effets indésirables.

La tolérance des bronchodilatateurs bêta-2-agonistes est bonne mais des effets traduisant leur passage systémique peuvent être observés : tremblements des extrémités, crampes musculaires, tachycardie, céphalées, insomnie. Une hypokaliémie et/ou une modification glycémique peuvent survenir de façon exceptionnelle, à forte dose.

La tolérance est moins bonne avec la forme orale. C'est pourquoi, l'OXEOL® et le BRICANYL LP® cp doivent être proposés qu'aux personnes qui ne peuvent pas utiliser les formes inhalées (mauvaise utilisation des dispositifs, encombrement bronchique trop important...).

Il faut savoir que les bêta-2-stimulants sont considérés comme des produits dopants pour les sportifs de haut niveau.

v. Contre-indications et interactions médicamenteuses.

Aucune **contre-indication** empêche l'utilisation des bêta-2-agonistes à l'exception de l'hypersensibilité.

Les formes orales nécessitent des **précautions d'emploi** avec l'usage d'antidiabétiques car ils peuvent élever la glycémie. La surveillance sanguine et urinaire doit être renforcée. Les bêta-bloquants antagonisent les effets des bêta-2-agonistes. Ils sont **contre-indiqués** en cas d'asthme.

Source : [Vidal 2014] [72] [81]

En conclusion, les bêta-2-agonistes représentent la classe médicamenteuse principale dans l'asthme, à la fois utilisés dans le traitement de la crise et dans le traitement de fond. Ils apportent une amélioration immédiate pour le patient dans les symptômes de l'asthme. Ils ont une bonne tolérance et une très bonne efficacité, ce qui explique leur large prescription.

b. Les bronchodilatateurs anticholinergiques inhalés.

i. Exemples de molécules et leurs posologies.

DCI	Nom commercial	Nombre de prise par jour
Anticholinergique seul		
Ipratropium	Atrovent 20 µg	1 à 2 B si crise, renouvelable si besoin
Anticholinergique + bêta-2-agoniste de longue durée d'action		
Ipratropium + fénotérol	Bronchodual 50 µg/20 µg	Adultes : 1 à 2 B si crise

Figure 39 [23]: *Les anticholinergiques par voie inhalés et leurs associations.*

ii. Indications.

Les anticholinergiques inhalés sont utilisés dans le **traitement symptomatique de la crise d'asthme ou des exacerbations** au cours de la maladie asthmatique ou de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), en complément d'un bêta-2-mimétique d'action rapide et de courte durée. Ils sont indiqués aussi dans le traitement symptomatique continu du bronchospasme réversible au cours de la BPCO.

Ils n'ont pas de place définie dans le traitement au long cours de la maladie asthmatique.

iii. Mécanisme d'action.

L'ipratropium est un ammonium quaternaire, dérivé de l'atropine. Les anticholinergiques par voie inhalée ont une action préférentielle au niveau des récepteurs muscariniques M3 du muscle lisse bronchique entraînant, par **effet parasympholytique**, une relaxation de celui-ci et une bronchodilatation. Ils inhibent le réflexe de bronchoconstriction cholinergique et diminuent le tonus vagal cholinergique. (Figure 37) Les anticholinergiques **inhibent de façon compétitive l'activation des récepteurs M3** par l'acétylcholine, ce qui inhibe l'activation de la phospholipase et ainsi, la production d'inositol triphosphate. On observe alors une augmentation du calcium à l'intérieur des cellules musculaires bronchiques qui s'associe à la calmoduline afin d'activer les kinases des chaînes légères de la myosine empêchant, de ce fait, la contraction des fibres musculaires lisses bronchiques.

L'action bronchospasmodolytique apparaît rapidement (environ trois minutes) et persiste quatre à six heures.

L'effet bronchodilatateur des anticholinergiques est moins puissant que celui des bêta-2-mimétiques par voie inhalée. La cinétique d'action est plus lente mais l'effet est plus prolongé par rapport aux bêta-2-mimétiques. Les anticholinergiques sont utilisés chez les patients non répondeurs ou intolérants aux bêta-2-agonistes.

iv. Effets indésirables.

Les anticholinergiques par voie inhalée, du fait de leur action locale, ne présentent pas tous les effets indésirables de types atropiniques. On retrouvera la **sécheresse buccale** et parfois la **mydriase** liée à une mauvaise utilisation du dispositif (fuite de l'aérosol), allant jusqu'à une augmentation de la pression intraoculaire et la crise de glaucome par fermeture de l'angle. Des **irritations pharyngées** avec une toux sont possibles.

v. Contre-indications et interactions médicamenteuses.

A l'exception de l'hypersensibilité à l'ipratropium, à l'atropine ou ses dérivés, il n'y a pas de **contre-indication** particulière.

Il faut **prendre en compte** le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome etc... Les médicaments atropiniques sont : les antidépresseurs imipraminiques, les antihistaminiques atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

Source : [Vidal 2014] [72] [81]

En conclusion, les anticholinergiques par voie inhalée sont utilisés en deuxième intention, en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux bêta-2-agonistes. Leur indication est restreinte à la crise d'asthme ou à ses exacerbations et ils sont moins efficaces que les bêta-2-mimétiques, ce qui explique leur utilisation moindre.

c. Les corticoïdes inhalés et oraux.

i. Exemples de molécules et leurs posologies.

DCI	Nom commercial	Posologie
Corticoïdes inhalés		
Béclométasone	Asmabec 100 ou 250 µg Beclojet 250 µg Beclospray 50 ou 250 µg Bécotide 250 µg Bemedrex Easyhaler 200 µg Ecobec 250 µg Miflasone 100,200 ou 400 µg Qvar Autohaler 100 µg Qvar spray Nexxair 100 µg	Adultes : 200 à 2 000 µg/j en 2 à 4 prises selon les spécialités Enfants : 100 à 1 000 µg/j en 2 à 4 prises selon les spécialités
Budésonide	Miflonil 200 et 400 µg Novopulmon Novolizer 200 ou 400 µg Pulmicort Turbuhaler 100,200 ou 400 µg	Adultes : 400 à 1 600 µg/j en 2 ou 3 prises Enfants : 200 à 800 µg/j en 2 ou 3 prises
Ciclésouide	Alvesco 80 ou 160 µg	80 à 160 µg/j jusqu'à 320 µg 2x/j
Fluticasone	Flixotide 50, 125 ou 250 µg Flixotide Diskus 100, 250 ou 500 µg	Adultes : 200 à 2 000 µg/j en 2 prises Enfants >4ans : 100 à 400 µg/j en 2 prises Enfants de 1 à 4 ans : 100 à 200 µg/j en 2 prises
Mométasone furoate	Asmanex Twisthaler 200 ou 400 µg	200 à 400 µg 1 ou 2 fois par jour
Corticoïdes + bêta-2-agonistes de longue durée d'action		
Béclométhasone + formotérol	Formodual 100/6 µg Innovair 100/6 µg	Adultes : 1 à 2 inhalations 2x/j
Budésonide + formotérol	Symbicort Turbuhaler 100/6, 200/6 ou 400/12 µg	Adultes : 200/6 à 800/24 µg en 1 à 2 prises Enfants > 6 ans : 400/24 en 2 prises
Fluticasone + salmétérol	Seretide 50/25, 125/25 ou 250/25 µg Seretide Diskus 100/50, 250/50 ou 500/50 µg	Adultes et enfants > 12 ans : 200/100 à 1 000/100 µg en 2 prises Enfants entre 4 et 12 ans : 200/100 µg/j en 2 prises

Fluticasone + formotérol	Flutiform 125/5 ou 50/5 µg	Adultes et enfants > 12 ans : 50/5 à 500/20 µg/j en 2 prises
Corticoïdes oraux		
Bétaméthasone	Betnesol 0,5 mg Célestène 2 mg	Réservé à l'adulte : Ttt d'attaque : 0,05 à 0,2 mg/kg/j
Dexaméthasone	Dectancyl 0,5 mg	Adulte : Ttt d'attaque : 0,05 à 0,2 mg/kg/j Ttt d'entretien : 0,5 à 1,5 mg/j Enfant : Ttt d'attaque : 0,075 à 0,3 mg/kg/j Ttt d'entretien : 0,03 mg/kg/j
Méthylprednisolone	Médrol 4, 16 mg	Adulte : Ttt d'attaque : 0,3 à 1 mg/kg/j Ttt d'entretien : 4 à 12 mg/j Enfant : Ttt d'attaque : 0,4 à 1,6 mg/kg/j Ttt d'entretien : 0,2 à 0,4 mg/kg/j
Prednisolone	Solupred 5 et 20 mg	Adulte : Ttt d'attaque : 0,35 à 1,2 mg/kg/j Ttt d'entretien : 5 à 15 mg/j Enfant : Ttt d'attaque : 0,5 à 2 mg/kg/j Ttt d'entretien : 0,25 à 0,5 mg/kg/j
Prednisone	Cortancyl 1, 5 et 20 mg	Adulte : Ttt d'attaque : 0,35 à 1,2 mg/kg/j Ttt d'entretien : 5 à 15 mg/j Enfant : Ttt d'attaque : 0,5 à 2 mg/kg/j Ttt d'entretien : 0,25 à 0,5 mg/kg/j

Figure 40 [23]: Les corticoïdes par voie inhalée et par voie orale ainsi que leurs associations.
Les produits sont cités selon la voie d'administration et par ordre alphabétique selon la DCI.

Les corticoïdes inhalés sont utilisés à raison de deux bouffées par jour, matin et soir. Il faut bien penser à se rincer la bouche après chaque inhalation. Les corticoïdes par voie orale sont donnés uniquement le matin afin de respecter le cycle physiologique du cortisol. Le traitement par bêta-2-mimétique se prendra avant le corticoïde afin de dilater les bronches et faciliter le dépôt du corticoïde in situ.

ii. Indications.

Par voie inhalée, les corticoïdes sont utilisés dans le **traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant**. Certains, comme le SERETIDE®, peuvent être utilisés aussi dans le traitement symptomatique de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) dont le VEMS est inférieur à 60 % de la valeur théorique et présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu. D'autres, peuvent être donnés chez l'enfant lors de bronchite asthmatiforme (FLIXOTIDE®).

Les indications des corticoïdes par voie orale sont extrêmement nombreuses. En règle générale, ils sont utilisés dans des épisodes inflammatoires ou de pathologies auto-immunes. Ils sont donnés lors des **épisodes d'exacerbation de l'asthme** en cure courte ou dans le **traitement de fond de l'asthme sévère (palier 5)**, à la plus faible dose possible et en association aux corticoïdes inhalés et aux bêta-2-stimulants.

iii. Mécanisme d'action.

Les corticoïdes inhalés ont une action anti-inflammatoire locale marquée. Ils pénètrent dans les cellules bronchiques et **activent les récepteurs intracytoplasmiques des glucocorticoïdes**. Les corticoïdes oraux agissent de la même manière mais de façon systémique. Après translocation dans le noyau des cellules, le complexe récepteur/corticoïde se fixe sur les éléments de réponse de certains gènes, permettant ainsi la transcription et la **synthèse de la lipocortine 1**, qui inhibe la phospholipase A2 par compétition. Cela a pour effet de diminuer la synthèse des médiateurs de l'inflammation (prostaglandines, thromboxanes, leucotriènes, PAF...). De plus, les corticoïdes **répriment la synthèse de molécules pro-inflammatoires** (interleukines, cytokines, TNF-alpha, leucotriènes...), ce qui inhibe l'infiltration des cellules de l'inflammation et donc l'hyperréactivité bronchique. Les corticoïdes **inhibent aussi la sécrétion d'histamine IgE dépendante** par les basophiles et les mastocytes, d'où son effet antiallergique. De plus, ils augmentent l'expression des récepteurs bêta-2-adrénergiques des voies aériennes. (Figure 37)

Les corticoïdes inhalés peuvent être utilisés au long cours à moindre risque que par voie générale.

iv. Effets indésirables.

Les corticoïdes inhalés présentent moins d'effets indésirables que la corticothérapie par voie orale du fait du faible passage au niveau systémique. On craint surtout le risque de **candidoses oro-pharyngées** lié à l'effet immunosuppresseur des corticoïdes. C'est pourquoi, il faut toujours se rincer convenablement la bouche afin de retirer les dépôts de médicament. Les corticoïdes peuvent atrophier les cordes vocales et conduire à une **raucité de la voix** et une **dysphonie**. Des **irritations pharyngées** sont possibles ainsi que des **troubles de la croissance chez l'enfant** par freination de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien lié au passage systémique. Cet effet est modeste mais nécessite une surveillance.

Par voie orale, les effets indésirables sont plus nombreux, tout dépend de la durée de traitement. En traitement court, lors des exacerbations, les effets indésirables ne se font pas ressentir. En revanche au-delà de dix jours, des précautions sont à prendre. Des effets minéralo-corticoïdes avec une **rétenction hydrosodée** entraînant **prise de poids**, **hypertension artérielle** et **œdèmes** sont fréquents. Une diminution de la consommation en sel est souhaitée. Une surveillance de la kaliémie est aussi de mise et parfois une supplémentation en potassium (si < 3,5 mmol/l) est nécessaire pour palier à l'**hypokaliémie** induite par les corticoïdes. Les corticoïdes augmentent la néoglucogénèse et diminuent la sensibilité des tissus à l'insuline pouvant conduire à un **diabète cortisonique**. Il est recommandé de diminuer sa consommation en glucides. Il faut aussi faire attention à la consommation de graisses car les corticoïdes favorisent l'**hypertriglycéridémie** et l'**hypercholestérolémie**. Ils induisent une **obésité de type cushingoïde** (facio-tronculaire) liée à une mauvaise répartition des graisses. Lors d'un traitement de plus

de dix jours, il y a un risque d'**insuffisance surrénalienne** en cas d'arrêt brutal du traitement. Il est nécessaire de diminuer progressivement la posologie sur plusieurs semaines. Des effets musculo-squelettiques, avec un risque d'**ostéoporose cortisonique**, sont possibles par diminution de l'absorption du calcium, d'où une supplémentation en calcium et vitamine D lors d'un traitement de longue durée. Des **fontes musculaires** par diminution de l'absorption des peptides peuvent se manifester. C'est pourquoi, une augmentation des apports en protéines est recommandée lors d'un traitement au long cours. Des **retards de croissance** sont parfois observés chez les enfants. Les corticoïdes fragilisent la peau conduisant à une **atrophie**, des **retards à la cicatrisation**, des **vergetures**... Des **ulcères gastro-duodénaux** peuvent aussi apparaître, favorisés par la diminution des prostaglandines cytoprotectrices. Des **agitations** et des **insomnies** expliquent pourquoi ils ne sont jamais pris le soir. L'effet immunosuppresseur des corticoïdes amène à un **risque infectieux**. **Cataracte** et **glaucome** peuvent se développer sous corticothérapie au long cours.

v. Contre-indications.

La seule contre-indication à l'usage des corticoïdes inhalés est l'**hypersensibilité**.

En ce qui concerne la voie orale, certaines **viroses en évolution** (hépatites, herpès, varicelle, zona) contre-indiquent l'usage des corticoïdes. Les **états psychotiques encore non contrôlés** par un traitement contre-indiquent la prise de corticoïde par voie orale au long cours.

vi. Interactions médicamenteuses.

Aucune interaction médicamenteuse n'est mentionnée concernant les corticoïdes par voie inhalée étant donné le faible passage dans la circulation systémique.

Les **vaccins vivants atténués** sont déconseillés en cas de corticothérapie par voie orale car il y a un risque de maladie vaccinale généralisée. Il en va de même pour l'**aspirine** à dose anti-inflammatoire car il y a une majoration du risque hémorragique. De nombreuses précautions d'emploi sont à prendre en considération : surveillance de la kaliémie lors de l'association des corticoïdes oraux au long cours et d'autres **médicaments hypokaliémiants** (diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants, amphotéricine B en injectable) ; surveillance de l'"INR"¹² avec les anticoagulants ; l'hypokaliémie induit par les corticoïdes majore les effets toxiques des digitaliques ; le risque de torsades de pointe est augmenté par l'hypokaliémie d'où des précautions avec les médicaments torsadogènes (antiarythmiques, certains neuroleptiques, macrolides, mizolastine, ébastine...) etc...

Source : [Vidal 2014] [72] [81]

¹² Rapport International Normalisé.

En conclusion, les corticoïdes inhalés sont le traitement de fond de référence dans l'asthme. Ils permettent de diminuer l'inflammation au niveau des bronches et ainsi prévenir la survenue des crises. Il est important que le patient ait conscience de l'importance de ce traitement de fond, même si les effets se font ressentir après plusieurs semaines. Les corticoïdes par voie orale sont utilisés au long cours en dernier recours du fait de leurs effets indésirables. En revanche, ils sont souvent prescrits sur de courte période en cas d'exacerbation.

d. Le montélukast par voie orale.

i. Indications et posologies.

Le montélukast (SINGULAIR®) est indiqué dans le **traitement additif chez les patients présentant un asthme persistant léger à modéré**, insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée, et chez qui les bêta-2-mimétiques à action immédiate et de court durée administrés "à la demande" n'apportent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme. SINGULAIR® peut, en même temps, apporter un **soulagement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière chez ces patients**. Il a aussi l'AMM dans le traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.

Le SINGULAIR® existe sous plusieurs formes. Les **comprimés pelliculés dosés à 10 mg** sont réservés à l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans. Les **comprimés à croquer dosés à 5 mg** sont disponibles pour les enfants de 6 à 14 ans. Il convient de respecter un délai d'au moins une heure avant ou deux heures après la prise alimentaire. Des **sachets de granulés de montélukast dosés à 4 mg** sont disponibles pour les enfants de 6 mois à 5 ans ainsi que des **comprimés à croquer de 4 mg**. Les granulés sont à administrer directement dans la bouche ou à mélanger avec une cuillère de nourriture, de préférence semi-liquide froide ou à température ambiante. Les granulés ne sont pas destinés à être dissous dans du liquide. Quelque soit la forme, la prise se fait le soir.

ii. Mécanisme d'action.

Le montélukast est un **antagoniste des récepteurs cyst-LT1 aux leucotriènes**. Il va inhiber la bronchoconstriction, l'inflammation et l'hypersécrétion bronchique induites par les leucotriènes. (Figure 37)

iii. Effets indésirables, contre-indications et interactions médicamenteuses.

C'est une molécule bien tolérée.

Aucune contre-indication n'est mentionnée dans le RCP à l'exception d'une hypersensibilité à la molécule active ou à l'un des excipients comme pour tout autre médicament.

Le montélukast est un **substrat du cytochrome 3A4**. De ce fait, il faut être prudent quant à l'association avec des **inducteurs de ce cytochrome** tels que la

phénytoïne, le phénobarbital et la rifampicine. En effet, une diminution de la concentration plasmatique conduirait à une réduction de l'efficacité de la molécule.

Source : [Vidal 2014] [72] [81]

e. La théophylline par voie orale.

i. Exemples de molécules.

DCI	Nom commerciaux	Nombre de prise par jour
Forme à libération prolongée		
Théophylline	Dilatrane gél LP 50, 100, 200 et 300 mg Euphylline L.A. gél LP 50, 100, 200, 300 et 400 mg Tédralan gél LP 200 mg Théostat cp LP 100, 200 et 300 mg Xanthium gél LP 200, 300 et 400 mg	2
Forme à libération immédiate		
Théophylline	Dilatrane 1 % sirop	3 à 4 prises

Figure 41: Les différentes formes de théophylline. (source : Vidal 2014)

Les produits sont cités selon la forme et par ordre alphabétique.

ii. Indications et posologies.

La théophylline est indiquée dans le **traitement symptomatique continu de l'asthme** et autres bronchopneumopathies chroniques obstructives. La théophylline à libération immédiate n'est pas recommandée dans le traitement de fond de l'asthme.

La posologie est à adapter individuellement, en fonction de l'effet thérapeutique et des effets indésirables. Il convient d'augmenter progressivement la dose initiale de 5 mg/kg en deux prises par jour par paliers de trois jours, de façon à obtenir une théophyllinémie entre 5 et 15 mg/l. La posologie classique est de 10 mg/kg/j chez l'adulte et de 15 mg/kg/j chez l'enfant.

Pour les enfants de moins de six ans ou pour les patients avec des troubles de la déglutition, les gélules seront ouvertes et le contenu sera ingéré avec un aliment liquide ou semi-liquide sans croquer les microgranules.

C'est un médicament à **marge thérapeutique étroite** ; il est nécessaire de mesurer régulièrement la théophyllinémie qui doit se situer entre 5 et 15 mg/l. En cas d'obésité ou de surpoids, la posologie sera calculée par rapport au poids idéal. Des adaptations de posologie sont nécessaires en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale.

iii. Mécanisme d'action.

La théophylline est un dérivé xanthique : c'est la diméthyl-1,3-xanthine. Elle **inhibe de façon non sélective les phosphodiésterases**, ce qui est responsable de son action mais aussi de ses nombreux effets indésirables. Ainsi, elle inhibe

l'hydrolyse des nucléotides cycliques, d'où une augmentation de l'AMPc¹³ et/ou du GMPc¹⁴. Elle exerce alors un effet bronchodilatateur par relaxation des muscles lisses bronchiques. A faible dose, elle a une action anti-inflammatoire et immunomodulateur. (*Figure 37*)

La théophylline est de moins en moins utilisée dans le traitement de fond de l'asthme du fait de son rapport bénéfice/risque inférieur à celui des bêta-2-agonistes de longue durée d'action. Elle est classée comme bronchodilatateur mais des doses relativement fortes sont nécessaires pour observer une relaxation complète du muscle lisse bronchique.

iv. Effets indésirables.

De nombreux effets indésirables sont observés avec la théophylline à cause de son manque de sélectivité. **Au niveau cardiaque**, des tachycardies et hypotensions peuvent s'observer. **Des troubles digestifs** tels que des diarrhées, des nausées et vomissements sont fréquents. Des épigastralgies se rencontrent aussi du fait d'une diminution du tonus musculaire du sphincter inférieur de l'œsophage, pouvant potentialiser un reflux gastro-œsophagien. Des **céphalées**, des **tremblements des extrémités**, des **agitations** et **insomnies** peuvent se manifester, surtout en cas de surdosage. **Des troubles du métabolisme et de la nutrition** peuvent survenir (hypokaliémie, hypercalcémie, hyperglycémie et hyperuricémie). Une **augmentation de la diurèse** est possible.

En cas d'intoxication, des vomissements importants, une désorientation, une confusion, une arythmie cardiaque et des convulsions peuvent apparaître dès 40 mg/l de concentration plasmatique.

v. Contre-indications.

La théophylline est contre-indiquée chez l'**enfant de moins de 12 mois** pour le dosage à 50 mg et chez les **moins de 30 mois** pour les autres dosages. La **porphyrie aiguë intermittente** est une contre-indication à son utilisation ainsi que l'**hypersensibilité**.

vi. Interactions médicamenteuses.

La théophylline est **formellement contre-indiquée** avec l'énoxacine : cette fluoroquinolone diminue de façon importante le métabolisme de la théophylline, ses concentrations augmentent et par conséquent, le risque d'effets indésirables aussi. Il en va de même avec le millepertuis : son effet inducteur enzymatique induit une baisse importante de l'efficacité de la théophylline avec des conséquences potentiellement graves.

D'autres interactions sont déconseillées. C'est le cas pour l'érythromycine qui diminue l'élimination hépatique de la théophylline, d'où un risque de surdosage. D'autres macrolides, tels que la spiramycine, peuvent être utilisés. Pour la

¹³ Adénosine Mono Phosphate cyclique.

¹⁴ Guanosine Mono Phosphate cyclique.

clarithromycine, la josamycine et la roxithromycine, il s'agit d'une interaction à prendre en compte.

Enfin, des précautions d'emploi sont à citer. Les posologies élevées d'allopurinol peuvent augmenter les concentrations plasmatiques en théophylline par inhibition de son métabolisme. Les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, la rifampicine, le ritonavir, diminuent les concentrations plasmatiques de la théophylline et donc son efficacité. De nombreuses autres molécules inhibitrices ou inductrices enzymatiques interagissent avec la théophylline.

Source : [Vidal 2014] [72] [81]

En conclusion, la théophylline n'est quasiment plus utilisée de nos jours du fait de ses effets indésirables et de ses nombreuses interactions médicamenteuses. Elle est envisagée qu'au palier 3 de la maladie. Elle reste prescrite chez les patients stabilisés sous théophylline mais, rares sont les nouvelles prescriptions.

f. L'omalizumab en injectable.

i. Indications et posologies.

L'omalizumab (XOLAIR®) est indiqué dans **l'asthme allergique persistant sévère chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans**. Il est utilisé en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de la maladie chez les patients atteints d'asthme allergique, ayant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un pneumallergène perannuel et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta-2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS < 80 % de la valeur théorique), des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme. Le XOLAIR® (150 mg) est aussi indiqué, en traitement additionnel, dans la prise en charge de **l'urticaire chronique spontanée** chez les adultes et les adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques.

Son utilisation est par conséquent exceptionnelle, réservée à des situations graves dans lesquelles aucun autre traitement n'a permis de contrôler l'asthme (palier 5). Dans certain cas, il peut être associé à une corticothérapie orale.

Deux dosages sont disponibles : **150 mg** et **75 mg**. La dose et la fréquence d'administration sont déterminées en fonction du taux initial d'IgE, mesuré avant le début du traitement, et du poids corporel du patient. En fonction de ces mesures, une dose de 75 à 600 mg d'omalizumab en une à quatre injections pourra être nécessaire lors de chaque administration. La dose maximale recommandée est de 600 mg d'omalizumab toutes les deux semaines. Une administration mensuelle est possible. L'administration se fait par voie sous-cutanée dans la région deltoïde du bras.

L'efficacité doit être réévaluée après quatre mois de traitement, avant de décider ou non de sa poursuite.

Le XOLAIR® est un **médicament d'exception**, à prescription initiale hospitalière nécessitant donc une ordonnance à quatre volets. La prescription initiale et le renouvellement sont réservés aux médecins spécialistes en pneumologie ou en pédiatrie pour le 75 mg mais aussi pour le 150 mg, en dermatologie ou en médecine interne.

ii. Mécanisme d'action.

Le XOLAIR® est un anticorps monoclonal humanisé se fixant sur les immunoglobulines E. Ainsi, **il réduit la quantité d'IgE circulantes**, susceptibles de déclencher une réaction allergique par fixation de l'allergène à la surface des mastocytes. (Figure 37)

iii. Effets indésirables, contre-indications et interactions médicamenteuses.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : des **réactions au site d'injection** avec douleur, gonflement, érythème, prurit ainsi que des **maux de tête** et de la **fièvre**. Depuis la commercialisation, de nouveaux effets indésirables ont été mis en exergue et ajoutés au RCP : thrombopénie, événements thromboemboliques, auto-anticorps anti-omalizumab.

La seule **contre-indication** est l'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Aucune **interaction médicamenteuse** n'a été pour le moment décrite mais le recul avec cette molécule est faible.

Source : [Vidal 2014] [72] [81]

En conclusion, le XOLAIR® est utilisé en dernier recours dans le traitement de l'asthme du fait de ses effets indésirables et des contraintes liées à son utilisation.

g. Les cromones.

L'**acide cromoglicique** peut être utilisé en inhalation par nébulisation, c'est le LOMUDAL®. La posologie habituelle est de **quatre ampoules par jour**, réparties en quatre séances d'aérosolthérapie.

Le LOMUDAL® est indiqué dans le **traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant léger**. Il est aussi donné dans la prévention de l'**asthme d'effort**.

Le cromoglicite de sodium par voie inhalée exerce une action locale au niveau de la muqueuse bronchique. Son mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé. Il est décrit comme un **inhibiteur de la dégranulation** du mastocyte, prévenant ainsi la libération des médiateurs chimiques de l'anaphylaxie. (Figure 37)

Les cromones ne sont pas recommandés dans le traitement de l'asthme en raison d'un rapport bénéfice/risque inférieur à celui des corticoïdes. Ils sont surtout utilisés en prévention.

Les **effets indésirables** sont rares. Une réaction allergique est possible à type d'éruption cutanée ou de prurit.

Aucune **contre-indication** n'est mentionnée à l'exception de l'hypersensibilité à l'un des constituants.

Aucune **interaction médicamenteuse** n'a été relevée avec l'utilisation du cromoglicat de sodium par voie inhalée.

Source : [Vidal 2014] [72] [81]

En conclusion, les cromones ne sont pas recommandés dans le traitement de l'asthme du fait de leur faible efficacité. Ils sont surtout envisagés dans un but préventif, étant très bien tolérés.

4. **Les conseils du pharmacien.**

Avant la mise en place de tout traitement, des règles d'éviction doivent être évoquées avec les patients afin d'éviter au maximum l'exposition aux pollens. Le pharmacien, se doit d'associer à la délivrance l'ensemble des conseils nécessaires au bon usage des médicaments mais aussi des conseils associés à la pathologie.

a. **Les règles d'éviction.**

Lorsqu'on est atteint d'une pathologie allergique aux pollens, certaines pratiques sont **à éviter** :

- les promenades par temps sec, ensoleillé et venteux dans des zones à risques (forêts, champs) ;
- aérer la maison ou sortir en milieu de matinée et en fin d'après-midi car ce sont des périodes de forte concentration pollinique dans l'air ;
- sécher le linge à l'extérieur ou sortir avec les cheveux mouillés car les pollens se déposent sur les objets humides ;
- tondre la pelouse.

En revanche, d'autres actions sont **recommandées** :

- il est bon de surveiller le calendrier et les bulletins polliniques ;
- préférer pour les vacances les bords de mer car la concentration des pollens y est moins forte ;
- porter des lunettes de soleil lorsque l'on sort ;
- prendre une douche et changer de vêtements après les sorties afin d'éliminer un maximum de pollens qui se seraient fixés ;
- placer éventuellement des filtres anti-pollen aux fenêtres ;
- en intérieur, utiliser un purificateur d'air muni d'un filtre "HEPA" afin d'éliminer les grains de pollen et les particules irritantes de l'environnement ;

- en voiture, rouler les fenêtres fermées et si elle dispose de l'air conditionné, utiliser l'air recyclé.

Le tabac et la pollution sont des facteurs irritants et sont à éviter lors de rhinite, conjonctivite ou d'asthme allergiques.

b. L'hygiène locale.

Les lavages à base de sérum physiologique ou d'eau de mer isotonique sont indispensables à la prise en charge de la rhinite. Ils éliminent de façon mécanique les allergènes présents sur la muqueuse nasale.

En ce qui concerne la conjonctivite, des lavages oculaires sont aussi préconisés avec du sérum physiologique. Il est préférable d'utiliser des formes unidoses pour éviter la contamination du produit et le risque d'infection.

c. Conseils spécifiques à la rhinite.

Il est important de préciser au patient que les pulvérisations des suspensions nasales se font dans les deux narines.

L'agitation du flacon est nécessaire au préalable afin de remettre en suspension les particules de médicament.

A la première utilisation ou si le flacon est resté inutilisé plusieurs jours, il faut amorcer le dispositif avec plusieurs pressions, jusqu'à la dispersion de fines gouttelettes.

Avant l'emploi des gouttes nasales, on conseille d'effectuer un lavage et de se moucher le nez. Cela permet d'éliminer les sécrétions nasales et les pollens pour une meilleure action du produit.

Après chaque utilisation, le pulvérisateur doit être nettoyé avec un chiffon propre et sec et le capuchon doit être remis en place.

En cas d'irritation locale des pommades peuvent être utilisées telle que l'HOMEOPLASMINE®.

d. Conseils spécifiques à la conjonctivite.

Plusieurs conseils sont à apporter concernant l'usage des collyres :

Tout d'abord, Il faut expliquer le mode d'application des collyres : instillation dans le cul-de-sac conjonctival inférieur en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas.

Afin d'éviter le passage du collyre vers la circulation générale, on conseille d'appuyer contre l'angle interne de l'œil pendant dix secondes juste après l'instillation de collyre.

Entre deux collyres, il faut respecter un intervalle de quinze minutes pour que l'œil s'imprègne et écoule le produit.

Les deux yeux doivent être traités simultanément, éviter de les frotter.

Se laver les mains avant l'utilisation des solutés oculaires.

Il est important de préciser au patient d'éviter l'usage de lentilles de contact en cas de crise.

e. Conseils spécifiques à l'asthme.

i. Conseils concernant les traitements.

Le pharmacien doit amener le patient à prendre conscience de l'importance du traitement. En effet, les patients ressentent immédiatement le bénéfice des médicaments de la crise à savoir les bronchodilatateurs de courte durée d'action. En revanche, ils laissent souvent de côté le traitement de fond, que sont les corticoïdes inhalés associés ou non à un bronchodilatateur de longue durée d'action, pourtant nécessaire au contrôle de la pathologie. Il est donc essentiel de préciser le rôle de chaque médicament et d'insister sur le fait que les corticoïdes doivent être pris chaque jour afin de diminuer l'inflammation des bronches évitant ainsi les crises d'asthme.

En ce qui concerne les corticoïdes inhalés, il est indispensable de se rincer la bouche après chaque utilisation afin d'éviter le développement de candidoses oropharyngées.

L'automédication est à proscrire. La prise de salicylées ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) doit être évitée. Ceux-ci, en bloquant la cyclo-oxygénase, inhibent la synthèse des prostaglandines et augmentent la production des leucotriènes. Ces derniers peuvent être à l'origine d'une crise d'asthme. Les sirops antitussifs notamment à base de codéine ne doivent pas être utilisés. De même, les sédatifs induisent une dépression respiratoire. Les bêtabloquants sont contre-indiqués chez l'asthmatique.

ii. Conseils concernant l'usage des dispositifs.

Il existe différents types d'inhalateurs et il est indispensable d'expliquer leur fonctionnement pour avoir une bonne efficacité du traitement. [82]

On a tout d'abord, les **bombes aérosols** type VENTOLINE® qui nécessite une bonne coordination main-poumon. C'est le dispositif le plus ancien et il concerne de nombreuses spécialités (ALVESCO®, ATIMOS®, ATROVENT®, BECOTIDE®, BECLOSPRAY®, FORMOAIR®, FORMODUAL®, INNOVAIR®, QVARSPRAY®, SERETIDE®, SEREVENT®, BECLOJET®). Le principe actif est en suspension dans un gaz propulseur liquéfié sous pression dans une cartouche métallique.

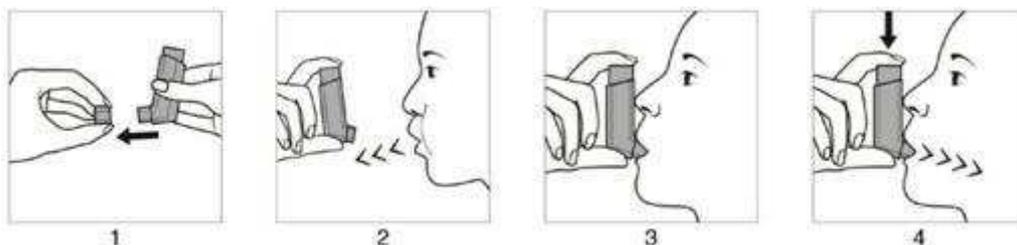


Figure 42 [83]: *Mode d'emploi de l'INNOVAIR®.*

Avant emploi, le flacon doit être agité. La cartouche métallique est placée vers le haut, le capuchon est retiré. Le patient vide ses poumons d'air puis pince l'embout

entre les lèvres de façon hermétique. Il inspire ensuite profondément et lentement tout en déclenchant l'aérosol au début de l'inspiration. Il retient enfin sa respiration environ dix secondes puis souffle lentement. Si une deuxième dose doit être prise, attendre une minute. L'embout peut être nettoyé avec un linge sec et propre. Une fois par semaine, après avoir retiré la cartouche métallique, l'applicateur en plastique peut être rincé sous l'eau tiède. Sécher ensuite avec un linge propre et sec puis à l'air libre. Une fois bien sec, replacer la cartouche métallique. (Figure 42)

Avantages : Il est peu encombrant et peu onéreux. De plus, la présence de gaz propulseur permet la perception de la prise.

Inconvénients : Une bonne coordination main-poumon est nécessaire entre l'action d'appuyer sur le spray pour déclencher la dose et celle d'inspirer au moment où la bouffée est délivrée. Sauf pour le SERETIDE®, les aérosols doseurs n'ont pas de compteur de doses. La taille élevée des particules et la grande vitesse de propulsion favorisent l'impaction pharyngée de l'aérosol. Les gaz propulseurs peuvent entraîner une toux et un bronchospasme. Il ne faut pas exposer les produits à une température supérieure à 50 °C. Certains produits se conservent entre + 2 °C et + 8 °C (FORMOAIR®, INNOVAIR®, FORMODUAL®) avant la délivrance. La date doit être inscrite sur le flacon lors de la délivrance car ils ne peuvent être conservés plus de cinq mois à température ambiante (< 25 °C).

Il existe aussi des **aérosols autodéclenchés** pour pallier le problème de coordination-main poumon des aérosols doseurs. En effet, le principe actif est toujours en suspension dans un gaz propulseur liquéfié mais, la dose n'est pas réalisée manuellement mais déclenchée par le flux inspiratoire. Deux types d'appareils utilisent cette technique : les **Easy-breathe** (ECOBEC®) ou les **Autohaler** (AIROMIR®, QVAR®).

Pour le système Autohaler :



Figure 43 [82]: Mode d'emploi d'un Autohaler.

Le mode opératoire est identique à celui de l'aérosol doseur vu précédemment. La seule différence est que la bouffée est déclenchée par l'inspiration, qui doit être franche. Un déclic sonore valide la prise. Il faut faire attention à ne pas obstruer avec la main la grille d'aération située en dessous du dispositif. (Figure 43)

Avantages : La prise est perçue grâce au gaz propulseur. La dose administrée est constante quelque soit le débit inspiratoire du patient.

Inconvénients : La présence de gaz induit un risque de bronchospasme. Il n'y a pas de compteur de doses. Ce système nécessite un débit inspiratoire minimal important pour déclencher la dose (Le système Easy-breathe ne nécessite qu'un bas débit inspiratoire).

On a ensuite les **inhalateurs de poudre** soit sous forme unidose (système Diskus) soit sous forme multidose (type Turbuhaler ou Novolizer) ou alors on obtient une poudre à partir d'une forme solide (ex : FORADIL®). Ces appareils ne nécessitent aucune coordination main-poumon, c'est l'inspiration qui permet l'inhalation.

Pour le système Diskus (SEREVENT®, FLIXOTIDE®, SERETIDE®):



Figure 44 [84]: Mode d'emploi du SERETIDE Diskus®.

Ce dispositif se tient à l'horizontal avec l'indicateur de doses tourné vers le haut. Pour l'ouvrir, il suffit de positionner le pouce sur le poussoir et pousser jusqu'au déclic. Pour charger la dose, on pousse la manette. Une fois armé, il faut éviter de bouger le dispositif et le garder à l'horizontal pour ne pas disperser la poudre. A chaque fois que le levier est poussé, une plaquette thermoformée est ouverte à l'intérieur du dispositif et la poudre est prête à être inhalée. Si la manette est actionnée plusieurs fois, les doses sont perdues, il n'est donc pas possible d'inhaler plusieurs doses en même temps. Le patient expire complètement en dehors de l'appareil, place l'embout entre les lèvres et inspire régulièrement et profondément par la bouche. Retenir sa respiration quelques secondes puis expirer lentement. L'embout peut être nettoyé avec un linge sec et propre. On referme le dispositif, la manette retourne à sa position initiale. (Figure 44)

Avantages : La poudre est protégée dans des cupules individuelles scellées. Les doses administrées sont toujours identiques. La prise est indépendante du flux

inspiratoire. Il y a un compteur de doses (les cinq dernières doses apparaissent en rouge).

Inconvénients : Dès que l'emballage métallique est ouvert, le Diskus doit être utilisé dans les deux mois qui suivent. Le coût est élevé et ils sont non rechargeables. La présence de poudre additive peut entraîner un bronchospasme.

Pour le système Turbuhaler (BRICANYL®, PULMICORT®, SYMBICORT®):



Figure 45 [85]: *Mode d'emploi du Turbuhaler.*

Ce dispositif se tient verticalement, molette vers le bas. Oter le capuchon et armer l'appareil afin de préparer la dose à administrer par dosage volumétrique. Cela se fait en tournant la molette à fond dans un sens puis dans l'autre. A la première utilisation, il faut tourner deux fois dans un sens puis dans l'autre. Une fois le dispositif armé, il ne faut pas le secouer, le retourner ou faire tomber le dispositif. Vider ses poumons d'air à l'extérieur de l'appareil, inspirer profondément et lentement après avoir pincé l'embout avec ses lèvres. Retenir sa respiration une dizaine de secondes puis expirer lentement. Il faut éviter de souffler à l'intérieur du dispositif. L'embout peut être nettoyé avec un linge sec et propre. Parfois, un compteur de doses permet de visualiser la quantité de médicament restant. Même si on tourne deux fois l'appareil, une seule dose sera délivrée. (Figure 45) Il est normal que le dispositif fasse encore du bruit lorsqu'on le secoue quand il est vide (c'est le déshydratant).

Avantages : La dose de poudre est calibrée, sans additif donc pas de risque de bronchospasme (sauf pour le SYMBICORT® qui renferme du lactose). Il y a un indicateur de doses et une fenêtre de sécurité rouge pour les vingt dernières doses (sauf pour SYMBICORT® : le cadran rouge apparaît lorsque l'appareil est vide). L'inspiration permet de disperser les particules d'une taille idéale sous forme d'aérosol pour obtenir un dépôt broncho-pulmonaire optimal. Le débit inspiratoire minimal requis est relativement faible.

Inconvénients : En cas d'absence de lactose, il n'y a pas de sensation de prise.

Pour le dispositif type Novolizer (NOVOPULMON®, VENTILASTIN®) :

UTILISER UN NOVOLIZER



Figure 46 [82]: Mode d'emploi d'un Novolizer.

Ce dispositif est rechargeable.

Pour mettre la recharge : Retirer le couvercle supérieur en appuyant sur les côtés nervurés, tirer vers l'avant et lever. Retirer le film protecteur en aluminium du boîtier de la cartouche et ôter la cartouche. L'insérer dans l'inhalateur en orientant le compteur de doses vers l'embout buccal. Replacer le couvercle dans ses guides latéraux et le pousser horizontalement vers le bouton. La cartouche peut être laissée dans l'appareil jusqu'à ce qu'elle soit vide, au maximum pendant trois mois.

Lors de l'utilisation, le dispositif doit toujours être tenu horizontalement. D'abord, retirer le capuchon protecteur de l'embout buccal en appuyant sur les côtés puis appuyer sur le bouton-poussoir pour libérer une dose (jusqu'au déclic) ; la fenêtre de contrôle passe du rouge au vert, ce qui signifie que l'appareil est prêt à être utilisé. Vider complètement les poumons d'air en expirant profondément en dehors de l'inhalateur puis placer l'embout buccal entre les lèvres hermétiquement. Prendre la dose en inspirant rapidement et profondément. Un déclic sonore prouve que l'inhalation a été correctement effectuée. La fenêtre de contrôle redevient rouge. Retenir sa respiration quelques secondes avant de respirer normalement. Replacer le capuchon protecteur après avoir essuyé l'embout buccal avec un chiffon propre et sec. L'inhalateur doit être nettoyé au minimum à chaque changement de cartouche avec un chiffon doux, sans eau. (Figure 46)

Avantages : Le dispositif renferme un compteur de doses. Un signal visuel permet de vérifier que la dose est prête et que l'inhalation est correcte. La présence de lactose permet la perception de la dose. Le débit inspiratoire est faible. Les recharges peuvent être vendues séparément.

Inconvénients : Ce dispositif peut être complexe et la cartouche ne peut être laissée plus de trois mois.

Pour le dispositif type Aérolizer (FORADIL®, MIFLONIL®, MIFLASONE®):

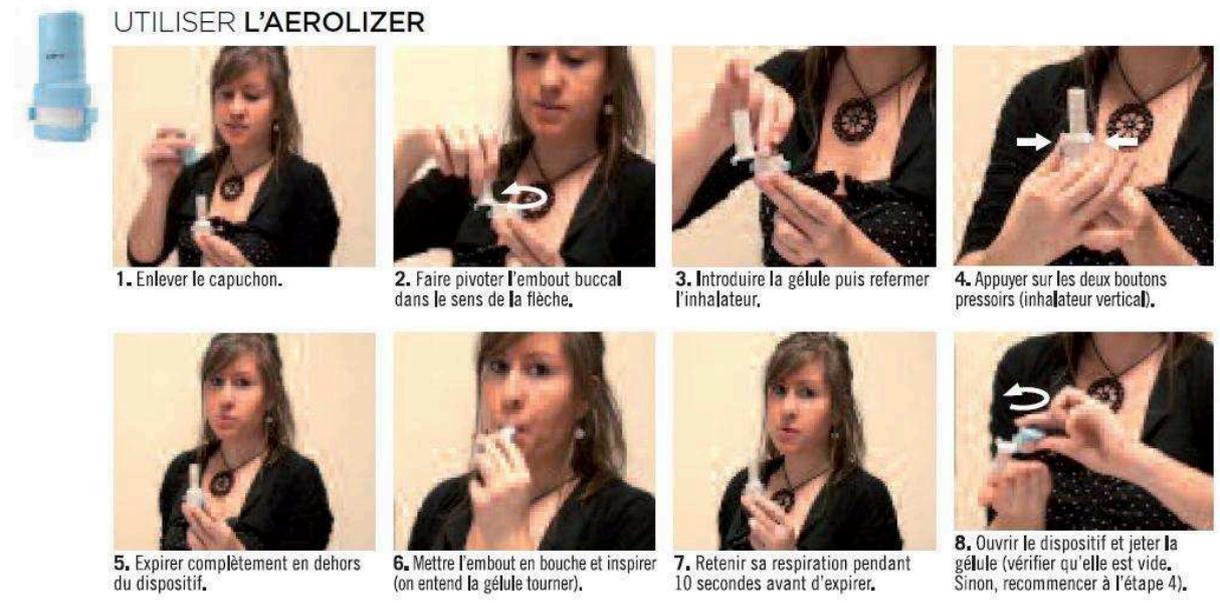


Figure 47 [82]: Mode d'emploi d'un Aérolizer.

Oter le capuchon anti-poussière puis pivoter l'embout buccal afin d'introduire la gélule dans la chambre prévue à cet effet, refermer ensuite l'embout buccal. La gélule doit être sortie du blister uniquement au moment de l'inhalation et pas avant. Elle ne doit pas être introduite via l'embout buccal ou être avalée directement. Le dispositif se tient verticalement. Appuyer sur les boutons perforateurs complètement par pression puis relâcher. La gélule est ainsi écrasée et libère la poudre. Expirer à fond en dehors de l'appareil, placer le dispositif entre les lèvres de façon hermétique et placer la tête légèrement en arrière avant d'inspirer fortement et profondément ; la gélule vibre dans la chambre. On retient sa respiration autant que possible puis on respire normalement. La gélule peut ne pas être complètement vidée, dans ce cas, on refait une nouvelle inhalation avec la même gélule. On débarrasse ensuite l'appareil de la gélule, on peut avec un pinceau nettoyer la chambre. L'avantage avec ce système est le conditionnement unitaire de la dose mais il peut se révéler plus complexe que d'autres. (Figure 47)

Pour les patients dont la coordination main-poumon est difficile notamment chez les enfants, des **chambres d'inhalation** (Figure 48) peuvent être utilisées.



Figure 48 [86]: *Chambre d'inhalation STD POCKETCHAMBER®.*

UTILISER LES CHAMBRES D'INHALATION



Figure 49 [82]: *Mode d'emploi d'une chambre d'inhalation.*

C'est un masque englobant le nez et la bouche, adapté à la morphologie du patient, relié à la chambre d'où sera libéré le médicament par l'autre extrémité. Retirer, tout d'abord, le capuchon de l'aérosol doseur. Avant de placer la bombe sur la chambre, on vérifie l'absence de corps étrangers et le fonctionnement des valves. L'aérosol se tient verticalement, cartouche métallique vers le haut. Placer le masque ou l'embout buccal. La chambre se tient en position horizontale. La personne respire normalement le contenu de la chambre. On attend environ cinq à dix mouvements inspiratoires. Entre chaque dose, attendre une minute. On ne doit pas utiliser plusieurs médicaments simultanément. Une fois terminé, on essuie le visage à l'aide d'un gant de toilette humide, surtout s'il s'agit d'un corticoïde. Le dispositif peut être nettoyé, une fois par semaine en démontant chaque partie, à l'eau savonneuse sans rincer ni essuyer sauf s'il s'agit d'une chambre métallique. On laisse donc sécher à l'air libre. (Figure 49)

iii. Conseils pour améliorer la pathologie.

L'activité physique est recommandée chez les patients atteints d'asthme, elle améliore la capacité respiratoire. Le seul sport formellement contre-indiqué est la plongée sous-marine avec bouteille. La course à pied par temps froid et sec est déconseillée. Le tir à l'arc peut être difficile du fait des tremblements induits par les traitements. Avant l'effort, l'inhalation d'un bêta-2-mimétique de courte durée d'action est possible, dix minutes avant, afin d'éviter une crise liée à l'effort.

Tout asthmatique doit avoir sur lui au moins un bronchodilatateur inhalé et une ordonnance habituelle.

Les atmosphères enfumées ou polluées doivent être évitées pouvant déclencher des crises. Le tabagisme passif est à proscrire et en cas de tabagisme actif, conseiller une prise en charge pour le sevrage.

Les repas trop copieux et riches en graisses doivent être évités le soir, ils pourraient favoriser le déclenchement d'une crise d'asthme.

Il est parfois difficile d'évaluer le degré de déstabilisation d'un asthme en toute objectivité. C'est pourquoi, il est conseillé d'utiliser un débitmètre de pointe, appelé aussi "peak flow" (Figure 50), afin de suivre en ambulatoire l'évolution de la maladie et être capable d'anticiper une aggravation afin de réagir rapidement. C'est un appareil destiné à mesurer la vitesse maximale du souffle : le débit expiratoire de pointe (DEP, exprimé en l/min) lors d'une expiration forcée. Il reflète le degré d'obstruction bronchique. Il est maintenant possible de mesurer son DEP en pharmacie. Il existe un modèle adapté aux enfants (plage de mesures entre 60 et 275 l/min) et un modèle destiné aux adultes (plage de mesures entre 100 et 700 l/min).

UTILISER UN DÉBITMÈTRE DE POINTE



Figure 50 [23]: Mode d'emploi d'un débitmètre de pointe.

Avant de commencer, il faut se tenir bien droit, assis ou debout. Il ne faut pas gonfler les joues pour souffler dans le dispositif. Le curseur doit être positionné sur le zéro. Inspirer à fond, mettre l'embout entre les lèvres de façon hermétique pour éviter la perte d'air puis souffler le plus fort et le plus vite possible. Attention à ne pas gêner avec les doigts la progression du curseur. (Figure 50) Le test doit être répété trois fois. On retient la valeur la plus élevée et on la note éventuellement dans le cahier de surveillance avec la date et l'heure. Les mesures doivent être faites de préférence le matin. Le résultat se lit directement à l'endroit du curseur. La valeur obtenue est comparée

aux valeurs théoriques dépendantes du sexe, de la taille et de l'âge du patient, ou de préférence aux valeurs personnelles du patient. On distingue trois zones : la zone verte dite stable où le DEP est supérieur à 80 % de la norme de référence, la maladie est bien contrôlée ; la zone orange dite instable où le DEP est entre 60 et 80 % de la norme de référence, ce qui signe un mauvais contrôle de la maladie ; et la zone rouge dite de crise où le DEP est inférieur à 60 % de la norme de référence, ce qui nécessite une adaptation de traitement.

5. Le traitement homéopathique.

Les traitements homéopathiques peuvent accompagner les traitements symptomatiques mais en aucun cas les remplacer. Ils sont très utilisés pour le traitement de fond de la rhinite et de la conjonctivite.

Dans la rhinite allergique aux pollens :

On associe fréquemment : **Pollen** 15 à 30 CH (cinq granules par jour ou une dose par semaine) avec **Poumon histamine** 7 à 9 CH en aiguë ou 15 CH en traitement de fond (cinq granules par jour ou une dose par semaine).

En cas d'éternuements en salve et de chatouillement du palais, on peut proposer du **Sabadilla** 7 à 9 CH (cinq granules trois à cinq fois par jour).

En cas d'écoulement nasal non irritant, on peut utiliser **Nux vomica**, s'il y a des éternuements en salve le matin au réveil ou **Pulsatilla**, s'il y a une toux sèche la journée et grasse la nuit en 7 à 9 CH (cinq granules trois à cinq fois par jour).

En cas d'écoulement nasal irritant, on proposera de l'**Allium cepa**, du **Kalium iodatum**, de l'**Euphrasia** en 7 à 9 CH (cinq granules trois à cinq fois par jour) avec plus ou moins de l'**Apis mellifica** en 15 CH en cas d'œdème inflammatoire.

Dans la conjonctivite allergique aux pollens :

En cas d'œil rouge plus ou moins associé à un œdème inflammatoire, on peut donner de l'**Apis mellifica** en 7 à 15 CH (cinq granules par heure).

Si les yeux piquent, avec des douleurs de type brûlure, des sensations de corps étrangers dans l'œil, on peut proposer de l'**Euphrasia** 7 à 9 CH (cinq granules trois à quatre fois par jour).

L'asthme est une pathologie trop lourde pour être traité par homéopathie.

Conclusion de la première partie :

La rhino-conjonctivite allergique est désignée comme la quatrième maladie au monde selon l'OMS. Elle touche un grand nombre de la population mondiale, aussi bien les adultes que les enfants ou les adolescents et même les sujets âgés. Tous sont concernés. Sa prévalence ne cesse d'augmenter depuis plusieurs années ce qui préoccupe les autorités. De nombreux facteurs génétiques et environnementaux, en sont à l'origine, notamment la pollution atmosphérique et l'amélioration des conditions de vie dans les pays développés. La rhino-conjonctivite allergique représente un des facteurs de risque de survenue d'asthme, maladie chronique la plus répandue au monde. De par ses symptômes, elle altère parfois de façon importante la qualité de vie des patients, ce qui rend indispensable la prise d'un traitement symptomatique. Ces médicaments sont très efficaces sur les symptômes de la rhino-conjonctivite mais ils n'ont pas d'effet durable dans le temps. Ils doivent toujours s'accompagner de mesures d'éviction des pollens de graminées. De plus, parfois, ils ne suffisent pas à contrôler la maladie allergique. En effet, selon l'EFA [2] et l'ARIA [3], seul 40 % des patients sont soulagés par le traitement symptomatique. Le pharmacien joue alors un rôle important dans la délivrance de conseils sur les mesures d'éviction d'une part et, d'autre part, sur la vérification de la bonne observance et la bonne utilisation des traitements symptomatiques. La désensibilisation est une option thérapeutique de deuxième intention chez les patients réfractaires aux traitements habituels et présentant des symptômes sévères. Les pathologies allergiques mettent en jeu des mécanismes immunologiques complexes. L'immunothérapie spécifique tente d'interagir avec ces mécanismes dans le but de modifier durablement l'évolution de la maladie.

Nous allons donc à présent consacrer la suite de notre travail à la désensibilisation.

II. Place de l'immunothérapie spécifique (ITS) dans la stratégie thérapeutique.

L'immunothérapie spécifique, encore appelée désensibilisation, est actuellement le seul traitement étiologique capable de modifier le cours de l'allergie. Nous allons présenter cette thérapeutique et expliquer son mécanisme d'action pour ensuite évaluer l'efficacité et la tolérance des différentes voies d'administration.

A. Généralités sur l'immunothérapie spécifique.

1. Définition de la désensibilisation.

Introduite en 1911 par Noon et Freeman pour le traitement de la pollinose, l'immunothérapie spécifique vise à rediriger la réponse immunitaire en administrant des doses croissantes d'allergènes afin d'induire une tolérance spécifique à long terme. C'est le seul traitement qui permet de guérir les allergies de type I en agissant sur la cause de la maladie. C'est aussi le seul traitement dont l'effet persiste après l'arrêt [10] ; la désensibilisation altère le cours naturel de la rhinite pollinique et ainsi permet des rémissions de longue durée. Des travaux chez l'enfant suggèrent même que l'immunothérapie spécifique pourrait avoir un effet préventif sur l'apparition de nouvelles sensibilisations chez le monosensibilisé et sur l'aggravation des symptômes respiratoires dans la rhinite allergique et ainsi éviter l'apparition d'un asthme. [87] [88] Les effets rémanent et préventif font de ce traitement une classe thérapeutique innovante.

2. Indications de la désensibilisation.

L'immunothérapie spécifique est une thérapeutique de seconde intention. En effet, la prise en charge de la rhino-conjonctivite allergique passe d'abord par une éviction de l'allergène mis en cause et par l'utilisation de traitements symptomatiques. Les recommandations internationales proposent de recourir à la désensibilisation lorsque la rhinite pollinique est sévère, mal contrôlée par un traitement pharmacologique adéquat ou que ce traitement est refusé par le patient ou entraîne des réactions secondaires importantes. [5]

Chez l'adulte, la maladie doit être démontrée par une enquête allergologique confrontant les résultats de l'interrogatoire (présence d'une rhinite allergique aux pollens avec ou sans manifestations asthmatiques associées) aux tests cutanés et éventuellement à un dosage d'IgE spécifiques. La positivité des tests allergologiques doit être corrélée avec les symptômes de rhinite. La désensibilisation ne fonctionnera que si les symptômes sont réellement provoqués par l'exposition à l'allergène conduisant à la production d'IgE spécifiques. La symptomatologie doit être suffisamment gênante et/ou nécessiter un traitement pharmacologique quasi permanent pour justifier la mise en place d'une immunothérapie spécifique avec les

contraintes qu'elle impose. Celle-ci reste un traitement de longue durée pour lequel une bonne observance est un facteur essentiel de succès.

Chez l'enfant, la désensibilisation a un intérêt particulier. En effet, le déclenchement des symptômes est souvent dû aux allergènes. De plus, la prévention du développement de nouvelles sensibilisations ou de l'aggravation de la maladie respiratoire est un argument supplémentaire pour l'utilisation de ce traitement à cet âge. Pour l'OMS, une immunothérapie spécifique par voie sous-cutanée ou sublinguale peut débuter à partir de cinq ans. La voie sublinguale pourrait être efficace entre trois et cinq ans mais peu d'essais ont été réalisés dans cette tranche d'âge pour pouvoir la recommander. On peut, par ailleurs, penser que d'un point de vue allergologique, la sensibilisation aux pollens acquiert toute sa pertinence vers l'âge de cinq ou six ans. [89]

Dans tous les cas, une désensibilisation pourra être proposée uniquement :

- suite au diagnostic allergologique ;
- après avoir apprécié la place de l'allergie parmi les facteurs environnementaux entretenant ou aggravant la maladie allergique (tabac, pollution, environnement professionnel et autres...) ; les affections allergiques sont par ailleurs le plus souvent multifactorielles ;
- après avoir traité la phase aiguë de l'asthme ; le patient doit être dans un état stable ;
- après avoir constaté l'échec des mesures simples d'éviction (valables uniquement pour certains allergènes) ;
- après avoir vérifié l'absence de contre-indications ;
- et enfin, après avoir obtenu l'adhésion du patient, ce qui impose une bonne compréhension du traitement.

3. Contre-indications de la désensibilisation.

Les contre-indications sont basées sur les risques anaphylactiques et d'aggravation de pathologies respiratoires.

Chez l'adulte, elles comprennent d'abord toutes les pathologies susceptibles de s'opposer à la survie du patient lors d'une réaction allergique grave (maladie coronaire, asthme sévère non contrôlé).

Un traitement par bêtabloquants (y compris en collyre) peut minimiser l'efficacité des traitements utilisés en cas de réaction systémique. Si un patient relève de l'indication d'une désensibilisation, une discussion avec le cardiologue doit être engagée afin d'envisager le remplacement du bêtabloquant par une autre classe médicamenteuse. Cette contre-indication pourrait être réévaluée pour la voie sublinguale, compte tenu de la rareté des effets systémiques.

Les asthmatiques sévères ou non contrôlés, avec un VEMS inférieur à 70 % de la valeur théorique, ne doivent pas débuter une immunothérapie spécifique avant stabilisation des paramètres fonctionnels et des symptômes.

La désensibilisation ne doit pas être initiée pendant la grossesse, du fait des risques potentiels qu'une réaction systémique impliquerait pour le fœtus. A ce jour, au vu des différentes études rétrospectives, il n'a pas été constaté d'augmentation du risque d'avortement spontané, de prématurité ou de malformations fœtales chez les femmes continuant leur désensibilisation pendant la grossesse. [90] C'est pourquoi, on peut, le plus souvent, maintenir la désensibilisation chez une patiente qui débiterait une grossesse pendant le traitement, en évitant toute augmentation de dose pendant toute la durée de la grossesse et de l'allaitement. [89]

Chez l'enfant, l'immunothérapie spécifique n'est pas recommandée chez les moins de cinq ans par manque d'étude dans cette tranche d'âge. De toute façon, la voie sous-cutanée semble irréalisable chez ces jeunes patients et il n'est pas sûr que la voie sublinguale soit d'un maniement plus aisé, surtout avec les formes suspensions. Au-delà de cinq ans, les contre-indications sont les mêmes que chez l'adulte. [89]

4. Comment conduire la désensibilisation ?

Quelle que soit la technique de désensibilisation, on distingue deux phases :

- **La phase d'induction ou d'initiation :**

L'administration de l'allergène se fait par des doses rapprochées et progressivement croissantes selon des protocoles standardisés.

- **La phase d'entretien :**

La même dose est prise à intervalles réguliers pendant plusieurs mois.

La durée de la désensibilisation est variable, entre trois à cinq ans, avec une évaluation régulière des résultats tous les ans. Cette notion d'évaluation est très importante, elle permet de discuter de la poursuite du traitement, de l'efficacité et de sa tolérance. Il est important d'informer le patient que l'effet bénéfique ne sera observable qu'après six mois à un an de traitement. [5]

Aucune immunothérapie ne peut être démarrée en l'absence de diagnostic précis de l'allergie et après avoir évalué l'implication de cette sensibilisation dans les symptômes du patient. [5]

En pratique, il n'est pas recommandé d'effectuer une désensibilisation avec plus de deux allergènes appartenant à des familles différentes. [66] Certaines positivités des tests d'allergie n'ont pas de pertinence clinique, notamment parce que le sujet est peu ou pas exposé à ces allergènes ou parce que la sensibilisation a été acquise par le biais de réactivités immunologiques croisées. Il revient donc à l'allergologue de déterminer le poids respectif, dans la symptomatologie du patient, de chacun des allergènes identifiés par les tests. La SPLF [66] recommande de choisir des allergènes pour lesquels une efficacité et une sécurité ont été démontrées (acariens, pollens de graminées, de bouleau et d'ambroisie).

Il n'y a pas de recommandations formelles concernant la voie d'administration d'une désensibilisation aux pollens, néanmoins, le rapport bénéfice/risque est

clairement en faveur de la voie sublinguale. [5] Les suspensions d'allergènes, que ce soit par voie injectable ou sublinguale, doivent être administrées à doses progressives. Les voies d'administration semblent avoir la même efficacité.

Pour la voie injectable, plus précisément, sous-cutanée, le patient doit rester sous surveillance médicale trente minutes après l'injection. Les injections sont mensuelles et se font au cabinet du médecin. Pour la voie sublinguale, le traitement est quotidien et à domicile. En ce qui concerne les comprimés, seule la première prise se fait au cabinet du médecin, sous surveillance médicale pendant trente minutes. Pour les gouttes, le traitement est débuté seul, au domicile.

La désensibilisation aux pollens débute seize semaines avant la saison pollinique. Deux types de protocoles existent : soit en pré- et co-saisonnier où le traitement est arrêté en fin de saison pollinique et repris l'année suivante, quatre mois avant la saison ; soit en per-annuel où le traitement se déroule sans interruption durant trois ans. Pour observer un effet rémanent à l'arrêt du traitement, celui-ci doit être entrepris sur trois années consécutives, sous réserve d'une efficacité ressentie la première année. [89]

Tout effet indésirable, quelque soit la voie d'administration doit être rapporté et faire l'objet d'une déclaration au centre de pharmacovigilance dont le professionnel de santé dépend.

5. Intérêt de la désensibilisation.

L'immunothérapie spécifique est un traitement à la fois **préventif et curatif** de l'allergie contrairement aux traitements symptomatiques, qui soulagent uniquement les manifestations de l'allergie.

a. Effet curatif.

L'immunothérapie est un **traitement curatif** car elle permet, une fois achevée, d'obtenir l'absence de symptômes de l'allergie et l'arrêt des traitements symptomatiques ; sous réserve qu'elle soit bien menée et efficace. Elle agit au cœur des mécanismes immunologiques à l'origine de la maladie. Le document "ARIA" 2007 ("Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma") [91] retient un niveau de preuve élevé (Ib) pour l'efficacité de l'immunothérapie injectable dans la rhinite. Le document "ARIA" 2010 [92] attribue à la désensibilisation sublinguale le niveau de preuve le plus élevé (Ia) dans le traitement de la rhinite allergique de l'enfant et l'adulte. L'efficacité est appréciée par des scores symptômes et médicamenteux.

b. Effet rémanent.

La désensibilisation voit ses effets perdurer après son arrêt alors que les traitements symptomatiques n'agissent qu'au moment de leur prise. [89]

L'étude la plus longue a été menée par *Eng et al.* [93] avec un suivi et une évaluation six ans et douze ans après l'arrêt de l'immunothérapie spécifique par voie injectable aux pollens de graminées. Malgré une qualité méthodologique discutable, cette

étude montre une efficacité significativement persistante sur les symptômes et sur la consommation de médicaments.

c. Effet préventif.

La désensibilisation est un traitement préventif dans le sens où elle permet de prévenir l'apparition de nouvelles sensibilisations et l'aggravation de la maladie. Cela a été démontré jusqu'alors uniquement chez l'enfant.

i. Prévention de nouvelles sensibilisations.

L'immunothérapie modifie le terrain immunologique du patient le rendant moins sensible cliniquement aux allergènes.

Plusieurs études ont montré son effet préventif sur le développement d'autres sensibilisations :

- **L'étude Des Roches [94]**, prospective, non randomisée, concerne des enfants asthmatiques, âgés de deux à six ans, monosensibilisés aux acariens, ayant bénéficié d'une désensibilisation pendant trois ans. 11 enfants sur 22 sous immunothérapie spécifique ont développé de nouvelles sensibilisations alors que dans le groupe placebo, tous les enfants en ont développés (22 sur 22).

- Les chercheurs de l'**étude Pajno [95]** ont rapporté les résultats d'un suivi de six ans de 123 enfants asthmatiques, monosensibilisés aux acariens, ayant bénéficié d'une désensibilisation pendant trois ans. 75,4 % des enfants sous immunothérapie spécifique n'ont pas présenté de nouvelles sensibilisations contre 33,3 % dans le groupe placebo. Les nouvelles sensibilisations développées concernaient surtout la pariétaire, les graminées ou l'olivier. (Figure 51)

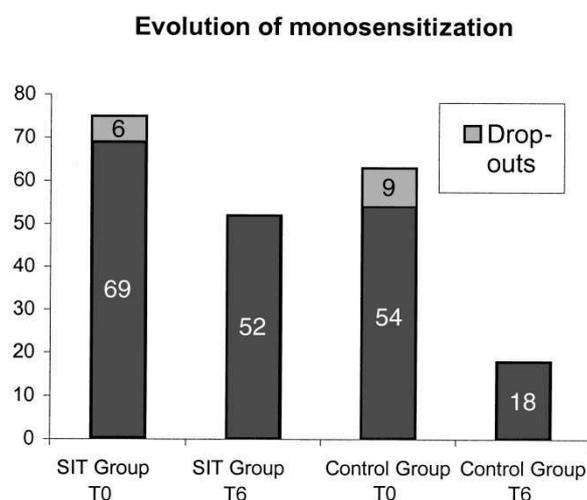


Figure 51 [95]: Nombre absolu de sujets monosensibilisés dans le groupe ayant reçu une immunothérapie spécifique (SIT) et dans le groupe contrôle au début de l'étude (T0) et six ans après (T6).

- **Inal et al. [96]** ont obtenu des résultats similaires chez 147 enfants atteints de rhinite et/ou d'asthme, monosensibilisés aux acariens : 75,3 % sans aucune nouvelle sensibilisation après cinq ans dans le groupe ayant eu une immunothérapie spécifique, contre 46,7 % dans le groupe placebo.

Ces études encourageantes ne permettent pas de recommandations pour l'instant et concernent uniquement les enfants.

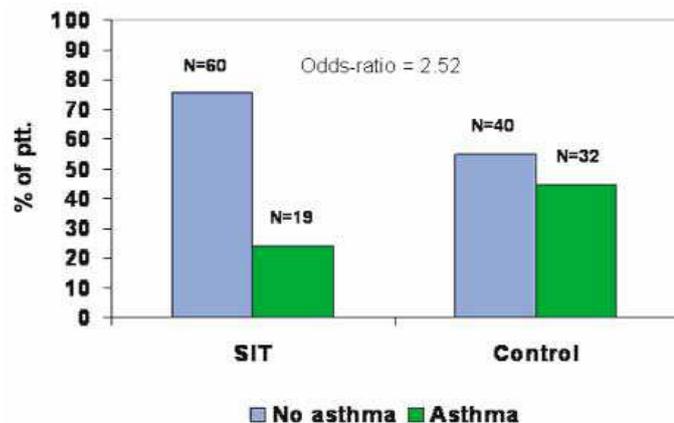
ii. Prévention de l'apparition d'un asthme.

La désensibilisation permet aussi de prévenir l'aggravation de la pathologie notamment avec l'apparition d'un asthme. Intérêt considérable lorsque l'on sait que l'asthme est une pathologie grave, répandue et coûteuse.

Plusieurs études ont prouvé l'effet préventif de l'apparition d'un asthme. En voici deux exemples :

- **"PAT-Study"** ("Preventive Allergy Treatment Study") [97] est une étude européenne randomisée, prospective, menée chez des enfants de six à quatorze ans, allergiques aux pollens de graminées et/ou de bouleau mais sans autre allergie cliniquement importante. Un groupe a reçu une immunothérapie spécifique pendant trois ans, l'autre un placebo. Tous avaient des symptômes modérés à sévères mais ne présentaient pas d'asthme au début de l'essai. Les résultats montrent bien que l'immunothérapie spécifique peut empêcher le développement de l'asthme chez des enfants atteints de rhinoconjonctivite allergique saisonnière : 24 % des enfants ayant bénéficié d'une désensibilisation ont développé un asthme contre 44 % dans le groupe contrôle. (Figure 52)

Figure 52 [97]: Pourcentage d'enfants après trois ans d'immunothérapie avec et sans asthme (N = 151).
Le nombre absolu d'enfants est présenté au dessus de chaque barre.



- **L'étude "November"** [98] évalue aussi l'effet préventif de l'immunothérapie spécifique par voie sublinguale aux pollens de graminées, conduite pendant trois ans chez des enfants âgés de cinq à quatorze ans. Tous présentent une rhinoconjonctivite aux pollens de graminées et sont monosensibilisés. Aucun enfant ne présente d'asthme à l'inclusion. Les résultats dévoilent un effet positif : l'asthme

est présent chez 8 enfants sur 45 (soit 18 %) dans le groupe traité contre 18 enfants sur 44 (soit 41 %) dans le groupe contrôle. (Figure 53)

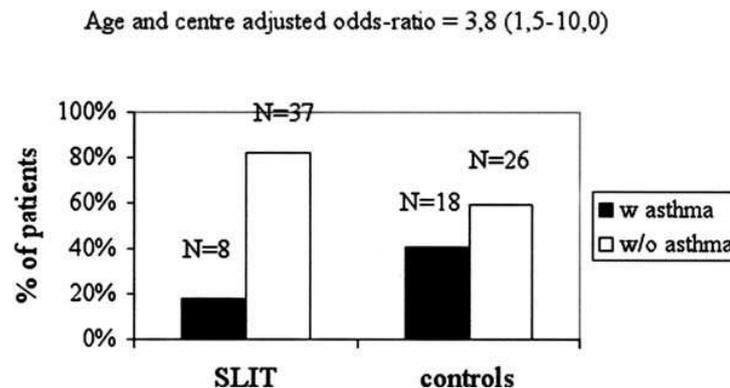


Figure 53 [98]: Pourcentage d'enfants avec et sans asthme après trois ans d'immunothérapie. Les chiffres absolus sont présentés au dessus des barres.

B. Mécanismes immunologiques de la désensibilisation.

Pour expliquer le principe de la désensibilisation, il est nécessaire de comprendre les mécanismes immunologiques qui induisent la réaction allergique. Ceux-ci ont été décrits dans la première partie. Les mécanismes immunologiques de la désensibilisation ne sont pas encore complètement élucidés néanmoins, la découverte des lymphocytes T régulateurs a permis une grande avancée.

L'immunothérapie spécifique permet d'acquérir une tolérance vis-à-vis de l'allergène. Elle induit de profondes modifications de la réponse immunitaire en agissant à la fois sur les mécanismes humoraux et cellulaires impliqués dans la réaction allergique. Elle conduit à une modification des réponses cellulaires T par réorientation du système Th2 vers le système Th1. Aussi, elle permet une modulation des réponses immunes par les lymphocytes T régulateurs (Treg) spécifiques de l'allergène.

1. La reprogrammation du système immunitaire.

Quelle que soit la voie d'administration utilisée, l'allergène est capté par les cellules présentatrices d'antigènes en particulier par les cellules dendritiques. On en distingue plusieurs types : les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) et les cellules dendritiques myéloïdes (mDC). La peau et la muqueuse buccale sont riches en mDC notamment de type Langerhans. Le type de cellules dendritiques présent au site d'administration est important. En effet, certaines sous-populations induisent plus facilement des réponses tolérogènes. L'antigène est donc internalisé au sein de la cellule dendritique après fixation sur le récepteur TLR. Il va être modifié et associé au CMH de classe II. La cellule dendritique subit alors des modifications phénotypiques et fonctionnelles : expression de marqueurs tels le CD23, de molécules du CMH de classe II, le récepteur de chimiokines CCR7 et diminution de l'expression des

récepteurs aux immunoglobulines, du récepteur de chimiokines CCR6. L'expression de ces molécules varie selon la sous-population de cellules dendritiques impliquée, la nature de l'allergène, sa posologie et le site d'administration. La maturation des cellules dendritiques s'accompagne aussi d'une modification de production de cytokines. La désensibilisation induit soit une production d'IL-12 et INF γ (cytokines pro-inflammatoires) ou d'IL-10 et TGF β selon la sous-population de cellules dendritiques impliquée. Le rôle exact des différentes sous-populations de cellules dendritiques est inconnu mais on sait que les cellules de Langerhans sont tolérogènes, ce qui explique une partie du mécanisme de l'immunothérapie spécifique. Les cellules dendritiques poursuivent leur maturation tout en migrant vers les organes lymphoïdes secondaires dans les douze heures suivant l'exposition. [99] Cette migration se fait via les canaux lymphatiques sous la dépendance de chimiokines. Elles vont alors rencontrer les lymphocytes T naïfs, les activer et induire leur différenciation. L'immunothérapie spécifique de l'allergène est responsable du recrutement et de l'activation de cellules dendritiques ayant la capacité de produire des cytokines pro-tolérogènes ou immunogènes.

2. La réorientation du système Th2 vers le système Th1.

Comme on l'a vu précédemment, chez le sujet allergique, on observe une différenciation lymphocytaire Th2 préférentiellement. L'immunothérapie spécifique conduit à une réorientation des lymphocytes vers la voie Th1. En effet, les cellules dendritiques produisent de l'IL-12, ce qui différencie les lymphocytes Th0 en Th1. Cette population lymphocytaire génère des cytokines pro-inflammatoires : TNF α et INF γ , ce qui inhibe la voie Th2. La diminution des cytokines IL-4 et IL-13, liée à la moindre polarisation Th2, est responsable d'une diminution de production d'IgE qui apparaît secondairement lors de la désensibilisation. De plus, la diminution de l'IL-4, IL-13, IL-9 et IL-5 conduit à une réduction des polynucléaires basophiles, des mastocytes et des polynucléaires éosinophiles et par conséquent à une réduction des symptômes.

3. La modification des lymphocytes B.

L'INF γ produit par les Th1 agit sur les lymphocytes B, notamment sur la commutation de classe des immunoglobulines, réduisant ainsi la production d'IgE. La repolarisation Th1 a aussi pour conséquence l'augmentation de la production d'IgA et d'IgG notamment la sous-classe d'IgG4 appelée « anticorps bloquant ». De ce fait, l'allergène va se fixer préférentiellement sur les IgG au détriment des IgE selon un mécanisme de compétition, ce qui prévient l'activation des mastocytes et polynucléaires basophiles. De plus, ces IgG inhibent la présentation antigénique dépendante des IgE et donc l'activation des lymphocytes Th2.

4. Les effets sur les cellules effectrices de l'allergie.

Ces cellules, à savoir les mastocytes et les polynucléaires basophiles, expriment à leur surface des récepteurs aux IgE de forte affinité (FcεRI) mais aussi des récepteurs aux IgG de faible affinité (FcεRIIB). Ces derniers sont couplés, dans leur partie cytoplasmique à des motifs inhibiteurs ITIM. Ainsi, la présence d'IgG sur son récepteur inhibe la signalisation cellulaire induite par la fixation d'IgE sur le récepteur FcεR1. L'inhibition de l'activation de ces cellules réduit leur dégranulation et par conséquent les symptômes de l'allergie.

5. La production de lymphocytes T régulateurs.

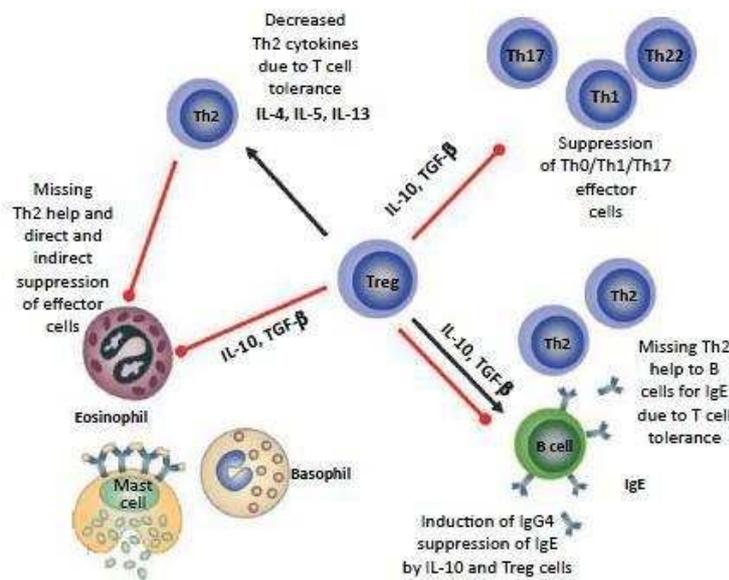


Figure 54 [100]: *Suppression des caractéristiques de l'inflammation allergique par les cellules Treg.*

Plus récemment, il a été montré que l'immunothérapie spécifique induit la production de lymphocytes régulateurs. C'est probablement le mécanisme le plus important de la désensibilisation. Au cours du traitement, certaines cellules dendritiques acquièrent la capacité à produire des cytokines pro-toléro-gènes : IL-10 et TGFβ et ainsi induisent la production de lymphocytes Treg. Plusieurs sous-types de Treg existent : les Tr1 qui produisent une grande quantité d'IL-10 et les Tr3 qui produisent plus de TGFβ. Les Tr1 semblent avoir un rôle majeur dans l'immunothérapie spécifique. En effet, la « tolérance clinique » vis-à-vis d'un allergène à savoir, la réduction des symptômes, est en corrélation avec la présence en périphérie de Tr1. Ces Tr1 augmentent dans les trois à six premiers mois de traitement et diminuent les mois qui suivent, ce qui suggère une implication durant la phase initiale de la désensibilisation.

Les Treg jouent un rôle central dans l'induction de tolérance grâce à la production d'IL-10 et de TGFβ. Ils participent au rééquilibrage de la balance Th1 vs Th2 en inhibant à la fois les lymphocytes Th1 et la polarisation Th2. Ils empêchent la

commutation de classe vers les IgE en favorisant celle conduisant à la production IgG4. Enfin, ils diminuent les cellules effectrices de l'allergie (mastocytes, polynucléaires basophiles, polynucléaires éosinophiles) par la production d'IL-10 mais aussi par suppression directe par contact cellulaire. (Figure 54)

[89] [100] [101]

C. Les différentes voies et formes d'administration.

La voie sous-cutanée fut la première à être utilisée, puis est apparue la voie sublinguale à partir des années 1990. (Figure 55) D'autres voies plus anecdotiques existent mais doivent être développées pour espérer un jour se généraliser.

Dates jalons	
1911	Développement de la SCIT
1960	Premier essai randomisé contrôlé SCIT
1960	Développement de la SLIT
1980	Extraits standardisés
1986	Premier essai randomisé contrôlé SLIT
2004	Développement des comprimés

Figure 55 [102]: *Historique de l'immunothérapie sous-cutanée et sublinguale.*

Quelque soit la voie utilisée, un extrait allergénique de qualité doit être produit et cela, dépend de la qualité de la matière première : les pollens de graminées. Stallergènes explique dans un dossier de presse la production des pollens de graminées. [103] Le laboratoire exploite jusqu'à 45 hectares de champs pour produire les pollens de cinq graminées : ivraie (*Lolium perenne*), pâturin (*Poa pratensis*), phléole (*Phleum pratense*), dactyle (*Dactylis glomerata*) et la flouve (*Anthoxanthum odoratum*). Le processus de purification est l'étape majeure qui garantit la bonne qualité des extraits de pollens et ce processus commence dès la récolte. Le laboratoire a mis en place une méthode d'aspiration automatisée qui permet de récolter les pollens les plus purs possibles. Les machines spécialement conçues et brevetées (annexe 1) permettent de récolter uniquement la tête des pollens et de maintenir les matières premières en bon état jusqu'à leur acheminement vers l'unité de production. Le calendrier de récolte des graminées respecte le calendrier naturel de pollinisation (de mars à septembre), assurant des extraits de pollens venant de grains mûrs et évitant ainsi que les pollens se mélangent les uns aux autres. Une fois dans l'unité de production, les pollens subissent un concassage puis sont tamisés, séchés et stockés avant d'être transformés en principe actif pharmaceutique. Les extraits de pollen sont contrôlés après chaque étape et les lots ne respectant pas les normes sont exclus. La matière première subit des étapes successives de transformation dans le respect des bonnes pratiques de fabrication avant l'obtention du pollen purifié.

1. La voie sous-cutanée.

a. La galénique.

La quasi-totalité des extraits allergéniques utilisés lors d'une immunothérapie spécifique par voie injectable sont absorbés sur phosphate de calcium ou hydroxyde d'aluminium. Les extraits aqueux ne sont plus utilisés en raison de la fréquence des effets secondaires. [104]

b. Les indications.

La voie sous-cutanée a prouvé son efficacité dans la rhinite et l'asthme allergiques ainsi que dans la sensibilisation au venin d'hyménoptères. L'immunothérapie spécifique est envisagée que pour des allergènes pour lesquels il existe des essais cliniques bien conduits démontrant une efficacité. [66]

La désensibilisation au venin d'hyménoptères peut se faire uniquement par voie sous-cutanée. [105] L'efficacité de l'immunothérapie spécifique sous-cutanée au venin de guêpe ou d'abeille est incontestable avec un effet persistant après l'arrêt du traitement. [106]

Les études sur la désensibilisation par voie sous-cutanée dans la rhinite allergique concernent un nombre limité d'allergènes : pollens de graminées, de bouleau ou d'ambrosie, les acariens et la moisissure *Alternaria*. Dans l'asthme, elles concernent les acariens, les pollens de graminées, de bouleau, d'ambrosie et les allergènes du chat (niveau de preuve faible pour ce dernier). [107]

Cette voie a été évaluée dans le traitement de l'allergie alimentaire à l'arachide mais des réactions anaphylactiques sont survenues et une telle approche a été abandonnée. [105] [108] [109]

c. Effets indésirables.

Le principal problème avec cette voie d'administration est sa tolérance. Des **réactions locales** sont fréquentes : œdème, érythème, nodules sous-cutanés. Des **réactions syndromiques** peuvent survenir : rhino-conjonctivite, asthme ainsi que des **réactions systémiques** : urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique. [104]

Ainsi, l'immunothérapie spécifique par voie sous-cutanée traditionnelle peut s'accompagner d'effets indésirables qui vont de réactions locales et locorégionales, le plus souvent bénignes, à des réactions pouvant être beaucoup plus sérieuses lorsqu'il s'agit d'asthme ou d'un choc anaphylactique. [89] Les réactions anaphylactiques engagent le pronostic vital mais sont néanmoins peu fréquentes.

La fréquence des réactions systémiques sévères est inférieure à 1 % mais, elle peut dépasser 36 % dans les cas de désensibilisation accélérée. Le risque d'accidents létaux est faible : il est estimé selon les études à 1 pour 2,5 millions d'injections à 1 pour 2,8 millions d'injections. [104]

Le risque de survenue d'une réaction systémique à la suite d'une injection de désensibilisation est plus important lorsque le patient se trouve dans un

environnement à forte densité d'allergènes. C'est pourquoi, l'immunothérapie spécifique débute toujours en mode pré-saisonnier. [110]

d. La conduite de la désensibilisation injectable aux pollens.

Nous évoquerons uniquement ici du protocole d'immunothérapie spécifique par voie sous-cutanée pour soigner les allergies aux pollens. Les protocoles pour la désensibilisation aux autres types d'allergies telles qu'au venin d'hyménoptères peuvent être différents.

Le traitement comporte une **phase d'initiation d'environ trois mois**. Les injections sont alors faites tous les sept jours, avec une augmentation rapide des doses, jusqu'à une dose maximale qui varie selon la tolérance du sujet. La concentration de départ est fonction du degré de sensibilité du patient : flacon à 0,01 IR ou IC/ml, flacon à 0,1 IR ou IC/ml. Pendant la phase d'entretien, la dose maximale atteinte est répétée toutes les deux à trois semaines, jusqu'à l'arrivée des pollens en cause. Cette date est déterminée en fonction du type de pollen, de la région et des conditions météorologiques. Lors de la saison pollinique, il est possible de poursuivre les injections. Néanmoins, pour des questions de sécurité, la dose injectée doit être réduite de 50 % au minimum. Certains auteurs proposent d'arrêter les injections durant la saison pollinique, d'autres, de les espacer à un intervalle de quatre semaines, en gardant une dose fixe correspondant au dixième de la dose maximale atteinte. Les années suivantes, la désensibilisation est reprise à une concentration dix fois plus forte que la première année et, la dose maximale atteinte avant le début de la pollinisation est souvent légèrement supérieure. Le traitement est répété durant trois à cinq ans. [104]

Quelques règles doivent être respectées pour limiter les risques : [104]

Avant l'injection, il faut tout d'abord **contrôler l'état du patient**. Le médecin interroge sur l'existence d'éventuelles réactions au cours de la précédente injection. Il demande aussi si un changement de situation pouvant interférer avec le traitement a eu lieu (maladie, traitement par bêtabloquant...). Un carnet de désensibilisation est donné au patient et relève toutes ces informations. En cas d'affection fébrile aiguë, l'injection sera décalée de quelques jours sans que la dose injectée ne soit modifiée. En cas d'interruption entre un et trois mois, il est préférable de recommencer la désensibilisation à la dose initiale du flacon en cours. En cas d'arrêt plus long, elle doit être reprise au début. Chez l'asthmatique, l'auscultation pulmonaire est systématique et éventuellement associée à une mesure du débit expiratoire de pointe (DEP). Si le DEP est < 80 % de la meilleure valeur du patient, l'injection ne sera pas pratiquée. [110]

Ensuite, avant chaque injection, **le flacon doit être contrôlé**. Une vérification de l'étiquetage est faite (allergène, concentration, date limite d'utilisation, nom du

patient...). Il faut aussi vérifier la dose à injecter selon les indications portées sur le carnet de désensibilisation et la prescription de l'allergologue.

Le médecin pratiquant l'injection doit disposer d'une **trousse d'urgence** contenant des ampoules injectables d'antihistaminiques, de corticoïdes et d'adrénaline, et un bêta-2-mimétique d'action rapide sous forme d'aérosol.

Lors de l'injection : Le flacon doit être agité au préalable. Le volume exact est ensuite prélevé en respectant les règles habituelles d'asepsie. L'injection se fait par voie sous-cutanée profonde stricte, à la face externe du bras ou à sa face postérieure. En cas de double immunothérapie, un délai de soixante minutes est nécessaire entre les deux injections, chacune étant réalisée sur un bras différent. Chez les patients asthmatiques ou hypersensibles, il est souhaitable de ne pas injecter le même jour.

Après l'injection, le patient est gardé en observation pendant trente minutes. La pratique de sport est déconseillée pour le reste de la journée.

2. La voie sublinguale.

La voie perlinguale, appelée aussi sublinguale, ne doit pas être confondue avec la voie orale. En effet, l'absorption se fait ici au niveau de la muqueuse buccale et non au sein du tube digestif. On distingue deux formes galéniques possibles : les solutions d'allergènes standardisées répondant à la réglementation « allergène préparé spécifiquement pour un individu » (APSI) et les comprimés. Cette voie a révolutionné l'accès à l'immunothérapie spécifique en simplifiant son administration.

a. Les gouttes.

i. La galénique.

Les traitements d'immunothérapie allergénique sont des préparations à base d'extraits d'Allergènes Préparés Spécialement pour un seul Individu (APSI). Deux laboratoires fabriquent ces gouttes : OSIRIS® (laboratoire ALK-Abello) et STALORAL® (laboratoire Stallergènes).

Ils sont produits en fonction du profil allergique du patient et sur la base de la prescription d'un allergologue. La fabrication des APSI nécessite un procédé de préparation complexe et précis mais très probant, de par son approche personnalisée qui reste unique dans l'industrie pharmaceutique. Afin d'assurer une qualité irréprochable de ses traitements, les laboratoires automatisent et standardisent l'ensemble de la production. Cela permet la reproductibilité des lots de l'activité allergénique. Chaque extrait allergénique standardisé est contrôlé et comparé à l'extrait de référence interne correspondant. [103] Les extraits de pollens sont dilués dans un mélange glycéro-salin. [104]

ii. Les indications.

La désensibilisation sous forme de goutte est très utilisée dans les allergies aux pollens (arbres, graminées...). Elle est aussi répandue pour lutter contre les allergies aux acariens. Les allergies aux moisissures ou poils d'animaux peuvent aussi bénéficier d'une immunothérapie spécifique sublinguale via les gouttes. Au total, les gouttes sont utilisées pour tout type de désensibilisation à l'exception des venins d'hyménoptères.

iii. Les effets indésirables.

On rencontre le plus souvent des **réactions locales** de type démangeaisons ou sensations de brûlures au niveau des lèvres avec parfois un léger gonflement sous la langue. Si les réactions locales se répètent, on peut proposer de déposer l'allergène sur un morceau de sucre ou de mie de pain qu'on laisse fondre sous la langue. Il est aussi possible de boire un peu d'eau après avoir dégluti l'allergène. Néanmoins, tous supports diluant la solution d'allergènes perturbent le contact entre la muqueuse sublinguale et l'extrait allergénique, ce qui diminue la reconnaissance de l'allergène par les cellules dendritiques. Il est donc préférable de prendre la solution pure.

Les **réactions systémiques** sont plus rares. Parfois des douleurs digestives de type coliques avec ou sans diarrhée surviennent. Si les symptômes se reproduisent, il est préférable de revenir à la dernière dose tolérée, de la répéter trois ou quatre fois et de reprendre ensuite la progression des doses.

Plus rarement, les patients peuvent présenter une **réapparition des signes de l'allergie** (rhinorrhée, prurit oculaire, gêne respiratoire) ou une asthénie. [104]

iv. La conduite de la désensibilisation par les gouttes.

L'immunothérapie spécifique par voie sublinguale permet un début de traitement plus tardif. Les prises d'allergènes sont quotidiennes. Lorsque la dose d'entretien est atteinte, il est possible d'espacer les prises à un jour sur deux ou trois fois par semaine. Certains patients trouvent plus simple de poursuivre le traitement quotidiennement afin d'éviter les oublis. Etant donné que la désensibilisation sublinguale ne provoque pas d'effet systémique sévère, il est souhaitable de poursuivre le traitement pendant toute la saison pollinique. Contrairement à l'immunothérapie sous-cutanée, ce traitement co-saisonnier est réalisé sans diminution de doses. L'arrêt du traitement est fonction de la date de fin de pollinisation de la plante. Le traitement est répété durant trois à cinq ans. [104]

Le traitement est pris au domicile du patient. Plusieurs techniques existent : seringue doseuse ou pompe. Quoi qu'il en soit, l'allergène est pris le matin à jeun, est déposé sous la langue, conservé pendant deux minutes puis avalé. En cas de double immunothérapie spécifique, il est souhaitable d'attendre au moins une heure entre les deux prises. Pour des raisons pratiques, le deuxième traitement peut être

pris avant le repas du midi, du goûter ou du dîner. Il faut éviter de se brosser les dents dans les minutes qui précèdent ou qui suivent la prise de l'allergène. [104]

En dehors d'un oubli, le traitement peut être interrompu de manière volontaire en cas d'affection intercurrente ou pour des raisons pratiques (voyage). Le traitement peut être repris sans changement, si l'interruption est de moins de sept jours. En cas d'arrêt d'une à quatre semaines, le traitement sera repris à la dose initiale du flacon en cours. Si l'arrêt est supérieur à quatre semaines, le patient doit impérativement consulter son médecin avant la reprise du traitement. [104]

b. Les comprimés.

En France, deux laboratoires ont développé depuis quelques années des formes comprimés à dissolution rapide, pour le traitement de l'allergie aux pollens de graminées. La spécialité **GRAZAX®** (Laboratoire ALK-Abello), contenant uniquement du pollen de phléole (*Phleum pratense*) a obtenu son AMM le 8 février 2007. [111] Cependant, il a fallu attendre 2011 pour qu'il soit mis en circulation en France. La spécialité **ORALAIR®** (Laboratoire Stallergènes) a eu son AMM plus tard, le 18 mars 2010. [112] A l'instar de GRAZAX®, sa commercialisation en France s'est faite qu'en 2012.

i. La galénique.

Ce sont des comprimés à dissolution instantanée, ce qui rend facile leur manipulation et leur absorption par rapport à la forme liquide. Ils permettent d'assurer une excellente reproductibilité de la dose administrée.

ii. Les indications.

Pour le moment, cette forme galénique existe uniquement pour les pollens de graminées. Il n'existe que deux comprimés sur le marché actuellement. Néanmoins, il est fort à parier que dans l'avenir, d'autres comprimés seront développés notamment pour les allergies aux acariens.

Plus de détails notamment sur les effets indésirables et la conduite de la désensibilisation par les comprimés seront donnés par la suite.

3. Autres voies.

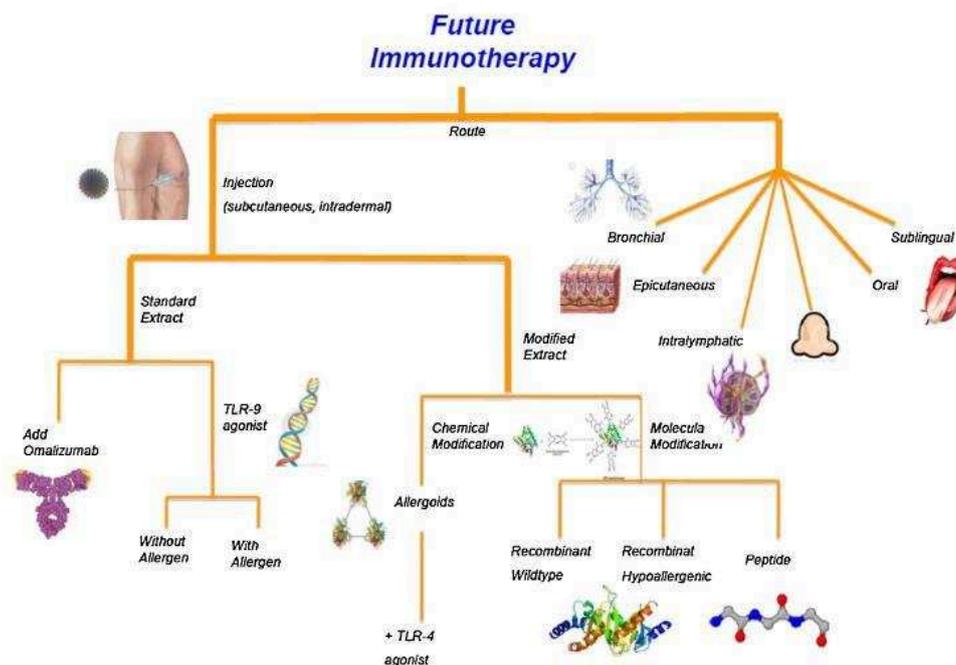


Figure 56 [113]: *Future potential immunotherapy treatments in clinical development.*

La voie nasale et la voie bronchique.

Ces voies occasionnent d'importants symptômes locaux ou généraux, ce qui freinent leur utilisation. [114]

La voie orale.

Elle s'est avérée décevante dans la prise en charge des allergies respiratoires mais pourrait être prometteuse dans le domaine de l'allergie alimentaire, en raison d'un mode d'action plus adapté à la physiopathologie de cette dernière. [115]

La voie épicutanée.

Deux études ont montré que l'immunothérapie allergénique (ITA) transdermique aux pollens de graminées, administrée grâce à un patch, permettrait une diminution des symptômes de rhinite [116] [117]. Néanmoins, l'apparition d'un eczéma au point d'application du patch a pu être fréquemment notée. Il pourrait s'agir d'une voie d'administration relativement sûre mais d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

La voie intralymphatique.

L'immunothérapie spécifique par voie lymphatique a été utilisée par *Senti et al.* [118] chez 165 patients atteints de rhinite allergique aux pollens de graminées, pendant trois ans et avec quatre doses. Cela consiste en l'injection d'allergènes directement dans les ganglions lymphatiques. C'est pour eux une voie d'immunisation sûre et efficace, qui ne nécessite que trois injections ce qui améliore le confort du patient et l'observance. C'est certainement une voie non conventionnelle mais qui pourrait s'avérer de grand avenir.

4. Perspectives.

Ces différentes formes d'administration vont encore évoluer. Des progrès sont à attendre dans la galénique de la voie sublinguale et dans la purification, la caractérisation et la production des allergènes. [89]

Les comprimés représentent une avancée majeure par rapport aux suspensions. Leur commercialisation est déjà effective pour les pollens de graminées mais le développement clinique se poursuit pour d'autres allergènes tels que les pollens de bouleau ou pour les acariens. Néanmoins, le coût de la mise en œuvre de ces comprimés est un frein à l'élargissement aux allergènes moins fréquents.

La **galénique des comprimés** est encore susceptible d'amélioration en incorporant par exemple des adjuvants ou des substances favorisant le contact avec la muqueuse. [119]

Les allergènes peuvent être modifiés par le glutaraldéhyde ou le formaldéhyde. On les appelle alors des **allergoïdes**. Cette modification réduit théoriquement les épitopes induisant une réponse IgE, tout en préservant les épitopes T.

L'équipe de *Casale TB et al.* [113] a effectué des essais avec le **Pollinex Quatro**, un extrait de pollen chimiquement modifié avec l'addition de TLR-4. Les récepteurs "Toll like" ("TLR") sont des récepteurs de l'immunité innée qui induisent une réponse à profil Th1 et régulatrice des lymphocytes T. Les essais réalisés chez l'adulte et chez l'enfant ont mis en évidence un bénéfice sur les scores symptômes et médicamenteux avec certains allergoïdes générés à partir de pollens de graminées. La question reste posée du maintien d'une immunogénicité équivalente de ces substances devenues moins allergéniques.

Des essais ont aussi été entrepris avec le **Tolamba**, extrait de pollens d'ambroisie chimiquement modifié avec l'addition de TLR-9. Cet allergoïde a été conçu pour avoir un effet inhibiteur en supprimant les cellules Th2 responsables de l'inflammation. Néanmoins, le développement a été arrêté : les données de l'étude DARTT n'étaient pas exploitables (symptômes minimes dans le groupe placebo). [120]

Les **recombinants**, produits par techniques de biologie moléculaire, sont une autre piste de développement. On peut avoir deux types de recombinants. Les recombinants dits **sauvages** ("wild-type") qui sont produits pour imiter l'allergène naturel. Les recombinants dits **hypoallergéniques** permettent de modifier l'immunogénicité de l'allergène en altérant le site de liaison des IgE spécifiques. Des essais ont été menés avec des allergènes recombinants de pollens de graminées ou avec plusieurs protéines Betv1 (protéines du bouleau) dans le cadre d'une immunothérapie par voie sous-cutanée ou sublinguale chez des patients rhinitiques et/ou asthmatiques. [121] Ces études sont très prometteuses, mais reste aujourd'hui à trouver un moyen de produire des « vaccins » de haute qualité, disponibles par les patients.

Une autre stratégie thérapeutique consiste à utiliser des **fragments peptidiques d'épitopes** de lymphocytes T de l'allergène afin d'induire une tolérance immunologique et une diminution de l'allergénicité. En effet, la petite taille des peptides réduit le phénomène de pontage des IgE à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Des essais ont été faits avec des allergènes de phanères de chat (Feld1) et de venin d'hyménoptères (Apim1). [122]

Les essais menés sur le **pré-traitement par omalizumab** de patients sous immunothérapie par voie sous-cutanée tendent à montrer que celui-ci conférerait une meilleure sécurité à la désensibilisation et apporterait une meilleure efficacité dans le contrôle des symptômes. L'omalizumab est un anticorps anti-IgE, humanisé, monoclonal, recombinant, qui réduirait les taux sériques d'IgE et de récepteur FcεR1 sur les cellules dendritiques, les mastocytes et les basophiles. Néanmoins, les données restent partielles notamment concernant le mode d'administration de l'omalizumab. De plus, les mécanismes immunologiques ne sont pas complètement connus. [123]

Enfin, une dernière stratégie thérapeutique consiste à utiliser une séquence d'ADN associé à l'allergène. L'oligonucléotide CpG sert d'adjuvant. Il est associé à des particules pseudo-virales afin de résister à la dégradation par les protéases. Des essais réalisés par *Senti et al.* [124] visent à montrer l'innocuité, la tolérance et l'efficacité de **QbG10** en tant qu'adjuvant de l'immunothérapie sous-cutanée, dans le traitement des allergies à un acarien ("HDM"). Les résultats sont prometteurs et appellent à la réalisation d'autres études.

En pratique, les formes idéales de l'immunothérapie spécifique devraient avoir les caractéristiques suivantes :

- utiliser des protéines natives ou recombinantes standardisées,
- induire une tolérance à long terme médiée par les lymphocytes T,
- supprimer la synthèse d'IgE et stimuler celle des IgG4 ou des IgA,
- ne pas induire la sous-classe d'IgG provoquant l'activation du complément,
- obtenir l'efficacité clinique à long terme avec un minimum de doses,
- être bien tolérées,
- être faciles à administrer,
- disposer de biomarqueurs d'efficacité d'apparition rapide. [125]

D. Comparaison entre la voie sous-cutanée et la voie sublinguale.

Peu d'études ont comparé la désensibilisation sous-cutanée à l'immunothérapie spécifique par voie sublinguale. Cependant, les nombreux essais sur la voie sublinguale démontrent une meilleure sécurité pour les patients ce qui amène à une plus large utilisation.

Auteur	Année	Type d'étude	Allergène	n patients
Piazza I. [134]	1993	Ouverte contrôlée	Acarien	43
Bernardis P. [131]	1996	Ouverte contrôlée	<i>Alternaria</i>	23
Quirino T. [126]	1996	RCT double dummy	Graminées	20
Mungan D. [129]	1999	RCT simple insu	Acarien	36
Khinchi M. [127]	2004	RCT double dummy	Bouleau	58
Mauro M. [128]	2007	RCT	Bouleau	47
Eifan A.O. [130]	2010	RCT	Acarien	48 (enfants)

Figure 57 [102]: Etudes comparatives SCIT versus SLIT.

RCT : Randomisée Contrôlée ; double dummy : chaque groupe reçoit les deux formes d'administration (immunothérapie sous-cutanée + placebo sublingual versus immunothérapie sublinguale + placebo sous-cutanée)

1. Comparaison d'efficacité.

L'immunothérapie spécifique sous-cutanée est efficace pour les rhinites allergiques aux pollens de graminées, d'ambrosie, de pariétaire, de bouleau, aux acariens, aux allergènes du chat. La voie sublinguale est efficace et validée pour des allergènes standardisés comme les graminées et les acariens (*Dermatophagoides*). [5]

Il a été constaté que la voie sublinguale permet d'accéder rapidement aux cellules de l'immunité du fait que la muqueuse sublinguale soit richement vascularisée. [101]

Les schémas thérapeutiques sont maintenant précisés et les doses cumulées d'allergènes sont vingt à cinq cents fois plus élevées dans la voie sublinguale que la voie sous-cutanée selon les extraits allergéniques et les études. [5] [121]

De rares publications comparant la voie sous-cutanée et la voie sublinguale ont retrouvé des résultats comparables sur l'amélioration des symptômes et sur la diminution de l'utilisation des médicaments. [5] (Figure 56)

- Etudes comparatives dans l'asthme saisonnier :

Dans l'étude *Quirino et al.* [126], 20 patients adultes avec une rhinoconjonctivite et un asthme allergiques saisonniers aux graminées ont été traités pendant douze mois. L'amélioration des scores symptomatiques et médicamenteux était évidente (versus placebo), sans différence significative entre les deux groupes. [102]

Dans l'étude *Khinchi et al.* [127], 58 patients avec une pollinose (rhinite et/ou asthme) allergique au bouleau ont été traités pendant deux ans selon le même schéma d'étude. Les résultats (versus placebo), limités par un faible comptage pollinique durant la seconde saison, ont montré une réduction des symptômes et du recours aux médicaments durant la première saison, plus marquée dans le groupe SCIT (immunothérapie sous-cutanée), mais de manière non significative, potentiellement en rapport avec le faible nombre de patients. [102]

L'étude *Mauro et al.* [128], randomisée, contrôlée, compare les effets cliniques et immunologiques de l'immunothérapie sous-cutanée et sublinguale chez 47 patients atteints d'une pollinose aux bétulacées. Il n'y a pas eu de différence significative

dans le score moyen des symptômes et le score médicamenteux entre les deux voies. Des réactions systémiques sont survenues dans 16 % des cas pour la voie sous-cutanée, aucun pour la voie sublinguale.

- **Etudes comparatives dans l'allergie aux acariens :**

L'étude *Piazza et al. [134]*, contrôlée, ouverte, a étudié les variations des taux d'IgE totales et spécifiques pour *Dermatophagoides pteronyssinus* chez des patients atteints de rhinite perannuelle, suite à une immunothérapie par voie sous-cutanée ou sublinguale ou nasale. Un bénéfice clinique a été observé uniquement pour la voie sous-cutanée.

L'étude *Mungan et al. [129]*, randomisée, contrôlée, a évalué les résultats cliniques et immunologiques (versus placebo) de l'immunothérapie sublinguale en comparaison à l'immunothérapie sous-cutanée chez 36 patients atteints de rhinite et d'asthme aux acariens, sur une période de un an. Les symptômes et le score médicamenteux étaient diminués dans les deux groupes.

L'étude *Eifan et al. [130]*, prospective, randomisée, contrôlée, ouverte, compare l'efficacité clinique et les mécanismes immunologiques de l'immunothérapie sous-cutanée et sublinguale chez les enfants atteints d'asthme ou de rhinite aux acariens. Les deux voies ont montré une amélioration clinique.

- **Etudes comparative dans l'allergie à *Alternaria* :**

L'étude *Bernardis et al. [131]*, contrôlée, ouverte, a comparé l'efficacité et la tolérance de l'immunothérapie sous-cutanée versus sublinguale par administration d'un même extrait purifié et standardisé de *Alternaria* sur une période de deux ans. La tolérance a été bonne pour la voie sublinguale, alors que des effets secondaires sont apparus avec la voie sous-cutanée. Une efficacité a été retenue pour les deux voies, se basant sur les symptômes et la consommation de médicaments avant et après le traitement.

Une étude d'une durée de cinq ans [132] a permis d'évaluer l'effet modificateur du GRAZAX® sur la maladie et son efficacité durable. Les observations sur les modifications immunologiques étaient en accord avec celles relevées après une immunothérapie sous-cutanée à long terme [133], à une exception près. Après traitement par comprimés d'allergènes de graminées, l'augmentation durable des concentrations sériques d'IgG4 était comparable à celle de l'activité bloquante sérique. En ce qui concerne la voie sous-cutanée, les concentrations en IgG4 ont diminué de 80 % pour se rapprocher des valeurs initiales. Ces résultats suggèrent que des mécanismes de régulation oraux, impliquant des interactions lymphocytes T-lymphocytes B, déclenchés par l'administration sublinguale d'allergène, pourraient se traduire par une plus grande proportion d'IgG4 de forte avidité, et donc la capacité à entrer en compétition avec les IgE. Dans la voie sous-cutanée, l'allergène est administré à distance de l'organe cible et les lymphocytes B produiraient une plus large gamme d'IgG4 de forte mais aussi de faible avidité. Seules les IgG4 de forte avidité persistent avec le temps.

En conclusion, **l'effet rémanent du traitement serait plus important avec la voie sublinguale en comparaison à la voie sous-cutanée.**

En conclusion, ces études sont toutes critiquables méthodologiquement car de faible puissance et certaines ne comportent pas de placebo. Seules deux études présentent une efficacité en faveur de la voie sous-cutanée. [127] [134] Elles sont difficiles à comparer du fait de l'hétérogénéité des schémas thérapeutiques. Il est à noter que l'efficacité clinique de l'immunothérapie sublinguale semble se renforcer avec la durée du traitement. En revanche, l'effet préventif sur l'apparition de nouvelles sensibilisations chez l'enfant a été confirmé pour la voie sous-cutanée [94] [95] mais est moins clairement établi pour la voie sublinguale. [135] [136] [102]

2. Comparaison de tolérance.

Le principal risque avec l'**immunothérapie sous-cutanée** est l'anaphylaxie. L'incidence des décès a été chiffrée à une pour deux millions d'injections dans la *méta-analyse Cochrane*, évaluant l'efficacité de la désensibilisation dans l'asthme. [137] [138] Par ailleurs, les réactions locales immédiates et tardives sont habituelles avec cette voie. Des études confirment que l'asthmatique a un risque plus élevé de présenter des manifestations syndromiques ou systémiques graves, en particulier lorsque l'asthme n'est pas contrôlé ou le VEMS est abaissé. [66] Tout cela justifie les nombreuses précautions à prendre pour l'immunothérapie par voie injectable. Les patients doivent être informés du rapport bénéfice/risque.

La sécurité est renforcée avec la **voie sublinguale** puisque les effets secondaires, locaux (prurit et œdème buccal) ou locorégionaux (douleurs gastro-intestinales voire nausées) dans la grande majorité et le plus souvent transitoires, sont mille fois moins fréquents que lors des injections d'allergènes ; asthmes et urticaires sont exceptionnels, un seul choc anaphylactique et aucun décès n'ont été rapportés. La fréquence des effets secondaires et leur sévérité diminuent nettement au fil des saisons. [5] [89]

L'immunothérapie sublinguale présente un meilleur profil de tolérance que la voie injectable, probablement en raison de la faible présence de cellules effectrices (mastocytes, éosinophiles) dans la muqueuse buccale par rapport à la peau. La bouche étant par ailleurs un lieu important d'initialisation de la tolérance immunitaire. [8]

3. D'un point de vue pratique.

La **désensibilisation sous-cutanée** doit toujours être prescrite par un allergologue et être administrée par un médecin expérimenté dans l'éventualité d'une réaction anaphylactique. Le médecin doit vérifier l'état clinique du patient, notamment avec une mesure du débit expiratoire de pointe (DEP). Le patient doit rester au moins trente minutes en observation dans le cabinet du médecin après l'injection. De

plus, elle nécessite des consultations fréquentes (à chaque injection). Le traitement peut être arrêté au cours de la saison pollinique. S'il est continué, il faut réduire la posologie. La dose maximale est atteinte en plusieurs semaines.

En ce qui concerne la **voie sublinguale**, la première dose est donnée au cabinet du médecin allergologue et est suivie d'une surveillance de trente minutes. Les doses suivantes sont prises par le patient, à son domicile, chaque jour. Une consultation le jour de la mise en place et à la fin du traitement sont suffisantes. [5] [89] La voie sublinguale permet l'auto-administration par le patient des différentes doses d'allergènes. Le prescripteur et la personne qui délivre devront l'informer précisément des modalités d'administration et de la conduite à tenir en cas d'effets secondaires, de façon à favoriser l'observance. Le traitement est poursuivi durant la saison pollinique sans modification de doses. La dose maximale est atteinte en quelques jours et est cent à quatre cents fois supérieures à celles utilisées avec la voie injectable. [107]

Le choix de la voie dépend de plusieurs éléments :

La **date de consultation du patient** est importante. En effet, étant donné que la progression des doses est plus lente par voie injectable, il est nécessaire de débiter le traitement plus précocement, dès le début de l'automne pour les pollens d'arbres et vers octobre/novembre pour les pollens de graminées. Avec la voie sublinguale, on débute le traitement quatre mois avant la saison pollinique. [104]

Le **mode de vie du patient** est aussi à prendre en compte. Du fait de l'absence d'injection et de son excellente tolérance, l'immunothérapie sublinguale semble être une voie de choix pour les enfants. [110] Il est seulement difficile pour les plus jeunes de garder sous la langue deux minutes les gouttes. Ces gouttes doivent être conservées au réfrigérateur, ce qui peut poser parfois problème en cas de voyage.

Les médecins recouvrant actuellement à la voie sublinguale estiment que l'observance est nettement meilleure que celle de la voie sous-cutanée, même si cette dernière présente l'avantage d'avoir une observance « vérifiable ». [5] [8] Une étude a montré l'adhérence importante à la désensibilisation sublinguale [139], retrouvée dans une moindre mesure par *Passalacqua et al.* [140], avec plus de 75 % de persistance chez 86 % des patients après six mois de traitement.

La voie-sublinguale, outre sa grande facilité de prise, génère moins de coûts médicaux (consultations, injections...). [8]

4. Tableau comparatif entre les deux voies.

	Voie sous-cutanée	Voie sublinguale
Mécanisme d'action		
Dépôt de l'allergène	A distance de l'organe cible	In situ
Dose cumulée d'allergène	20 à 500 fois plus élevée avec la voie sublinguale	
Indications	Utilisation possible pour la	Non utilisable pour la

	désensibilisation au venin d'hyménoptères	désensibilisation au venin d'hyménoptère
Efficacité	Comparable avec les deux voies d'administration	
Production IgG4	Diminution de 80 % de la concentration en IgG4 après arrêt du traitement	Augmentation durable des concentrations d'IgG4
Type IgG4	IgG4 de forte et de faible avidité	Plus grande proportion d'IgG4 de forte avidité
Tolérance		
Réactions locales	1 000 fois moins fréquentes avec la voie sublinguale	
Risque d'anaphylaxie	Risque plus important avec la voie sous-cutanée	
Fréquence des décès	1 pour 2 millions d'injections	Aucun
Aspect pratique		
Qui administre ?	Médecin expérimenté	Patient lui-même
Où ?	Injections à l'hôpital ou au cabinet avec une surveillance de 30 minutes	1 ^{ère} prise au cabinet du médecin avec une surveillance de 30 minutes puis au domicile du patient
Comment ?	Phase initiale de 3 mois, avec 1 injection tous les 7 jours jusqu'à la dose maximale	Phase initiale beaucoup plus courte jusqu'à la dose maximale
	En phase d'entretien, une injection toutes les 2 à 3 semaines	La prise est quotidienne
	Le traitement est arrêté lors de la saison pollinique ou la dose est diminuée	Pas d'arrêt au cours de la saison pollinique ni de diminution de dose
	Règles strictes avant, pendant et après les injections (contrôle de l'état du patient, contrôle du flacon, règles d'asepsie, trousse d'urgence...)	Quelques petites règles pour la bonne utilisation (prise le matin à jeun, dépôt sous la langue, on attend avant de déglutir, on évite le brossage des dents un peu avant et après la prise)
	Le traitement dure 3 à 5 ans	
Nombre de consultation	Consultations fréquentes, à chaque injection	Consultation avant la mise en place et à la fin du traitement
Dose maximale	Progression de doses plus lente, dose maximale atteinte en plusieurs semaines	Dose maximale d'emblée ou atteinte en quelques jours. Elle est 100 à 400 fois supérieure par rapport à la voie sous-cutanée
Observance	Observance certaine puisque que c'est le médecin qui injecte	Observance incertaine mais meilleur du fait de la facilité d'utilisation
Coûts	Importants (consultations, injections, ...)	Faibles (coût du traitement)

Si la comparaison des voies sublinguale et sous-cutanée en termes d'efficacité s'avère difficile et indique un besoin de nouvelles études comparatives appropriées, le risque et l'aspect pratique de ces traitements diffèrent clairement à l'avantage de la voie sublinguale. L'immunothérapie sublinguale est efficace et représente la voie la plus utilisée actuellement. De part ces aspects pratiques, l'observance est nettement meilleure. Sa présentation innovante sous forme de comprimés a été conçue pour faciliter l'accès des patients à l'immunothérapie spécifique en leur permettant de prendre leur traitement à domicile.

Conclusion de la deuxième partie:

L'immunothérapie spécifique est le seul traitement modifiant le cours naturel de l'allergie. Elle induit à long terme, par des mécanismes immunologiques complexes, une tolérance spécifique vis-à-vis d'un allergène donné. De plus, chez l'enfant, il a été démontré qu'elle prévenait l'apparition d'un asthme et de nouvelles sensibilisations. Le respect des conditions de prescription et des contre-indications est essentiel pour la sécurité du traitement et pour limiter la survenue d'évènements indésirables. Différentes voies d'administration existent, telles que la voie sous-cutanée ou sublinguale, d'autres font l'objet de recherches. Le choix entre l'une ou l'autre voie est fonction de l'allergène en cause mais aussi du mode de vie des patients et de leur souhait. Malgré l'efficacité démontrée de l'immunothérapie spécifique injectable, la possibilité d'effets secondaires systémiques rares mais parfois graves, la contrainte et l'inconfort liés aux injections régulières ont conduit, depuis plusieurs années, à rechercher d'autres voies d'administration. Les modes de désensibilisation ne cessent de se développer. Tout d'abord, pour garantir une meilleure tolérance et une meilleure adhésion au traitement, mais aussi pour élargir les champs d'application de la désensibilisation. L'avènement d'autres voies comme la voie sublinguale ou orale, permet d'espérer des avancées rapides dans le domaine de l'allergie au latex et de l'allergie alimentaire. [107] Des études comparant le rapport coût/efficacité entre les patients traités pendant trois ans par immunothérapie versus un traitement pharmacologique seul ont montré que la désensibilisation peut entraîner des économies pouvant atteindre 80 %. [105] [141]

III. La mise en place de la désensibilisation par voie sublinguale : GRAZAX® et ORALAIR®.

Dans cette partie, nous allons exclusivement nous concentrer sur la désensibilisation par voie sublinguale sous forme de comprimés. Nous présenterons deux médicaments novateurs dans le domaine de l'immunothérapie spécifique : GRAZAX® et ORALAIR®. Nous parlerons aussi du rôle du pharmacien lors de la délivrance de ces spécialités disponibles à l'officine. Au travers d'une étude de cas, nous tirerons les règles principales de prescriptions.

A. Les premiers comprimés de désensibilisation.

1. Généralités sur ces deux médicaments.

GRAZAX® et ORALAIR® sont des médicaments inscrits en liste I et donc soumis à prescription médicale. L'instauration du traitement est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement des pathologies allergiques.

a. Composition et forme pharmaceutique.

GRAZAX® :

GRAZAX® 75 000 SQ-T¹⁵ est un lyophilisat oral composé d'un extrait allergénique standardisé de pollen d'une graminée : la Phléole des prés (*Phleum pratense*) 75 000 SQ-T. C'est un lyophilisat oral blanc à blanc cassé, circulaire, avec une image imprimée en creux sur un côté, fabriqué à partir de gélatine (à base de poisson), de mannitol et d'hydroxyde de sodium. Les lyophilisats sont conditionnés dans une plaquette thermoformée en aluminium avec une pellicule amovible en aluminium. [142]

ORALAIR® :

ORALAIR® se présente sous forme de deux conditionnements : une boîte jaune (traitement d'initiation) dans laquelle il y a une plaquette de trois comprimés dosés à 100 IR¹⁶ et une plaquette de vingt-huit comprimés dosés à 300 IR ; et une boîte verte (traitement d'entretien) renfermant une plaquette de trente comprimés dosés à 300 IR. Les comprimés sublinguaux renferment un extrait allergénique de pollens de plusieurs graminées : le Dactyle aggloméré (*Dactylis glomerata L.*), la Flouve odorante (*Anthoxanthum odoratum L.*), l'Ivraie vivace (*Lodium perenne L.*), le Pâturin des prés (*Poa pratensis L.*), la Phléole des prés (*Phleum pratense L.*). Les comprimés sont gravés 100 ou 300 selon le dosage sur les deux faces, légèrement

¹⁵Comprimé à unités de qualité standardisée.

¹⁶Indice de réactivité : l'unité IR a été définie pour mesurer l'allergénicité d'un extrait allergénique. Un extrait allergénique titre 100IR/ml lorsque, utilisé en prick-test à l'aide d'une lancette standardisée (Stallerpoint®), il provoque une papule d'un diamètre de 7 mm (moyenne géométrique) chez 30 sujets sensibilisés à cet allergène. La réactivité cutanée de ces sujets est simultanément démontrée par la positivité d'un "prick-test" au phosphate de codéine à 9 % ou d'histamine à 10 mg/ml. L'unité IR de Stallergenes n'est pas comparable aux unités utilisées par d'autres fabricants d'allergènes.

tachetés blanc à beige, fabriqués à partir de mannitol, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et lactose monohydraté. [143]

b. Propriétés pharmacocinétiques.

GRAZAX® :

Les allergènes présents dans GRAZAX® sont constitués en majeure partie de polypeptides et de protéines qui doivent être dégradés au sein des voies digestives et au niveau tissulaire en acides aminés et en polypeptides de faibles poids moléculaires. Il est probable que le passage des allergènes jusqu'au système vasculaire soit négligeable. Par conséquent, aucune étude pharmacocinétique chez l'animal ou d'étude clinique visant à établir le profil pharmacocinétique et le métabolisme de GRAZAX® chez l'homme n'a été réalisée. [142]

ORALAIR® :

La plupart des allergènes contenus dans ORALAIR® sont un mélange de protéines et de glycoprotéines. Il n'y a pas de passage systémique des extraits allergéniques intacts. Aucune étude pharmacocinétique n'a été également conduite. [143]

c. Indications.

GRAZAX® est indiqué dans le traitement de désensibilisation afin de modifier l'évolution de la rhinite et de la conjonctivite allergiques déclenchées par les pollens de graminées chez les adultes et les enfants (à partir de 5 ans) ayant une symptomatologie clinique imputable à une allergie aux pollens de graminées avec confirmation diagnostique par un test cutané positif et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées. [142]

ORALAIR® est indiqué dans le traitement de la rhinite allergique, avec ou sans conjonctivite, aux pollens de graminées chez la même population et selon les mêmes conditions que le GRAZAX®. [143]

d. Posologie et mode d'administration.

i. Posologie.

GRAZAX® :

La posologie recommandée de GRAZAX® chez l'adulte et l'enfant (à partir de 5 ans) est de un lyophilisat oral (75 000 SQ-T) par jour. [142]

ORALAIR® :

La thérapie chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 5 ans se compose d'un traitement d'initiation incluant une augmentation progressive de la dose sur une durée de trois jours et un traitement d'entretien. Le premier jour de traitement, le patient prend un comprimé d'ORALAIR® 100 IR. Le deuxième jour, deux comprimés de 100 IR seront placés simultanément sous la langue. Ensuite, à partir du troisième

jour, il poursuit avec un comprimé d'ORALAIR® 300 IR par jour jusqu'à la fin de la saison pollinique. [143] (Figure 58)

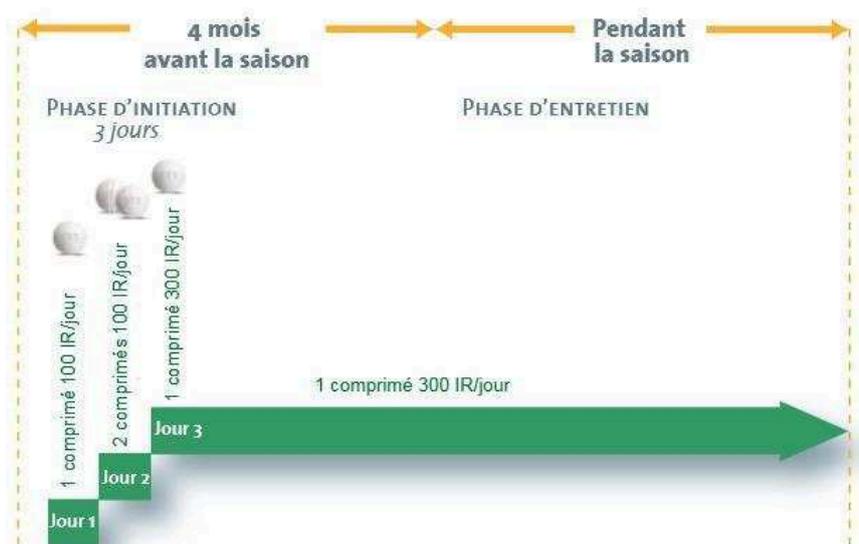


Figure 58: Schéma posologique d'ORALAIR®. (Source : Stallergènes)

Le traitement, que se soit par GRAZAX® ou ORALAIR®, doit être initié uniquement par des médecins expérimentés dans le traitement des pathologies allergiques et en mesure de traiter les réactions allergiques. Le traitement chez l'enfant devra être conduit par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies allergiques chez l'enfant. La sélection des enfants pouvant en bénéficier doit être rigoureuse, en prenant en considération le niveau d'efficacité attendu dans cette population. [142] [143]

ii. Mode d'administration.

La première prise de GRAZAX® ou d'ORALAIR® doit être effectuée sous surveillance médicale pendant environ vingt à trente minutes, afin de permettre au patient et au médecin d'évaluer la survenue d'éventuels effets indésirables et d'établir la conduite à tenir.

La durée du traitement préconisée par GRAZAX® et ORALAIR® est de trois ans.

S'il n'est pas observé d'amélioration significative des symptômes pendant la première saison des pollens, la poursuite du traitement n'est pas justifiée avec ces deux médicaments.

Pour obtenir l'effet recherché au cours de la première saison des pollens de graminées, il est recommandé de débiter le traitement au moins quatre mois avant la date prévue du début de la saison pollinique. Si le traitement n'est débuté que deux à trois mois avant cette saison, il est néanmoins possible d'observer une certaine efficacité. [142] [143]

e. Contre-indications.

GRAZAX® et ORALAIR® sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à l'un de leurs excipients mais aussi en cas d'affections malignes (ex : cancer) ou de maladies systémiques affectant le système immunitaire telles que des maladies auto-immunes, des maladies à complexes immuns ou de déficits immunitaires. Ils sont également contre-indiqués lors d'états inflammatoires de la cavité buccale associés à des symptômes sévères comme la présence de lichen plan buccal, avec ulcérations ou de mycose buccale sévère. Enfin, l'asthme non contrôlé ou sévère fait partie des contre-indications. Il se définit chez l'adulte par un VEMS inférieur à 70 % de la valeur théorique, après traitement médicamenteux adapté et chez l'enfant, par un VEMS inférieur à 80 % de la valeur théorique, après traitement médicamenteux adapté. De plus, ORALAIR® est contre-indiqué avec un traitement simultané par bêtabloquants. [142] [143]

f. Interactions médicamenteuses.

L'administration concomitante au GRAZAX® de médicaments symptomatiques de l'allergie (par exemple : anti-histaminiques, corticostéroïdes et agents inhibant la dégranulation des mastocytes) peut augmenter la tolérance clinique de l'immunothérapie. Aucune interaction n'a été rapportée lors des études cliniques menées avec ORALAIR® et au cours desquelles les patients pouvaient prendre des médicaments symptomatiques de l'allergie.

Aucune donnée n'est disponible concernant les risques éventuels d'une immunothérapie simultanée avec d'autres allergènes pendant le traitement par GRAZAX® ou ORALAIR®. [142] [143]

2. Mécanisme d'action des comprimés de désensibilisation.

Pour mémoire, l'objectif de l'immunothérapie spécifique est de rediriger le système immunitaire du patient allergique vers une réponse Th1 d'une part (c'est l'immunodéviation) et, d'autre part, vers une réponse T régulatrice (c'est l'immunosuppression).

Dans le cadre d'une désensibilisation par voie sublinguale, l'allergène est capturé en quinze à trente minutes par les cellules dendritiques orales ; il n'est donc pas absorbé dans le sang de façon significative. Ces cellules vont ensuite migrer en douze à vingt quatre heures dans les ganglions lymphatiques proximaux (chaîne cervicale/sous-maxillaire), où elles présentent l'allergène aux lymphocytes T auxiliaires CD4+ naïfs. Ces derniers, grâce à l'environnement cytokinique, vont se multiplier et se différencier en lymphocytes Th1 et T régulateurs en deux à cinq jours puis vont migrer en périphérie pour rejoindre les tissus. (Figure 59)

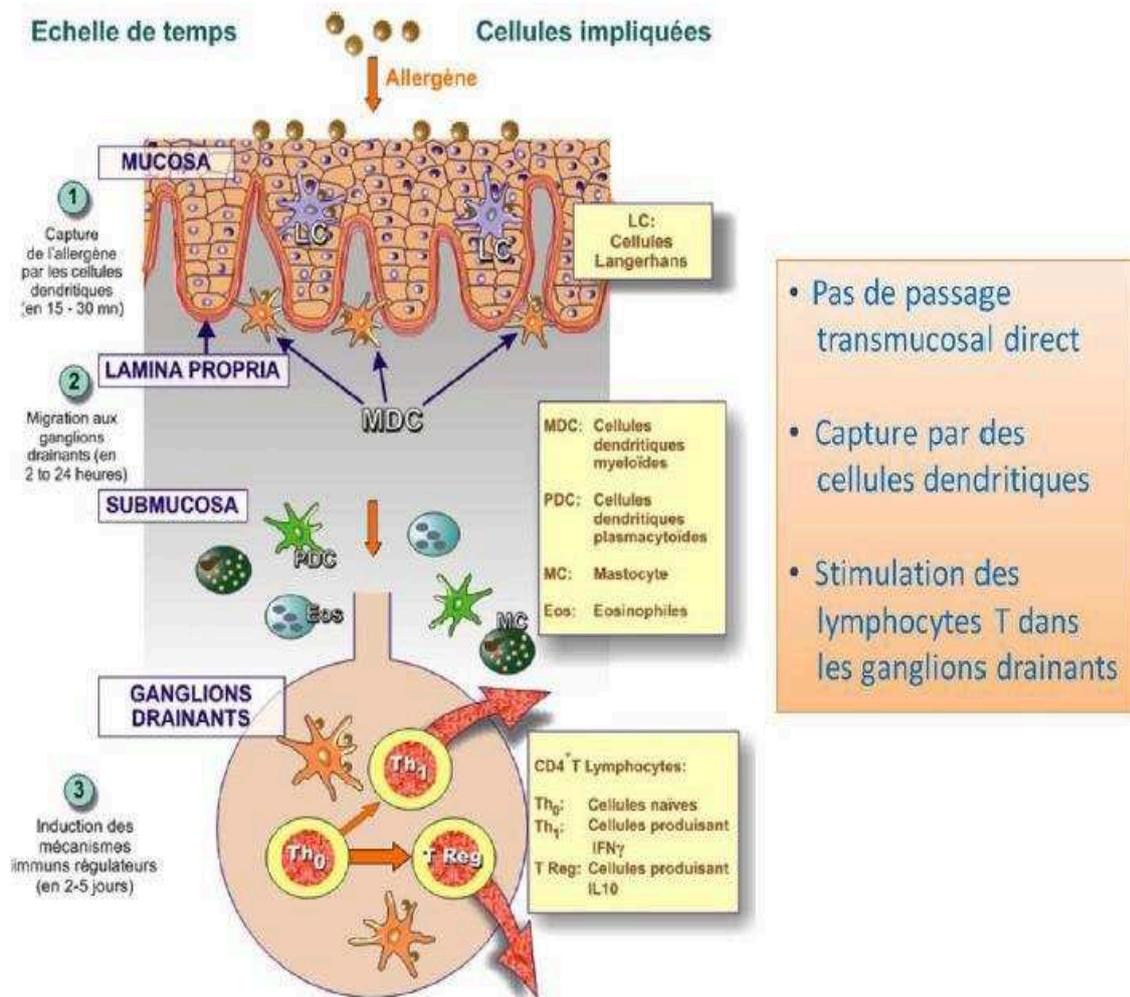


Figure 59 [144]: Mécanismes immunologiques de l'immunothérapie sublinguale.

La muqueuse buccale est caractérisée par un nombre important de cellules dendritiques de type Langerhans, qui expriment constitutivement à leur surface des récepteurs de forte (Fc ϵ RI) et faible (CD23) affinité pour les IgE. [145] Ces récepteurs, via les IgE, sont susceptibles de faciliter la capture de l'allergène. Ces récepteurs activés induisent une cascade de réaction intracellulaire qui amène la cellule dendritique à produire de l'IL-10, du TGF- β et de l'indole-amine-2-dioxygénase (IDO). [101] L'IDO est une enzyme qui catabolise le tryptophane, conduisant à une diminution de la prolifération des lymphocytes T et participant ainsi au maintien d'un état asymptomatique. [146] [147] Les lymphocytes T régulateurs inhibent, par production d'IL-10 et TGF- β ou par contact cellulaire, le recrutement et l'activation de cellules pro-inflammatoires (mastocytes, polynucléaires basophiles, polynucléaires éosinophiles) ainsi que la production d'IgE tout en stimulant la production d'IgG4 ou d'IgA. Une administration locale, ici sublinguale, conduit à l'induction d'une réponse lymphocytaire systémique permettant une tolérance spécifique de l'allergène à long terme.

Les cellules pro-inflammatoires, à savoir les mastocytes et les polynucléaires éosinophiles, sont peu présentes dans la sous-muqueuse buccale. Ainsi, leur contact avec l'allergène est limité sauf en cas de plaies buccales où les mastocytes semblent davantage localisés en surface. Cette observation explique le bon profil d'innocuité

associé à l'immunothérapie sublinguale. [144] De plus, la zone sublinguale est très vascularisée et les vaisseaux sanguins affluent directement dans la veine jugulaire. Ainsi, les allergènes administrés par voie sublinguale sont rapidement captés par les cellules dendritiques.

Le système immunitaire buccal est orienté par défaut vers l'induction de réponses tolérogènes à l'antigène. Ce phénotype « régulateur » semble être associé aux différentes populations de cellules dendritiques présentes dans la bouche. C'est pourquoi, l'immunothérapie spécifique sublinguale est particulièrement appropriée pour induire une tolérance spécifique à un allergène. (Figure 60)

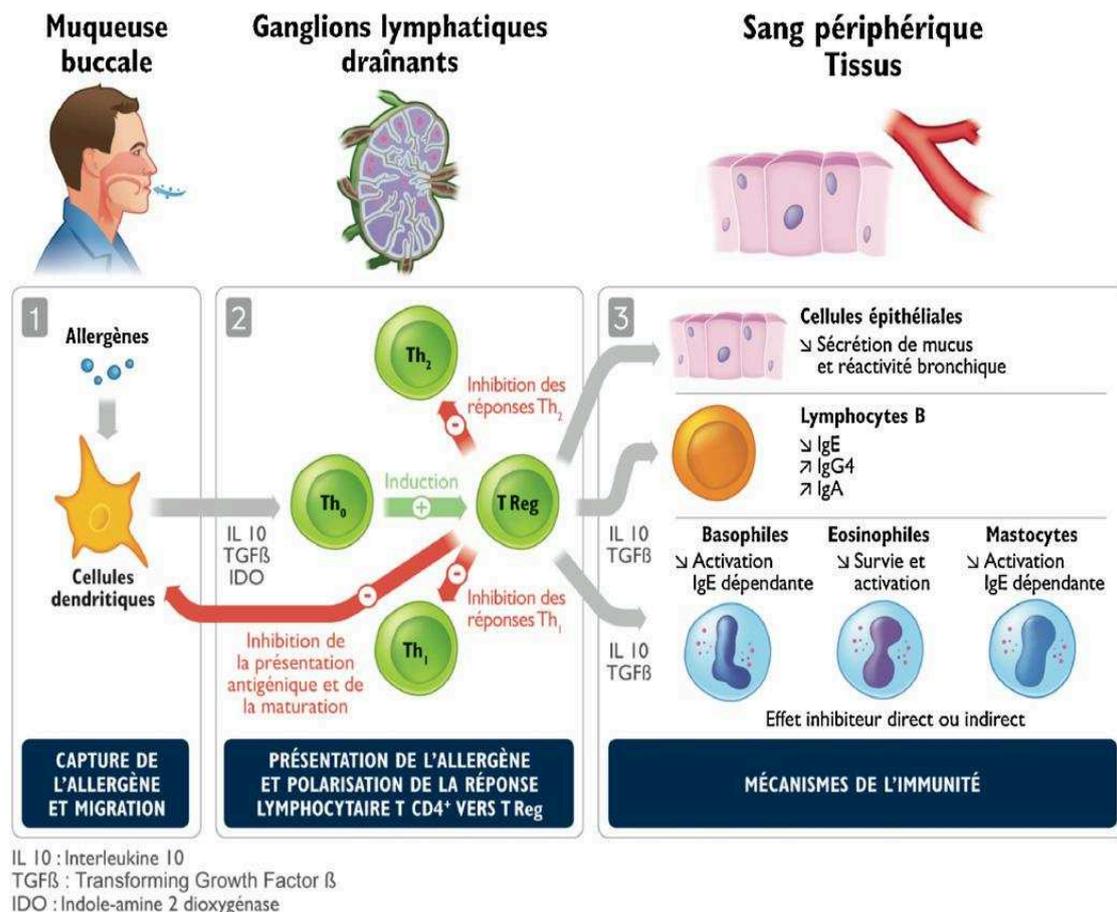


Figure 60 [148]: Mécanismes immunologiques de l'immunothérapie spécifique sublinguale (ITSL).

3. Effets indésirables, mises en garde et précautions d'emploi.

a. Effets indésirables.

i. De GRAZAX®.

L'étude GT-8 [132] détermine à 70 % le nombre de patients ayant rapporté des effets indésirables au cours de la première année de traitement avec GRAZAX®. Cette valeur est nettement plus faible au cours de la deuxième année de traitement.

Le RCP de GRAZAX® précise que les effets indésirables notés très fréquemment (>1/10) ont été des réactions allergiques locales buccales, en général d'intensité légère à modérée. Dans la majorité des cas, les réactions sont apparues précocement au cours du traitement, ont duré quelques minutes à plusieurs heures et ont eu tendance à disparaître spontanément dans les un à sept jours suivants.

Les effets indésirables notés au cours des essais cliniques chez l'adulte ont été : [132]

- Très fréquents (≥1/10) :

Prurit auriculaire, irritation de la gorge, éternuements, œdème buccal, prurit buccal.

- Fréquents (entre 1/10 et 1/100) :

Céphalées, paresthésies buccales, prurit oculaire, conjonctivite, toux, asthme, pharyngite, irritations des voies nasales, constriction du pharynx, gonflement bucco-pharyngé, dyspepsies et nausées, gêne au niveau buccal, gonflement de la langue ou glossodynie, prurit, urticaire.

- Peu fréquents (entre 1/100 et 1/1000) :

Etourdissements, œdème palpébral, bronchospasme, gêne pharyngée, œdème pharyngée, angio-œdème avec œdème du visage, de la cavité buccale et du pharynx.

Depuis la commercialisation de GRAZAX®, trente et une réactions anaphylactiques (ou réactions allergiques systémiques) ont été notées, dont quatorze graves, parmi lesquelles six sont survenues entre les deux jours et huit semaines après l'instauration du traitement. [111] Les réactions allergiques systémiques sont rares mais soulignent l'importance de débiter le traitement sous surveillance médicale.

Les réactions systémiques pouvant survenir incluent : [132]

Flushs, prurit intense de la paume des mains, de la plante des pieds et des autres régions du corps (de type urticarien), une sensation de chaleur, de malaise général, une agitation/anxiété.

En cas d'apparition de réactions systémiques sévères, d'angio-œdème, de trouble de la déglutition, de dyspnée, de modification de la voix, d'hypotension ou de gêne pharyngée, un médecin devra être immédiatement contacté.

Les effets indésirables observés chez les enfants traités par GRAZAX® ont été similaires à ceux observés chez l'adulte. Les infections des voies respiratoires hautes, les douleurs abdominales et les vomissements ont été plus souvent rencontrés que dans la population adulte.

ii. D'ORALAIR®.

Lors d'un traitement par ORALAIR®, le patient est exposé à des allergènes pouvant provoquer des réactions allergiques locales et/ou systémiques. Des **réactions allergiques locales légères à modérées** peuvent apparaître au cours du traitement (gonflement, gêne buccale). Dans 50 % des cas, ces réactions surviennent au cours des trois premiers jours de traitement (lors de l'augmentation de la dose). Un traitement symptomatique peut alors être envisagé. Dans de très rares cas, des **réactions allergiques plus importantes** peuvent se manifester telles

que des sensations de gonflement dans la gorge, des troubles de la déglutition ou gêne respiratoire et dysphonie. Le patient doit alors consulter immédiatement et le traitement doit être arrêté.

Dans l'étude VO34.04 [129] faite chez l'adulte, 63 % des patients ont déclaré souffrir d'effets indésirables liés à la prise du traitement contre 49 % dans le groupe placebo. Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de cette étude et sont consignés dans le RCP du produit. Nous allons les énumérer par ordre de fréquence :

- Très fréquent (≥ 1/10) :

Irritation de la gorge, prurit oral.

- Fréquent (entre 1/10 et 1/100) :

Céphalées, paresthésies, conjonctivite, prurit oculaire, prurit de l'oreille, dyspnée, gonflement oropharyngé, congestion nasale, rhinorrhée, rhinite, sécheresses de la gorge et de la bouche, éternuements, gêne nasale, épigastralgies, nausées, dyspepsies, glossite, glossodynie, gonflement de la langue, vésicules buccales, œdème de la face, urticaire, sensation de corps étranger dans la bouche, fatigue.

- Peu fréquent (entre 1/100 et 1/1000) :

Dysgueusies, vertiges, sécheresses nasales, sensations de gorge serrée, colite, stomatite, dysphagie, ptyalisme, diarrhées, gênes abdominales, gênes thoraciques, œdèmes périphériques.

Chez l'enfant, les effets indésirables sont similaires à ceux observés chez l'adulte. Néanmoins, des vomissements et des douleurs abdominales peuvent survenir plus fréquemment. De plus, ils sont sujets à développer une dermatite atopique (fréquent), un eczéma (peu fréquent) et des infections types angine, bronchite, grippe (peu fréquent).

b. Mises en garde et précautions d'emploi.

En cas de **chirurgie bucco-dentaire**, y compris d'extraction dentaire, ou de **perte des dents de lait chez l'enfant**, le traitement par GRAZAX® ou ORALAIR® doit être interrompu pendant au moins sept jours afin de permettre la cicatrisation de la cavité buccale. Le traitement par ORALAIR® pourra être repris à la dose d'entretien mais, en cas d'interruption pendant une durée plus longue, la reprise pourra se faire à la dose d'entretien uniquement sous surveillance médicale.

Chez les enfants ayant un **asthme concomitant** et présentant une **infection aiguë des voies respiratoires hautes**, le traitement par GRAZAX® doit être temporairement interrompu jusqu'à guérison de l'infection.

Un traitement par GRAZAX® expose le patient aux allergènes auxquels il est allergique. Ainsi, des **réactions allergiques locales**, en général légères à modérées, peuvent survenir pendant le traitement. Si tel est le cas, un médicament symptomatique de l'allergie doit être envisagé. De rares cas de **réactions allergiques systémiques sévères** ont été rapportés depuis la commercialisation, soulignant l'importance de débiter le traitement sous surveillance médicale. Un médecin devra alors être immédiatement contacté et le traitement devra être interrompu définitivement sauf avis contraire du médecin.

Lorsque qu'un asthme est associé, l'apparition de symptômes ou de signes révélant une **aggravation de l'asthme** doit conduire à l'interruption du traitement et à la consultation immédiate d'un médecin, qui réévaluera la conduite à tenir et le bien fondé ou non de la poursuite du traitement.

Chez les patients ayant déjà présenté une **réaction systémique à la suite d'une immunothérapie aux graminées par voie sous-cutanée**, le risque de réactions sévères sous GRAZAX® ou ORALAIR® est plus important. C'est pourquoi, le traitement sera initié prudemment avec, à disposition, une trousse d'urgence avec notamment de l'adrénaline. Toutefois, il faudra être prudent chez les patients sous antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs de la mono-amine-oxydase (IMAO) qui potentialisent les effets de l'adrénaline jusqu'à mettre le pronostic vital en jeu. Ce risque devra être pris en considération avant de débiter l'immunothérapie spécifique.

La **vaccination** pourra être envisagée sans interrompre le traitement par GRAZAX® ou ORALAIR® seulement après un examen médical évaluant l'état général du patient.

GRAZAX® renferme de la gélatine dérivée de poisson. Les données disponibles n'ont pas mis en évidence de risque accru de réactions allergiques chez les **patients souffrant d'une allergie sévère au poisson**. Toutefois, il convient de garder en mémoire cette information lors de l'initiation d'une désensibilisation par ce médicament.

ORALAIR® contient du lactose. Ainsi, son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une **intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose** (maladies héréditaires rares). [142] [143]

En ce qui concerne la grossesse et l'allaitement :

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal n'indiquent pas de risque accru pour le fœtus, néanmoins, le traitement par GRAZAX® ou ORALAIR® ne doit pas être initié au cours de la grossesse. Si une grossesse survient au cours du traitement, le médecin doit évaluer le bien fondé de la poursuite du traitement, en prenant en considération les réactions apparues lors des prises précédentes et en examinant l'état général de la patiente, dont la fonction respiratoire.

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme allaitante. Il n'est pas attendu d'effets spécifiques chez les enfants allaités. Néanmoins, il est préférable de ne pas initier une immunothérapie au cours de l'allaitement. Si la patiente est toutefois sous traitement au moment de l'accouchement, elle peut allaiter sous étroite surveillance. [142] [143]

4. Conseils du pharmacien lors de la délivrance.

Lors de la délivrance des comprimés de désensibilisation, il est important d'expliquer au patient, simplement, à quoi ils servent. La compréhension du traitement est la première étape pour son adhésion. « C'est un traitement destiné à

augmenter la tolérance aux pollens de graminées dans le but de réduire vos symptômes allergiques. »

Il est nécessaire de voir son allergologue en début d'année afin de mettre en place le traitement et avoir son ordonnance pour toute la saison. On détermine avec lui la date de début de la désensibilisation et la date d'arrêt. Il est important de commencer le traitement avant la saison pollinique (environ quatre mois avant) jusqu'à son achèvement. La désensibilisation est un traitement long qui doit être poursuivi pendant trois ans consécutifs pour être efficace à long terme.

Il est recommandé de choisir l'heure de prise avec le patient afin de favoriser une meilleure observance. Des rappels sur le calendrier ou avec le téléphone peuvent être utiles, la prise peut s'accompagner d'un geste du quotidien. Il est important de ne pas oublier de prise. En cas de voyage, prévoir la quantité de traitement nécessaire. Ne pas oublier d'aller chercher ses renouvellements à la pharmacie avec son ordonnance.

Le patient ne doit pas décider seul de la reprise de son traitement si celui-ci a été interrompu. Le premier comprimé doit toujours être pris sous surveillance médicale durant trente minutes. En cas d'oubli ponctuel, ne pas doubler la dose le jour suivant pour compenser. Si le traitement a été interrompu pendant moins d'une semaine, il peut être repris là où il a été arrêté. Si l'oubli date de plus d'une semaine, c'est au médecin de déterminer les modalités de reprise du traitement.

Comme tous médicaments, les comprimés de désensibilisation sont susceptibles d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soit pas sujet. Les effets indésirables fréquents sont les démangeaisons buccales et des irritations de la gorge. Ces réactions allergiques locales sont légères à modérées et apparaissent dans 50 % des cas durant les premiers jours du traitement et disparaissent rapidement. Dans de très rares cas, des réactions allergiques plus importantes peuvent apparaître avec des sensations de gonflement dans la gorge, des difficultés à avaler ou à respirer et des modifications de la voix. Ces signes doivent amener le patient à contacter son médecin traitant. Le traitement doit être arrêté immédiatement jusqu'à ce que le médecin donne d'autres instructions.

MODALITÉS DE PRISE^{2,3}

- 1 EXTRAIRE LE LYOPHILISAT AVEC DES DOIGTS SECS**

Détacher la bande marquée en haut de la plaquette
- 2 PLACER LE LYOPHILISAT SOUS LA LANGUE**

Soulever l'opercule en respectant le sens d'ouverture indiqué
- 3 NE PAS DÉGLUTIR PENDANT LA 1^{re} MINUTE**

Dissolution instantanée

Attendre 5 minutes avant de manger ou boire

- Il n'est pas nécessaire d'être à jeun
- Pas de précaution particulière de conservation
- Choisir l'heure de la prise avec le patient pour favoriser une meilleure observance

2. Résumé des Caractéristiques du Produit
3. Notice du Produit

Le comprimé de GRAZAX® doit être retiré de la plaquette thermoformée avec des doigts secs et déposé immédiatement sous la langue, où il se dissout instantanément. Il faut détacher la bande marquée en haut de la plaquette, afin de détacher une cupule du blister contenant un comprimé. L'opercule doit être soulevé en respectant le sens d'ouverture indiqué, il ne faut pas presser le comprimé contre la pellicule sinon il pourrait se casser. Le comprimé doit être pris immédiatement car il est sensible à l'humidité. (Figure 61)

Figure 61 [150]: Modalités de prise.

Il est recommandé de ne pas déglutir pendant au moins une minute et de ne pas absorber d'aliment ni de boisson dans les cinq minutes qui suivent la prise de ces médicaments.

Il n'est pas nécessaire d'être à jeun pour prendre le comprimé de GRAZAX®. En revanche, pour ORALAIR®, il est recommandé de prendre le comprimé le matin, à jeun.

Il n'y a pas de précaution particulière de conservation pour ces deux médicaments.

B. Les études sur l'efficacité et la tolérance de ces médicaments.

Dans cette partie, nous allons analyser les études qui ont permis la commercialisation de GRAZAX® et d'ORALAIR® en France. De nombreuses études, dans différents pays, ont été réalisées. Les conclusions sont équivalentes. C'est pourquoi, j'ai choisi de présenter en détail les études les plus récentes, retenues par la commission de transparence de l'HAS¹⁷. Les autres études seront vues plus succinctement.

1. Etudes sur l'efficacité du GRAZAX®.

a. Etude GT-08, 2012.

Durham et al. [132] ont évalué l'effet modificateur de GRAZAX® sur la maladie et son efficacité durable dans un essai à long terme.

i. Méthodes.

Cette étude contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, a été menée chez l'adulte sur une durée de cinq ans. Elle comprenait une partie avec traitement (3 ans : 2005, 2006, 2007) et une partie de suivi sans traitement (2008 et 2009). Le double aveugle a été maintenu pendant toute la durée de l'étude. Cet essai concernait les adultes, présentant des antécédents de rhino-conjonctivite allergique modérée à sévère, induite par les pollens de graminées, avec ou sans asthme, insuffisamment contrôlée par les médicaments symptomatiques.

Critères d'inclusion : Il fallait avoir entre 18 et 65 ans, avoir eu au moins pendant deux ans des épisodes de rhino-conjonctivite induits par les pollens de graminées, avoir un résultat positif au "prick-test" (diamètre de la papule > 3 mm) et un dosage des IgE spécifiques positif à l'allergène de *Phleum pratense*.

Les critères d'évaluation comprenaient : le score de consommation en médicament moyen (les traitements et posologies autorisés ont été définis en fonction de l'intensité des symptômes, pour la rhino-conjonctivite et pour l'asthme, et un score a été attribué à chaque traitement) mais aussi le score quotidien moyen

¹⁷ Haute Autorité de Santé.

des symptômes de rhino-conjonctivite (six symptômes, chacun côté de 0 à 3 : écoulement nasal, obstruction nasale, éternuement, irritation, yeux rouges irrités et larmolement). Ces scores, médicamenteux et symptômes, ont été établis pour la rhino-conjonctivite et l'asthme ; des scores combinés ont été évalués. Ont aussi été étudiés : la qualité de vie, les jours avec symptômes sévères, ainsi que des critères immunologiques et de tolérance.

Pour la première partie de l'étude (2005), le traitement a été débuté au moins seize semaines avant le début prévu de la saison des pollens de graminées et poursuivi pendant toute la saison 2005. Les sujets ayant accepté de participer à l'extension de l'étude ont continué le traitement pendant deux années supplémentaires (2006 et 2007) et ont été suivis pendant les années 2008 et 2009 sans recevoir de traitement.

ii. Résultats.

Année de traitement	2005		2006		2007	
	Placebo	Grazax®	Placebo	Grazax®	Placebo	Grazax®
N inclus – n analysés	318-286	316-282	162-144	189-172	138-127	170-160
Score de symptômes moyen	4,14	2,85	3,76	2,40	3,59	2,56
Différence des moyennes (%) [IC 95%]	1,29 (31%) [0,90 ; 1,68]		1,36 (36%) [0,86 ; 1,86]		1,04 (29%) [0,52 ; 1,56]	
Score médicamenteux moyen	2,68	1,65	3,19	1,74	3,04	1,82
Différence des moyennes (%) [IC 95%]	1,03 (39%) [0,63 ; 1,44]		1,45 (46%) [0,75 ; 2,16]		1,22 (40%) [0,52 ; 1,92]	

Figure 62 [151] [6]: Résultats d'efficacité des trois premières années de l'étude.

Année de suivi	2008		2009	
	Placebo	Grazax®	Placebo	Grazax®
N inclus – n analysés	126-115	157-142	113-104	145-137
Score de symptômes moyen	3,63	2,68	3,4	2,56
Différence des moyennes (%) [IC 95%]	0,95 (26%) [0,4 ; 1,50]		0,84 (24,8%) [0,28 ; 1,4]	
Score médicamenteux moyen	3,25	2,32	3,04	2,42
Différence des moyennes (%) [IC 95%]	0,93 (29%) [0,14 ; 1,72]		0,62 (20,3%) [-0,15 ; 1,38]	

Figure 63 [151] [6]: Résultats d'efficacité des deux dernières années de l'étude.

Le **score moyen quotidien des symptômes** de rhino-conjonctivite a été diminué de 25 à 36 % dans le groupe actif en comparaison au groupe placebo. (Figure 62 et 63)

Une réduction, variant selon les saisons, de 20 à 45 % a été observée pour le **score quotidien médicamenteux** de rhino-conjonctivite. (Figure 58 et 59)

Le **score combiné pondéré** de rhino-conjonctivite a diminué de 27 à 41 % en faveur du traitement actif. L'effet traitement moyen sur les cinq saisons était de 33 %. (Figure 64)

L'effet du traitement exprimé par le score combiné de rhino-conjonctivite était hautement corrélé à l'exposition pollinique cumulée en début de saison. L'**augmentation du score, liée à l'exposition aux pollens de graminées**, était plus importante pour le groupe placebo que pour le groupe de traitement actif. L'exposition aux pollens était significativement plus faible durant la deuxième saison de suivi.

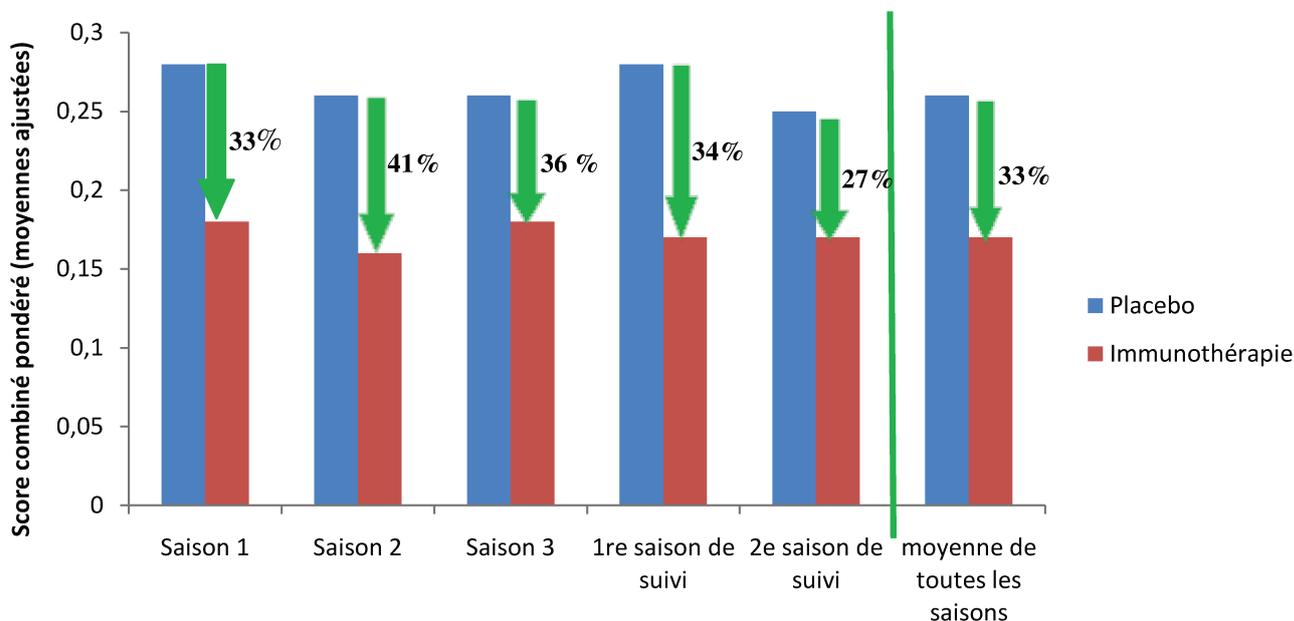


Figure 64 [6]: Score combiné et pondéré de la rhino-conjonctivite (score médicamenteux et score des symptômes) pour les cinq saisons de pollens de graminées de l'essai et moyenne de ce score sur l'ensemble des saisons.

Le **pourcentage de jours avec symptômes sévères** durant le pic d'exposition aux pollens de graminées a été, à chaque saison, plus faible dans le groupe de traitement actif que dans le groupe placebo, avec des différences relatives, variant selon la saison, de 49 à 63 %. Le risque de souffrir de jours avec symptômes sévères durant le pic saisonnier était deux à trois fois plus faible dans le groupe de traitement actif que dans le groupe placebo.

La **qualité de vie des patients** évaluée au moyen d'un questionnaire, a montré une amélioration significative par le traitement actif.

Le **score combiné et pondéré de l'asthme**, calculé chez les patients présentant un asthme allergique induit par les pollens de graminées à l'inclusion (n (actif) = 79, n (placebo) = 72) a été réduit de 39 % sur l'ensemble des saisons et de 44 % pendant les pics saisonniers.

Cette efficacité est appuyée par des effets significatifs et durables observés au niveau de la réponse des anticorps spécifiques de l'allergène. En effet, les **modifications immunologiques** ont été comparées en mesurant l'évolution par rapport aux valeurs initiales des concentrations en IgG4 spécifiques, du facteur bloquant les IgE spécifiques et de l'activité sérique inhibitrice de la liaison des complexes allergène-IgE aux lymphocytes B. Les différences entre le groupe actif et placebo étaient significatives pour toutes les évaluations avec un effet traitement significatif et durable, un an et deux ans après les trois années de traitement.

iii. Discussion et conclusion.

Cet essai est la première étude menée sur cinq années montrant, deux ans après la fin du traitement, la modification de la maladie et l'efficacité clinique durable d'un traitement de trois ans par GRAZAX®.

Les années de suivi ont mis en évidence une efficacité durable, cliniquement pertinente et statistiquement significative, exprimée par une réduction de 25 % du score des symptômes de la rhino-conjonctivite dans le groupe actif comparé au groupe placebo. La réduction significative des symptômes était accompagnée d'une diminution du recours aux médicaments symptomatiques. L'absence de différence significative pour le score médicamenteux durant la deuxième saison de suivi s'explique par la faible exposition pollinique combinée. Une variation considérable des comptes polliniques d'un jour à l'autre mais aussi d'une année sur l'autre a été mise en évidence au cours de cet essai, entraînant des variations similaires de l'intensité des symptômes et du recours aux médicaments symptomatiques.

La réduction significative du nombre de jours avec symptômes sévères et l'amélioration concomitante de la qualité de vie dans le groupe actif sur les cinq saisons de l'essai renforcent la pertinence clinique des critères principaux d'efficacité et soulignent la pertinence du traitement du point de vue du patient.

L'efficacité du traitement est similaire chez les patients mono- et polysensibilisés. Il n'y a aucune différence en termes de nouvelles sensibilisations. L'effet préventif de l'immunothérapie est évoqué dans des études pédiatriques. [5] [98] Il reste à déterminer si les comprimés d'allergène de graminées pourraient réduire l'apparition de nouvelles sensibilisations de la même manière.

L'effet significatif de GRAZAX® sur l'asthme appuie l'hypothèse "United Airways Disease" : la rhinite et l'asthme allergiques seraient les manifestations d'une seule et même maladie des voies respiratoires. [152] [153]

Les modifications immunologiques persistaient deux ans après la fin du traitement, tout comme l'amélioration clinique observée, et concordaient totalement avec une modification à long terme de la maladie.

L'immunothérapie par GRAZAX® a une efficacité durable et modifie la maladie deux ans après la fin du traitement. Elle représente une option thérapeutique importante dans l'allergie aux pollens de graminées, insuffisamment contrôlée par les médicaments symptomatiques.

L'efficacité clinique du comprimé d'allergène de Phléole a été confirmée plus récemment dans les populations nord-américaines, chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent. [154] [155]

b. Autres études.

i. *Durham et al., 2006.*

Durham et al. [156] ont publié en 2006 une étude sur l'efficacité et la sécurité de l'utilisation des comprimés d'allergènes dans la rhino-conjonctivite allergique saisonnière.

Méthodes : Cette étude multinationale, multicentrique, randomisée et contrôlée, menée contre placebo et en double aveugle, a été conduite entre 2002 et 2003 dans huit pays d'Europe ainsi qu'au Canada. Cette cohorte a inclus un total de 855 patients âgés de 18 à 65 ans, tous atteints de rhinite allergique (sans asthme), avec un test cutané et des IgE spécifiques positifs pour *Phleum pratense*. Le protocole prévoyait un début de traitement au moins huit semaines avant le début de la saison pollinique, pour une durée totale de dix huit semaines. L'évaluation reposait sur la variation d'un score clinique évalué au quotidien par un agenda électronique. Le recours aux traitements symptomatiques était aussi noté. Un questionnaire sur la qualité de vie a aussi été mis en place.

Résultats : L'adhésion au traitement était importante (96 %). Les scores cliniques de rhino-conjonctivite allergique durant la saison ont montré une réduction modérée des symptômes (16 %) et une diminution du recours aux traitements symptomatiques (28 %), pour le groupe actif comparé au placebo. Par ailleurs, les scores de qualité de vie ont augmenté de manière significative dans le groupe actif (17 %).

Conclusion : Ces résultats montrent un effet clinique notable et une amélioration de la qualité de vie et du nombre de jours améliorés, au sein de populations différentes dans plusieurs pays européens. L'amélioration peut apparaître modérée mais ces chiffres sont comparables à ceux des médicaments utilisés dans la rhinite allergique.

ii. *Dahl et al., 2006.*

L'étude de *Dahl et al. [157]* avait pour objectif de confirmer l'efficacité du comprimé de GRAZAX® par rapport au placebo chez les patients atteints de rhino-conjonctivite saisonnière.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude contrôlée, contre placebo, en double aveugle, mise en place dans huit pays européens. Elle a débuté en automne 2004, soit au moins seize semaines avant le début de la saison pollinique, et a recruté 634 sujets souffrant de rhinite allergique liée aux pollens de graminées depuis plus de deux ans. Les critères d'inclusion étaient l'âge adulte (18 à 65 ans), la présence de "RAST" *Phleum pratense p5* supérieur à deux unités, des tests cutanés positifs et des critères fonctionnels respiratoires satisfaisants (VEMS supérieur à 70 % de la valeur théorique).

Résultats : L'analyse d'efficacité a montré une réduction de 30 % du score des symptômes de rhino-conjonctivite et une réduction de 38 % du score de médicaments par rapport au placebo. Le comprimé a été bien toléré avec des effets secondaires mineurs locaux.

Conclusion : Le GRAZAX® a été efficace dans la rhino-conjonctivite aux pollens de graminées et représente une alternative sûre et pratique à l'immunothérapie par injection.

En 2006, *Dahl et d'autres investigateurs [158]* ont confirmé la tolérance et l'efficacité du traitement par GRAZAX® chez des sujets allergiques aux graminées, atteints d'asthme et de rhino-conjonctivite, étant donné leur association fréquente.

Méthodes : Cet essai, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé, contre placebo, a débuté dix à quatorze semaines avant la saison des pollens de graminées 2004 et poursuivi durant toute la saison. 114 sujets ont participé. Les critères d'évaluation étaient le score médicamenteux et le score des symptômes moyens d'asthme. Les critères secondaires étaient le score médicamenteux et le score des symptômes moyens de la rhino-conjonctivite pendant la saison pollinique.

Résultats : Les différences de score médicamenteux et de score des symptômes d'asthme entre les deux groupes ont été négligeables. Concernant la rhino-conjonctivite, une réduction de 37 % du score des symptômes et de 41 % du score médicamenteux a été observée pendant la saison des pollens de graminées chez les sujets traités par le comprimé comparés au groupe placebo. Le nombre de jours satisfaisants a augmenté de 54 %.

Conclusion : L'auto-administration de GRAZAX® a été bien tolérée. Le traitement n'a pas perturbé le contrôle de l'asthme. Sa capacité à prévenir de façon importante les symptômes de rhino-conjonctivite et à réduire le recours aux médicaments symptomatiques a été confirmée. Il agit sur la pathologie allergique sous-jacente et constitue un traitement de fond de l'allergie aux pollens de graminées.

iii. Bufe et al., 2009.

Bufe et al. [9] ont étudié l'efficacité du traitement par GRAZAX® sur la rhino-conjonctivite et l'asthme induits par les pollens de graminées, ainsi que la réponse immunitaire et le profil de tolérance chez l'enfant.

Méthodes : L'étude a porté sur 253 enfants âgés de 5 à 16 ans, atteints de rhino-conjonctivite induite par les pollens de graminées avec ou sans asthme. L'essai est randomisé selon un rapport 1/1 pour recevoir le traitement actif ou le placebo. Le traitement a débuté huit à vingt trois semaines avant le démarrage de la saison pollinique des graminées de 2007 et a été poursuivi pendant toute la durée de la saison. Les critères principaux d'évaluation étaient le score médicamenteux et le score des symptômes de rhino-conjonctivite.

Résultats : Une différence significative a été mise en évidence entre les deux groupes pour le score médicamenteux (24 %) et le score des symptômes (34 %) de rhino-conjonctivite, ainsi que pour le score des symptômes d'asthme (64 %) en faveur du groupe actif. La réponse immunitaire était comparable à celle observée chez les adultes.

Conclusion : L'immunothérapie par GRAZAX® a diminué les symptômes de rhino-conjonctivite et d'asthme induits par les pollens de graminées dans une population

pédiatrique et a déclenché une réponse immunomodulatrice, cohérente avec le traitement.

Au total, toutes les études se concordent à dire que GRAZAX® améliore significativement les symptômes de la rhino-conjonctivite allergique chez l'adulte mais aussi chez l'enfant et que son administration est sûre et bien tolérée.

2. Etudes sur la tolérance du GRAZAX®.

a. Etude GRAAL, 2012.

Le GRAZAX® a été développé pour faciliter l'accès des patients à l'immunothérapie spécifique (ITS), tout en minimisant le risque d'événements indésirables graves liés au traitement. Une durée minimale de trois ans étant recommandée pour le traitement, l'**étude GRAAL [18]** avait pour **objectif** d'évaluer le profil de tolérance de GRAZAX® en pratique réelle, au cours du traitement à long terme de patients atteints de rhino-conjonctivite allergique induite par les pollens de graminées.

i. Méthodes.

Une étude observationnelle en ouvert, prospective et multicentrique, a été menée pendant trois saisons consécutives des pollens de graminées, de novembre 2007 à octobre 2010, en France. Au total, 130 médecins ont inclus 628 patients présentant une rhino-conjonctivite allergique précédemment documentée ("prick-test" cutané [diamètre de la papule ≥ 3 mm] et/ou dosage des IgE spécifiques [$0,70 \geq$ KU/l] positifs). Les patients ont reçu un comprimé par jour (pas de montée progressive des doses), pendant au moins quatre mois avant le début attendu de la saison des pollens (traitement pré-saisonnier), schéma thérapeutique qui a ensuite été maintenu pendant toute la saison (traitement co-saisonnier). Le critère principal d'évaluation étant la sécurité et la tolérance (immédiates, c'est-à-dire chaque année lors de l'administration du premier comprimé, et à long terme) observées chez les patients sous traitement pré- et co-saisonnier par GRAZAX®.

ii. Résultats.

Effets indésirables (EI)	Année 1 (n=628)		Année 2 (n=367)		Année 3 (n=277)	
	n (%) patients	n événements	n (%) patients	n événements	n (%) patients	n événements
Ensemble des EI	338 (53,8)	750	65 (17,7)	111	13 (4,7)	21
Imputables au GRAZAX®	290 (46,2)	629	53 (14,4)	91	5 (1,8)	13
Notifiés comme EI graves	3 (0,5)	4	2 (0,5)	2	0 (0,0)	0
Entraînant la sortie de l'étude	70 (11,1)	130	7 (1,9)	15	1 (0,4)	3
EI les plus fréquemment rapportés¹⁸						
Affections gastro-intestinales	214 (34,1)	343	41 (11,2)	52	5 (1,8)	8
Prurit buccal	106 (16,9)	129	23 (6,3)	290		
Paresthésie buccale	48 (7,6)	50	8 (2,2)	8		
Œdème buccal	40 (6,4)	44				
Gonflement de la langue	14 (2,2)	14				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	116 (18,5)	176	20 (5,4)	26	3 (1,1)	3
Irritation de la gorge	28 (4,5)	30	6 (1,6)	6		
Asthme, exacerbation d'asthme	18 (2,9)	21				
Toux	16 (2,5)	18				
Gêne laryngopharyngée	16 (2,5)	18				
Rhinite allergique	14 (2,2)	16	5 (1,4)	5		
Eternuement	14 (2,2)	14				
Infections	44 (7,0)	57			5 (1,8)	5
Rhinite	13 (2,1)	14				
Affections oculaires	40 (6,4)	44				
Conjonctivite	18 (2,9)	21				
Prurit oculaire	13 (2,1)	13				
Affections de l'oreille et du labyrinthe	19 (3,0)	21				
Prurit auriculaire	19 (3,0)	21				

Figure 65 [18]: Résumé des événements indésirables (EI) recueillis lors de l'étude GRAAL.

Les patients ont été traités pendant en moyenne 5,5 mois par an.

Au cours de la première année de l'étude, 53,8 % des patients ont présenté au moins un événement indésirable ; cette proportion a été réduite à 17,7 % au cours de la deuxième année et à 4,7 % pour la troisième année.

Après administration du premier comprimé, des **réactions immédiates définies comme « tolérables »** (réactions légères, locales, de courte durée [< 30 minutes] et ne nécessitant pas de traitement symptomatique) se sont manifestées respectivement chez 54,6 %, 38,4 % et 33,6 % des patients aux cours des première, deuxième et troisième années de traitement. Des **réactions immédiates définies comme « intolérables »** (imposant l'interruption de l'étude ou un traitement symptomatique ou durant plus de 30 minutes) sont survenues chez quatorze patients (2,2 %) au cours de l'instauration du traitement par GRAZAX®, et chez un patient (0,3 %) lors de la reprise du traitement au cours de la deuxième année. Des **événements indésirables considérés comme imputables à GRAZAX®** ont été rapportés respectivement par 46,2 %, 14,4 % et 1,8 % des patients, au cours des première, deuxième et troisième années de traitement. (Figure 65)

¹⁸ EI rapportés par ≥ 2 % des patients au cours de la première année et ≥ 1 % des patients au cours de la deuxième et troisième année du traitement par GRAZAX®.

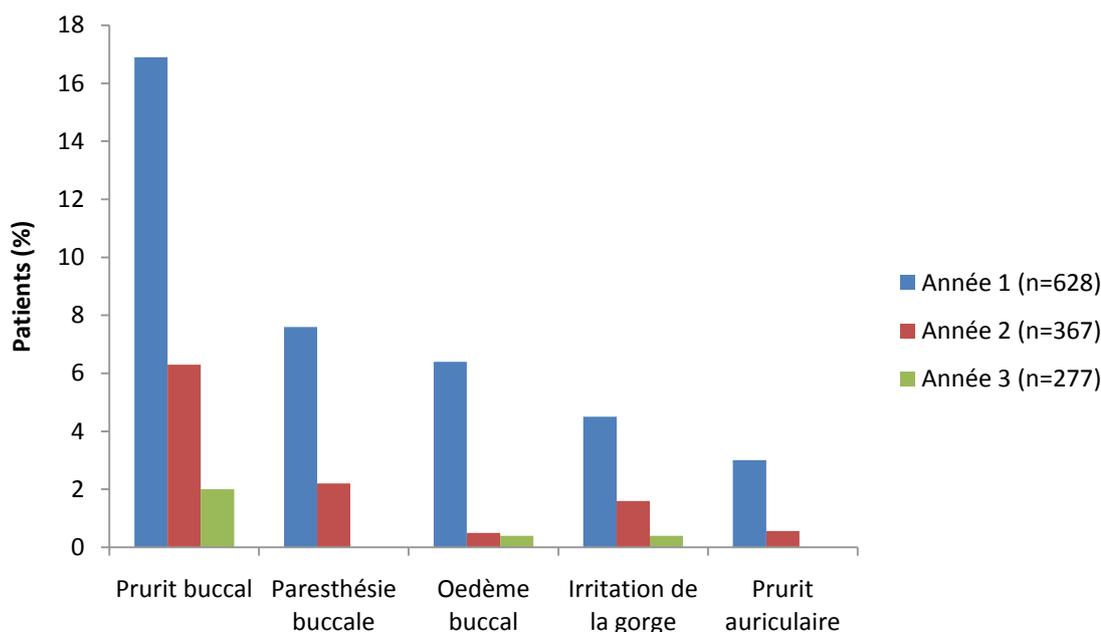


Figure 66 [18]: Événements indésirables imputables à GRAZAX® les plus fréquents.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des réactions locales légères à modérées (au niveau des muqueuses buccales et pharyngées) : prurit buccal, paresthésie buccale, œdème buccal, irritation de la gorge et prurit auriculaire. Ces symptômes sont principalement survenus au cours du tout premier mois de traitement et lors de sa reprise ultérieure. On observe que la **première année**, les symptômes sont tous présents et plus fréquents que les autres années. La **deuxième année**, on retrouve surtout un prurit et une paresthésie buccale ainsi qu'une irritation de la gorge, affectant environ trois fois moins de patients qu'au cours de l'année précédente. Le prurit buccal persiste la **troisième année** de traitement mais les autres symptômes se font peu ressentir. (Figure 66) Aucune réaction systémique n'a été observée pendant toute la durée de l'étude.

La tolérance immédiate s'est aussi améliorée lorsque le traitement était redémarré. Des réactions ont été observées chez la majorité des patients (56,8 %) lors de la première prise du produit, celles-ci étaient tolérables dans 96,1 % des cas et seul 1,7 % ont présenté une réaction aiguë qui a conduit à l'interruption du traitement. La reprise du traitement lors des deux saisons suivantes a été associée à des réactions aiguës chez 38,7 % et 33,6 % des patients. Ces données soulignent la nécessité d'instaurer et de reprendre le traitement par GRAZAX® sous surveillance médicale.

L'observance du traitement a été estimée à 71,8 % au cours de la première année, et a augmenté jusqu'à environ 90 % au cours des deux années suivantes. L'oubli était la principale cause de non-observance (61,2 %). Les effets indésirables ne représentaient que 24,7 % de motif de non-observance. La contribution des événements indésirables à la non-observance a notablement diminué d'une année sur l'autre.

85 % des patients se sont déclarés « satisfaits » ou « très satisfaits » du traitement par GRAZAX® au cours de la première année de traitement. Les taux de

satisfaction des patients ont augmenté jusqu'à plus de 90 % au cours des années suivantes. Le médicament a également été considéré comme « facile à utiliser » ou « très facile à utiliser » par 93,7 % des patients.

iii. Conclusion.

L'administration quotidienne de GRAZAX® pendant trois années consécutives a généralement été sûre et bien tolérée. Une amélioration de l'incidence des événements indésirables liés au traitement a été observée lors de la reprise et tout au long du traitement : au fur et à mesure, les effets indésirables se sont estompés. On peut supposer que ce phénomène résulte des effets continus et potentiellement modificateurs de la maladie de l'immunothérapie spécifique sublinguale. [132]

L'incidence des réactions légères lors de la première prise confirme l'importance de l'instauration du traitement dans le cabinet du médecin. Le principal enseignement de cette étude est la nécessité de procéder à la reprise du traitement sous surveillance médicale lorsque GRAZAX® est prescrit selon un schéma pré- et co-saisonnier.

Le bon profil de tolérance, la facilité d'utilisation et la large disponibilité de GRAZAX® en Europe, sont autant de facteurs favorisant l'amélioration de l'observance du traitement.

b. Etude GT-08, 2012.

Durham et al. [132] ont étudié le profil de sécurité et de tolérance du GRAZAX® dans leur étude dont l'objectif était de confirmer la modification de la maladie deux ans après l'arrêt d'un traitement de trois ans dans un essai clinique randomisé (de 2005 à 2009). Les méthodes utilisées pour mener à bien cette étude ont été développées précédemment.

i. Résultats.

Pendant les cinq années de l'étude, les événements indésirables imputables au traitement étaient des réactions locales liées au site d'administration. Les **quatre événements indésirables les plus fréquents** étaient le prurit buccal (44 % pour le groupe ayant reçu le traitement contre 4% pour le groupe placebo), l'œdème buccal (19 % vs 1 %), l'irritation de la gorge (13 % vs 2 %) et le prurit auriculaire (12 % vs 1 %). (Figure 67) Ces événements indésirables locaux survenaient pour la plupart le premier ou le deuxième jour du traitement et leur durée était brève (typiquement de cinq à dix minutes après la prise du comprimé, pendant deux à huit semaines).

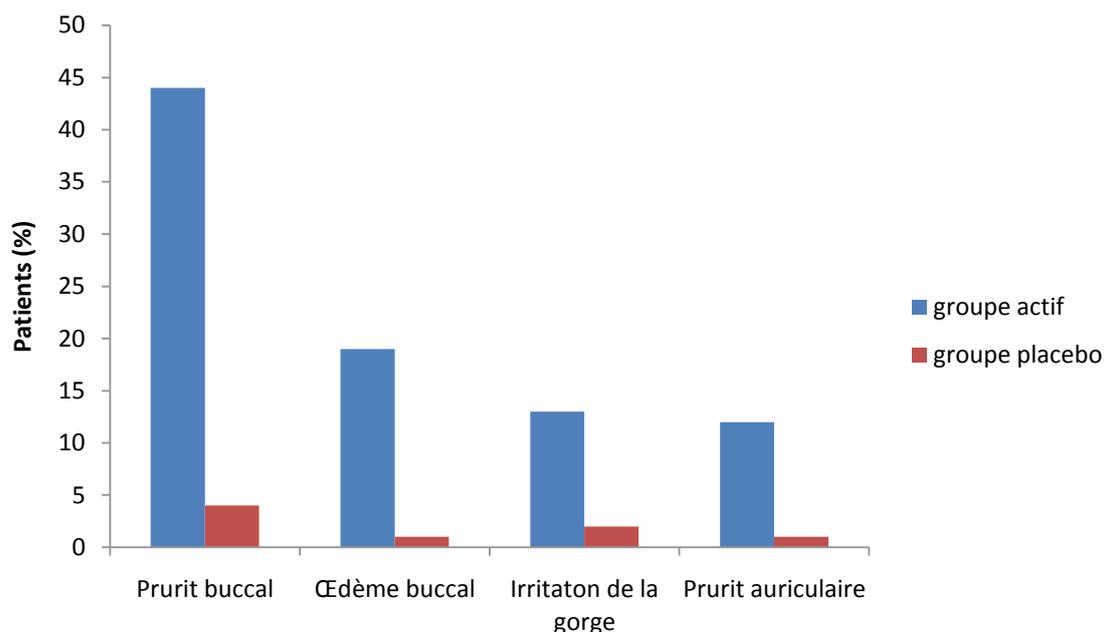


Figure 67 [18]: Événements indésirables imputables à GRAZAX® les plus fréquents (groupe actif vs groupe placebo).

Au total, 42 événements graves ont été notés pendant les cinq années de l'étude, 24 dans le groupe placebo et 18 dans le groupe de GRAZAX®. Aucun n'a été considéré comme imputable au traitement. Il n'y a pas eu de réaction anaphylactique pendant toute l'étude. Pendant les années de suivi sans traitement, il n'a pas été noté de survenue d'effets indésirables à long terme liés au traitement.

ii. Conclusion.

Aucun problème de sécurité en rapport avec le traitement n'a été constaté. Aucun événement indésirable grave lié au traitement, ni aucune réaction allergique systémique sévère n'ont été rapportés au cours des cinq années de l'essai. Aucun problème de tolérance n'a été révélé aux cours des trois années de traitement et des deux années de suivi.

Au total, toutes ces études se concordent à dire que l'utilisation de GRAZAX® est sûre et sa tolérance est bonne. Seules des réactions légères locales se manifestent en début de traitement puis disparaissent au fil du temps et sont de moins en moins importantes lors des années suivantes.

3. Etudes sur l'efficacité de l'ORALAIR®.

a. Etude à court terme chez l'adulte (VO34.04).

Didier et al [149] ont évalué l'efficacité, la sécurité et la dose optimale d'ORALAIR® utilisée pour l'immunothérapie des patients atteints de rhino-conjonctivite allergique.

i. Méthodes.

Cette étude randomisée, en double-aveugle, multicentrique, contrôlée par placebo, compare l'efficacité et la tolérance de trois dosages d'ORALAIR® (100 IR, 300 IR et 500 IR) à celles du placebo pendant une saison pollinique. Elle a été réalisée dans dix pays européens dont la France. Cet essai a réuni 628 patients entre 18 et 45 ans souffrant de rhinite (confirmée par un test cutané positif et des IgE sériques spécifiques) avec ou sans conjonctivite allergique depuis au moins deux saisons polliniques, avec un score symptômes "RTSS"¹⁹ ≥ 12 au cours de la saison pollinique précédente. Un comprimé par jour a été administré à chaque patient, ils étaient répartis dans quatre groupes :

- ORALAIR® 100 IR/jour (n=157)
- ORALAIR® 300 IR/jour (n=155)
- ORALAIR® 500 IR/jour (n=160)
- Placebo (n=156)

Les patients avec une rhino-conjonctivite allergique à un autre allergène que les pollens de graminées, ou souffrant d'asthme nécessitant un traitement autre que des bêta-2-agonistes inhalés, ou ayant pris des corticoïdes dans les douze semaines précédant la visite d'inclusion ou ayant eu un traitement de désensibilisation dans les cinq dernières années ne pouvaient être inclus dans l'étude.

Les patients avec un asthme associé à la rhino-conjonctivite représentaient 10 % de l'effectif total et se répartissaient de façon homogène entre les groupes. Ils étaient sensibilisés à un seul allergène dans 45,3 % des cas et polysensibilisés dans 54,7 % des cas.

Le traitement a été initié quatre mois avant la saison pollinique estimée et continué tout au long de la saison. Les patients ont été suivis jusqu'à deux semaines après la fin du traitement.

Le critère principal de jugement est la moyenne des scores "RTSS" journaliers, évalué pendant la période pollinique. Une analyse a posteriori a été réalisée sur le critère RTSS ajusté en fonction de la consommation des traitements de secours ("AAdSS"²⁰). Des critères de jugement secondaires ont été mis en place, comme le recours aux traitements de secours ("ARMS"²¹), le nombre de jours sans symptôme, la qualité de vie (questionnaire "RQLQ"²²) et l'évaluation globale de l'efficacité du traitement par le patient.

¹⁹ "Rhinoconjunctivitis Total Symptoms Score" : somme des scores de 6 symptômes, chacun coté entre 0 (pas de symptômes) à 3 (intensité sévère). Les symptômes évalués sont : éternuement, rhinorrhée, prurit nasal, congestion nasal, prurit oculaire, larmoiement.

²⁰ "Average Adjusted Symptoms Score".

²¹ "Average Rescue Medication Score" : moyenne des scores quotidiens de recours aux traitements de secours évalué sur une échelle allant de 0 à 3 : 0 = aucun médicament de secours, 1 = prise d'un anti-H1, 2 = prise d'un corticoïde nasal, 3 = prise d'un corticoïde oral.

²² Questionnaire de qualité de vie spécifique pour la rhino-conjonctivite chez l'adulte, côté de 0 (pas de gêne) à 6 (extrêmement gêné).

ii. Résultats.

La période d'analyse a duré trente jours en moyenne et le pic pollinique douze jours.

Au dosage 300 IR et 500 IR, on a observé une différence significative sur les symptômes de la rhino-conjonctivite avec respectivement un **score "RTSS"** de $3,58 \pm 2,98$ et $3,74 \pm 3,14$ contre $4,93 \pm 3,23$ pour le groupe placebo. En revanche, la différence entre le groupe 100 IR et le groupe placebo n'était pas significative avec un score "RTSS" de $4,72 \pm 3,14$. On observe une amélioration de 37 % des symptômes dans le groupe 300 IR et de 35 % dans le groupe 500 IR en comparaison au groupe placebo. Dans le groupe 100 IR, l'amélioration n'est que de 3,9 %. La moyenne des "RTSS" était similaire pour les patients avec ou sans asthme et mono- ou polysensibilisés.

Après ajustement en fonction de la consommation des traitements de secours, le score "RTSS" moyen ("**AAdSS**") a été de $5,88 \pm 3,82$ dans le groupe 300 IR contre $4,17 \pm 3,39$ dans le groupe placebo.

La proportion de patients ayant eu recours à au moins un traitement de secours n'a pas été différente : 64,7 % dans le groupe 300 IR et 73 % dans le placebo. Dans les deux groupes, les patients ont utilisé principalement des antihistaminiques [53,7 % (300 IR) contre 60,8 % (placebo)], des corticoïdes nasaux (39,0 % versus 50 %) et des collyres antiallergiques (30,9 % versus 45,3 %). Les corticoïdes systémiques ont été utilisés par 0,7 % des patients du groupe 300 IR et 2,7 % de ceux du groupe placebo. Le **score "ARMS"** évaluant la consommation de traitement de secours a été de $0,31 \pm 0,43$ dans le groupe 300 IR et de $0,48 \pm 0,53$ avec le placebo.

La **proportion de jours avec traitement de secours** a été de 19,72 % dans le groupe 300 IR et de 27,85 % dans le groupe placebo.

La **proportion de jours sans symptôme et sans traitement de secours** a été de 25,3 % dans le groupe 300 IR et de 14,9 % dans le groupe placebo.

La **proportion de jours avec symptômes contrôlés ("**RTSS**"<2) et sans traitement de secours** a été de 43,5 % dans le groupe 300 IR et de 28,7 % avec le placebo.

Le **score moyen de qualité de vie "RQLQ"** a augmenté de 0,20 à 0,61 point (fin de saison pollinique) dans le groupe 300 IR et de 0,23 à 0,74 point dans le groupe placebo.

iii. Discussion et conclusion.

Un effet dose-réponse a été observé au cours de cette étude. En effet, la dose 100 IR a été plus efficace que le placebo mais moins efficace que les doses 300 et 500 IR. Avec la dose 300 IR, le plateau d'efficacité a été atteint car la dose 500 IR n'a pas été plus efficace que la dose 300 IR. C'est pourquoi, la dose 300 IR a été retenue par l'AMM.

Dans cette étude, l'efficacité a été obtenue seulement après une courte période de traitement (quatre mois avant la saison pollinique). L'efficacité clinique a

été observée du début et tout au long de la saison pollinique, y compris lors du pic de pollinisation.

Aucun effet secondaire grave n'a été rapporté. L'administration d'ORALAIR® est bien tolérée.

Cette étude, sur une seule saison, montre que l'administration d'ORALAIR® est bien tolérée et efficace dans la réduction des symptômes de la rhinite et de la conjonctivite induits par les pollens de graminées. L'efficacité et la tolérance doivent être confirmées dans des études à long terme et dans la population pédiatrique.

b. Etude à long terme chez l'adulte (VO53.06).

Didier et al. [159] [160] ont étudié l'efficacité d'un traitement pré- et co-saisonnier par ORALAIR® sur une période de trois ans, chez des patients atteints de rhino-conjonctivite allergique.

i. Méthodes.

Cette étude randomisée, en double aveugle, a évalué versus placebo le maintien de l'efficacité après trois ans de traitement par ORALAIR® selon deux schémas : l'instauration du traitement se faisait soit deux mois soit quatre mois avant le début de la saison pollinique et était poursuivi durant toute la saison. Les patients ont été traités de façon discontinue pendant trois ans puis suivis pendant deux années supplémentaires. Au total, 633 patients ont participé à l'étude. Ils étaient répartis en trois groupes :

- ORALAIR® 300 IR débutant 4 mois avant la saison pollinique (n=207)
- ORALAIR® 300 IR débutant 2 mois avant la saison pollinique (n=207)
- Placébo (n=219)

Les patients inclus devaient avoir entre 18 et 50 ans et avoir une rhino-conjonctivite allergique symptomatique aux pollens de graminées depuis au moins deux saisons polliniques, confirmée par "prick-test" (papule ≥ 3 mm) et un taux d'IgE spécifiques $> 0,70$ kU/l. Le score des symptômes rétrospectif "RTSS" devait être ≥ 12 . Les patients ayant une sensibilité autre que celle aux pollens de graminées ou souffrant d'asthme nécessitant un traitement autre que des bêta-2-agonistes ne pouvaient être inclus dans l'étude.

Le critère principal d'évaluation était le "RTSS" moyen ajusté en fonction de la consommation de médicaments de secours ("AAdSS") après trois ans de traitement.

Les critères secondaires étaient le score "AAdSS" après un et deux ans de traitement et au cours de la période de suivi, le recours aux médicaments de secours ("ARMS") ainsi que la proportion de jours avec symptômes contrôlés et sans prise de traitements symptomatiques.

ii. Résultats.

	ORALAIR® (4mois)	ORALAIR® (2 mois)	Placebo
Année 1			
Nombre de patients (n)	188	188	205
"AAdSS"	5,44 ± 3,99	5,27 ± 4,02	6,68 ± 4,24
Différence versus placebo	-1,25	-1,48	
Année 2			
Nombre de patients (n)	160	155	172
"AAdSS"	4,32 ± 3,76	4,09 ± 3,51	6,18 ± 4,10
Différence versus placebo	-1,90	-2,05	
Année 3			
Nombre de patients (n)	149	147	165
"AAdSS"	3,46 ± 3,63	3,38 ± 3,21	5,28 ± 3,94
Différence versus placebo	-1,81	-1,96	
Année 4			
Nombre de patients (n)	143	137	155
"AAdSS"	4,28 ± 4,06	3,95 ± 3,64	5,34 ± 4,16
Différence versus placebo	-1,14	-1,43	

Figure 68 [112] [159] [160]: **Le score "AAdSS" aux cours des quatre années de suivi de l'étude VO53-06.**

Les résultats de la 5^{ème} année de suivi ne sont pas encore disponibles.

Durant les trois années de traitement, le **score "RTSS" moyen ajusté en fonction de la consommation de traitements de secours ("AAdSS")** a été plus faible dans chacun des groupes par rapport au groupe placebo. En comparaison au groupe placebo, l'"AAdSS" a diminué de 20 % au cours de la première saison de traitement et de 34 % au cours de la deuxième année. L'"AAdSS" moyen au cours de la troisième année de traitement a été réduit de 34,8 % et de 37,7 % respectivement dans le groupe 4 et 2 mois précédant la saison pollinique par rapport au groupe placebo.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes actifs.

Au cours des trois années de traitement, le **score moyen de recours à des traitements de secours ("ARMS")** a été de $0,28 \pm 0,42$ avec ORALAIR® 4 mois et de $0,42 \pm 0,49$ avec le placebo.

La proportion de jours avec symptômes contrôlés et sans prise de traitement de secours a été de 57,1 % avec ORALAIR® 4 mois et de 40,7 % avec le placebo.

Une **amélioration de la qualité de vie** est observée au cours des trois années de traitement. La différence avec le groupe placebo est de 0,31 point pour le groupe 4 mois au cours de la première année de traitement ; pour la deuxième année, la différence est de 0,39 et la troisième année de 0,43.

Au cours de la première année de suivi (quatrième année de l'étude), une différence de moindre importance a été observée en faveur de l'ORALAIR®.

L'"AAdSS" a diminué de 22,9 % dans le groupe 4 mois et 28,5 % dans le groupe 2 mois en comparaison avec le groupe placebo.

Le **recours au traitement de secours ("ARMS")** était de $0,35 \pm 0,46$ avec ORALAIR® 4 mois versus $0,45 \pm 0,49$ avec le placebo.

La proportion de jours sans symptôme et sans prise de traitement de secours est évaluée à 49,1 % pour ORALAIR® 4 mois versus 40,2 % avec le placebo.

L'amélioration de la qualité de vie a été soutenue au cours de la quatrième année de l'étude.

iii. Discussion et conclusion.

Dans cette étude, l'efficacité a été mise en évidence aussi bien pour les patients ayant commencé le traitement quatre mois avant la saison pollinique que ceux l'ayant initiés deux mois avant. Il n'y a pas de différence significative entre les groupes quatre mois et deux mois quelque soit le critère d'évaluation. Néanmoins, une autre étude avec un protocole pré- et co-saisonnier, initiée deux mois avant la saison pollinique a montré une inefficacité [161] alors que toutes les études faites sur un schéma pré- et co-saisonnier, débutées quatre mois avant, ont été une réussite. [162] [149] [159] Il est à noter qu'actuellement, le RCP d'ORALAIR® recommande la mise sous traitement environ quatre mois avant le début de la saison pollinique et c'est ce qui doit être fait en pratique clinique.

Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté au cours du traitement et durant le suivi.

Cette présente étude confirme l'efficacité et la sécurité de l'utilisation d'ORALAIR® sur trois années de traitement, chez les adultes atteints de rhino-conjonctivite allergique aux pollens de graminées. Le suivi a permis de démontrer que cette efficacité perdure après l'arrêt du traitement. Néanmoins, les résultats de la deuxième année de suivi ne sont pas encore publiés.

c. Etude à court terme chez l'enfant et l'adolescent (VO52.06).

Wahn et al. [163] ont évalué l'efficacité et la sécurité du traitement par ORALAIR® chez les enfants et les adolescents atteints de rhino-conjonctivite allergique aux pollens de graminées.

i. Méthodes.

Cette étude randomisée, en double aveugle, contre placebo, a réuni 278 enfants atteints d'une rhino-conjonctivite allergique aux pollens de graminées, confirmée par un "prick-test" et des IgE spécifiques positifs. C'est une étude multicentrique réalisée dans cinq pays européens dont la France, qui a comparé l'efficacité et la tolérance d'ORALAIR® 300 IR à celles du placebo sur la réduction des symptômes de l'allergie et la consommation de traitements de secours. Les patients étaient répartis en deux groupes : un groupe de 139 sujets a reçu un comprimé d'ORALAIR 300 IR tous les jours et l'autre groupe de 139 personnes également a reçu un placebo. Le traitement a commencé quatre mois avant le début attendu de la saison pollinique, jusqu'à son achèvement. Les patients ont été suivis deux semaines après la fin du traitement.

Les patients devaient être âgés de 5 à 17 ans et avoir une ancienneté d'au moins deux ans de leur pathologie et un score de symptômes rétrospectif ≥ 12 au cours de

la saison pollinique précédente. Les critères de non-inclusion sont les mêmes que pour l'étude faite chez l'adulte.

Les patients ayant un asthme associé à la rhino-conjonctivite allergique représentaient 16,8 % dans le groupe actif et 17,3 % dans le groupe placebo. Ils étaient donc répartis de façon homogène. Les patients étaient sensibilisés à un seul allergène dans 40 % des cas et par conséquent, 60 % étaient polysensibilisés.

Le critère de jugement principal est la moyenne des scores "RTSS" journaliers durant la période d'analyse. Une analyse à posteriori a été réalisée sur le critère "RTSS" ajusté en fonction de la consommation de traitement de secours ("AAdSS").

Des critères d'évaluation secondaires tels que le recours aux traitements de secours ("ARMS"), la proportion de nombre de jours sans symptôme et l'évaluation globale de l'efficacité du traitement par le patient ont été mis en place.

ii. Résultats.

Le **score "RTSS" moyen** a été significativement plus faible dans le groupe 300 IR que dans le groupe placebo ($3,25 \pm 2,86$ versus $4,51 \pm 2,93$ respectivement). L'amélioration moyenne des symptômes est évaluée à 28 %.

Après **ajustement en fonction de la consommation de médicaments de secours ("AAdSS")**, le score a été de $4,30 \pm 3,57$ dans le groupe 300 IR et de $6,12 \pm 3,85$ dans le groupe placebo. La différence est statistiquement significative en comparaison au placebo avec une amélioration moyenne de 24,1 %.

La **proportion de patients ayant eu recours à au moins un traitement de secours** a été de 81,5 % dans le groupe 300 IR et de 85,2 % dans le groupe placebo ; il n'y a pas de différence statistiquement significative. Dans les deux groupes, les patients ont utilisé principalement des antihistaminiques oraux (> 63,4 %). Les corticoïdes systémiques ont été utilisés par moins de 5,2 % des patients.

La **proportion de jours avec traitement de secours** a été de 35,36 % dans le groupe 300 IR et de 46,4 % dans le groupe placebo.

La **proportion de jours sans symptôme et sans traitement de secours** a été de 19,2 % dans le groupe 300 IR et de 10,5 % dans le groupe placebo.

La **proportion de jours avec symptômes contrôlés ("RTSS" ≤ 2)** et sans traitement de secours a été de 33,8 % dans le groupe 300 IR et de 23,7 % avec le placebo.

iii. Discussion et conclusion.

Des différences significatives en faveur du groupe actif ont été mises en évidence en ce qui concerne l'amélioration des symptômes, la consommation de médicaments de secours, le nombre de jours avec traitement de secours, le nombre de jours sans symptôme et sans traitement de secours et le nombre de jours avec symptômes contrôlés.

L'asthme et l'état de sensibilisation n'ont pas d'effet sur l'efficacité du traitement. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé.

Les comprimés d'ORALAIR® ont réduit à la fois les symptômes et l'utilisation des médicaments symptomatiques chez les enfants et les adolescents atteints de rhino-conjonctivite allergique aux pollens de graminées.

Une autre étude [164] a confirmé l'efficacité et la sécurité d'utilisation d'ORALAIR® chez les jeunes enfants et adolescents pendant toute la saison des pollens de graminées y compris lors du pic de pollinisation. Le traitement a été efficace dès le début de la saison quelque soit le profil du patient.

4. Etudes sur la tolérance de l'ORALAIR®.

Il n'y a pas d'étude évaluant spécifiquement la tolérance d'ORALAIR® comme cela a pu être le cas avec l'étude GRAAL pour le GRAZAX®. La tolérance a été évaluée en même temps que l'efficacité dans les études précédemment citées.

a. Etude chez l'adulte.

i. Résultats.

Effets indésirables (en %)	Placebo	100 IR	300 IR	500 IR
Prurit buccal	5,1	19,7	25,8	25,6
Céphalée	13,5	14,6	14,2	8,8
Irritation de la gorge	3,2	11,5	9,0	14,4
Rhinopharyngite	7,1	10,2	8,4	7,5
Œdème de la bouche	0	3,2	4,5	6,3
Prurit auriculaire	0,6	5,1	3,2	4,4
Œdème de la langue	0	3,2	2,6	5,6
Urticaire	0,6	6,4	1,9	1,9
Effets indésirables graves	0	0	0,6	1,3

Figure 69 [149]: Les effets indésirables mis en évidence au court de l'étude VO34.04.

Dans l'étude à court terme VO34.04 [149], 62,6 % des patients du groupe ORALAIR 300 IR contre 48,7 % du groupe placebo ont rapporté des événements indésirables. Dans le groupe 100 IR le pourcentage s'élève à 68,8 % et dans le groupe 500 IR à 64,4 %.

Les événements indésirables les plus fréquemment retrouvés sont le **prurit buccal** (25,8 % dans le groupe 300 IR versus 5,1 % dans le groupe placebo) et une **irritation de la gorge** (9 % versus 3 % pour le placebo).

Les **autres effets indésirables fréquents** (entre 1/10 et 1/100) ont été : céphalées, paresthésies, conjonctivite, prurit auriculaire, sensation de corps étranger dans la bouche, œdème de la face, gonflement du visage, prurit cutané, urticaire, rhinite et asthénie.

Seuls 3,8 % des patients dans le groupe 300 IR et 0 % dans le groupe placebo ont arrêté prématurément l'étude en raison d'effets indésirables. Ce pourcentage augmente à 6,9 % dans le groupe 500 IR.

Dans l'étude à long terme VO53.06 [159], l'incidence et la sévérité des réactions locales ont diminué au fur et à mesure du traitement. En effet, la première

année, plus de 57 % des patients recevant un traitement actif ont décrit des effets indésirables locaux contre plus de 43 % la seconde année et enfin, plus de 36 % la troisième année. Les effets indésirables les plus souvent rapportés étaient aussi le **prurit buccal** (> 30 % dans le groupe actif versus 11,4 % dans le groupe placebo) et **l'irritation de la gorge** (> 15 % versus 3,7 % dans le groupe placebo). Au total, 35 patients ont interrompu leur traitement en raison d'effets indésirables.

ii. Discussion et conclusion.

L'étude à court terme comparant les différents dosages, révèle que la dose 500 IR est moins bien tolérée que la dose 300 IR sans différence d'efficacité. Le nombre de patients ayant arrêté l'étude est plus important pour le groupe 500 IR. Les effets indésirables étaient plus fréquents dans les groupes actifs que dans le groupe placebo. Cela prouve qu'ils sont corrélés à la prise de l'ORALAIR®.

L'étude à long terme a établi que la tolérance des comprimés d'ORALAIR® 300 IR s'améliorait au fur et à mesure du traitement.

En conclusion, le traitement par ORALAIR® est sûr et bien toléré par les patients. La majorité des effets indésirables a été d'intensité faible à modérée. Aucun effet indésirable sévère ou grave n'a été imputé à la prise du traitement.

b. Etude chez l'enfant et l'adolescent.

i. Résultats.

Dans l'étude VO52.06 [163], 85 % des patients ont rapporté un événement indésirable contre à 82 % des patients sous placebo.

L'effet indésirable le plus fréquent est le **prurit buccal** (32 % versus 1 % sous placebo). Les **autres événements indésirables fréquents** (entre 1/10 et 1/100) ont été : prurit oculaire, prurit auriculaire, congestion nasale, éternuement, irritation de la gorge, gonflement des lèvres et de la langue, vésicules buccales, stomatites, vomissement, chéilite, glossite, dermatite atopique, prurit cutané.

Seuls 4 % des patients du groupe actif ont arrêté l'étude contre 1,5 % dans le groupe placebo.

ii. Discussion et conclusion.

Le prurit buccal reste l'évènement indésirable le plus fréquemment rapporté néanmoins, chez l'enfant et l'adolescent, des manifestations très diverses peuvent survenir notamment en dehors de la sphère ORL.

La majorité des effets indésirables a été d'intensité faible à modérée. Cinq patients ont rapporté des effets indésirables graves mais ils n'étaient pas imputables au traitement.

En conclusion, le traitement par ORALAIR® est sûr et efficace aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant et l'adolescent.

Il n'existe pas d'études comparant l'efficacité et la tolérance de GRAZAX® versus ORALAIR®.

C. Le choix de la désensibilisation par voie sublinguale : étude de cas cliniques.

1. Exemple de cas cliniques.

Afin d'illustrer cette thèse, j'ai choisi de vous présenter quelques cas pratiques recueillis à l'occasion de mon stage hospitalo-universitaire au service de Pneumologie et Immuno-Allergologie du Professeur Wallaert à l'hôpital Calmette. J'ai réalisé un questionnaire (*Annexe 2*) que j'utilisais au cours des consultations d'allergologie du Docteur Roussel afin de collecter le maximum d'informations sur les patients. Voici les différentes questions abordées :

- Quel est le sexe, l'âge, la profession, l'environnement, les antécédents médicaux et chirurgicaux du patient ?
- Y a-t-il des antécédents d'allergie dans la famille ?
- Quelle est l'histoire de la maladie ?
- Quel(s) est (sont) le(s) pollen(s) incriminé(s) ?
- Quels sont les résultats des "prick-tests" et/ou du dosage des IgE spécifiques ?
- Y a-t-il d'autres allergies que celle(s) au(x) pollen(s) ?
- Quelles sont les symptômes ressentis par le patient avant et pendant la désensibilisation ?
- Le patient présente-t-il un asthme ?
- Pour quelles raisons la désensibilisation a-t-elle été mise en place ?
- Quelles sont les indications de la désensibilisation ?
- Avec quel médicament : GRAZAX® ou ORALAIR® ?
- Quelle est la date de début de l'immunothérapie spécifique ?
- Quel est le protocole utilisé ?
- Y a-t-il d'autres désensibilisations en cours ou y a-t-il eu d'autres désensibilisations ?
- Quels sont les traitements du patient avant et après le début de l'immunothérapie spécifique ?
- Le patient ressent-il une amélioration depuis le début de la désensibilisation ?
- Le patient tolère-t-il bien le traitement ?

Au total, j'ai recueilli des informations sur un patient sous ORALAIR® et sur huit patients sous GRAZAX®. La raison principale de cette différence est que la commercialisation de l'ORALAIR® est plus récente.

Ces cas pratiques m'ont aidée à rassembler les grandes règles de prescription de la désensibilisation. Les dossiers que j'ai réunis sont assez différents les uns des autres. C'est pourquoi j'ai souhaité vous les présenter à tour de rôle. Un tableau récapitulatif permettra de mieux visualiser les informations importantes.

Cas n°1 : GRAZAX®

Le patient, âgé de 52 ans, présente une **rhino-conjonctivite allergique aux pollens de graminées et bétulacées** depuis environ neuf ans. Il n'y a pas d'argument en faveur d'un asthme : pas de symptomatologie nocturne et spirométrie normale.

La désensibilisation par GRAZAX® a été débutée car :

- la rhino-conjonctivite évolue déjà depuis plusieurs années ;
- les symptômes débutent en mars et s'achèvent à la fin de l'été, ce qui correspond à la saison des pollens de bétulacées et de graminées ;
- les "prick-tests" et les IgE spécifiques sont positifs aux pollens de graminées ;
- la symptomatologie est invalidante avec un score PAREO en saison pollinique de 8/15 ;
- le traitement symptomatique (NASONEX® + AERIUS® + CROMEDIL®) est efficace mais nécessaire chaque année.

Le GRAZAX® a été instauré **en février 2011** selon un mode pré- et co-saisonnier à une posologie de un comprimé par jour. La première prise au cabinet, sous surveillance médicale pendant trente minutes, a été bien tolérée.

En décembre 2011, un premier bilan révèle que la saison des graminées s'est bien passée, témoignant d'une bonne efficacité de la désensibilisation. Au début du traitement le patient a présenté un syndrome oral qui a disparu aujourd'hui ; la désensibilisation est donc bien tolérée. En revanche, les symptômes de rhino-conjonctivite ont été particulièrement invalidants en saison des pollens de bouleau. C'est pourquoi, on a décidé de mettre en place une désensibilisation aux pollens de bouleau, sous forme de gouttes, avec STALORAL®, de façon concomitante à la désensibilisation aux pollens de graminées. On passe à un mode per-annuel pour les deux désensibilisations.

En avril 2012, un second bilan est dressé. Le patient semble moins gêné au niveau de la sphère ORL en comparaison à la saison des bétulacées de 2011, ce qui montre l'efficacité de la désensibilisation aux pollens de bouleau. Il y a une bonne tolérance des deux désensibilisations.

En février 2013, une nette diminution des symptômes durant la dernière saison pollinique est ressentie. Une tentative d'arrêt des traitements symptomatiques est envisagée.

Cas n°2 :

Le patient, âgé de 58 ans, présente une **rhino-conjonctivite et un asthme allergiques avec sensibilisation aux pollens de graminées et aux poils de chat**, évoluant depuis plus de dix ans. Les signes de l'asthme sont intermittents. La spirométrie révèle un syndrome obstructif modéré avec un rapport de Tiffeneau à 69 %, sans retentissement clinique chez le patient.

La désensibilisation par GRAZAX® a été mise en place car :

- la rhino-conjonctivite est associée à un asthme évoluant depuis plusieurs années ;
- les signes de rhinite se cantonnent à la saison pollinique ;

- la symptomatologie est importante ;
- les traitements symptomatiques sont inefficaces (essai du ZYRTEC®, XYZALL®, TELFAST®);
- les "prick-tests" et les IgE spécifiques sont positifs pour les pollens de graminées.

En février 2012, on décide de mettre en place une désensibilisation aux pollens de graminées avec GRAZAX® à la posologie de un comprimé par jour. Nous n'avons pas de notion sur le protocole utilisé. Le premier comprimé pris au cabinet du médecin est bien toléré.

En juin 2012, un premier bilan est réalisé. Il est encore tôt pour évaluer l'efficacité de la désensibilisation. La tolérance est bonne mais pour des raisons économiques, le patient souhaite utiliser la forme goutte avec STALORAL®.

En avril 2013, un second bilan révèle une régression de la symptomatologie dès la première saison pollinique. Le patient ne prend plus de traitement symptomatique et ne présente pas de rhinite ce jour. Le test de contrôle de l'asthme est de 25/25 : témoin d'un asthme bien contrôlé. La tolérance et l'observance sous STALORAL® sont excellentes.

Cas n°3 :

Le patient, âgé de 19 ans, présente une **rhino-conjonctivite saisonnière avec polysensibilisation, surtout aux pollens de graminées et bétulacées évoluant depuis plusieurs années**. Le patient ne présente pas d'asthme associé : pas de gêne respiratoire et spirométrie normale. Il est polysensibilisé aux graminées, bétulacées, chénopodiacées, fagacées, oléacées, salicacées, à l'armoise, la pariétaire, le platane, aux acariens, à la blatte, aux poils de chat, de chien, de cheval, de lapin et à *Alternaria*.

La désensibilisation par GRAZAX® a été mise en place car :

- la pollinose évolue depuis plusieurs années ;
- le patient est jeune (une désensibilisation est alors intéressante pour prévenir l'apparition d'un asthme) ;
- les symptômes se manifestent au printemps et en été ;
- la gêne est nettement plus importante et invalidante en juillet et en août ;
- les "prick-tests" et les IgE spécifiques sont positifs pour les pollens de graminées.

La désensibilisation a été mise en place **en décembre 2011**, tout d'abord avec STALORAL® 50 % de graminées et 50 % de bétulacées. Les gouttes ont été bien tolérées.

En mars 2012, un relais par GRAZAX® est effectué. Le premier comprimé pris en consultation a été bien toléré. En association à la désensibilisation aux pollens de graminées, on continue la désensibilisation aux bétulacées sous forme de gouttes : STALORAL® 100 % de bétulacées. Les deux désensibilisations se font selon un protocole per-annuel.

En juin 2012, un premier bilan est fait : en cette période de graminées, aucune gêne n'est ressentie et les deux désensibilisations sont bien tolérées aux posologies optimales.

En octobre 2012, pour des modalités de confort durant la période des grandes vacances, la désensibilisation aux pollens de bétulacées passe en mode pré- et co-saisonnier (du 1^{er} novembre au 31 mai). Le GRAZAX®, quant à lui, doit être continué durant la période estivale car c'est à cette période que la désensibilisation aux pollens de graminées est la plus efficace. Ainsi, il est continué selon un mode per-annuel.

En mai 2013, un second bilan est établi. La rhinite est asymptomatique, aucune gêne respiratoire n'est relevée. La désensibilisation semble efficace et le patient a arrêté tout traitement symptomatique. La tolérance est excellente mais l'observance est médiocre avec deux oublis par semaine.

En novembre 2013, le patient est revu pour un bilan. Une nette amélioration des symptômes est notée pendant la saison pollinique, que ce soit pour le bouleau ou les graminées. Il n'a pas eu recours au traitement symptomatique de toute la saison. Du fait que l'observance a été médiocre la première année de traitement, il a été décidé de poursuivre cette double désensibilisation une année supplémentaire en mode per-annuel pour le GRAZAX® et pré- et co-saisonnier pour STALORAL®. L'année prochaine, quatre ans de désensibilisation se seront écoulés et on pourra alors envisager son arrêt.

Cas n°4 :

Le patient, âgé de 41 ans, présente une **rhino-conjonctivite et un asthme allergiques** (depuis 1985) **aux pollens de graminées**. L'asthme est modéré avec une spirométrie normale mais, avec une réversibilité sous béta-2-mimétique. Le patient est polysensibilisé aux graminées, aux acariens, aux poils de chat et aux moisissures *Alternaria*.

La désensibilisation par GRAZAX® a été mise en place car :

- la rhino-conjonctivite est associée à un asthme ;
- les symptômes sont invalidants :

Le patient présente une obstruction nasale per-annuelle prédominante le matin et le soir. Le score PAREO hors saison pollinique est de 4/15, en période de pollinisation, il est de 9/15. La gêne respiratoire décrite par le patient en saison pollinique est compatible avec un asthme. Le test de contrôle de l'asthme ("ACT") (*Annexe 3*) est de 18/25 : témoin d'un asthme non contrôlé mais biaisé car le patient ne prend pas de VENTOLINE®. Avant de mettre en route la désensibilisation, l'asthme a été contrôlé au moyen d'un traitement symptomatique : BECOTIDE® 250, une bouffée deux fois par jour + VENTOLINE® si besoin ;

- la rhino-conjonctivite et l'asthme sont exacerbés en saison des pollens de graminées ;
- Les "prick-tests" et les IgE spécifiques sont positifs pour les pollens de graminées.

En février 2012, mise en place de la désensibilisation aux pollens de graminées avec GRAZAX® à la posologie de un comprimé par jour selon un protocole per-annuel. On a d'abord envisagé la désensibilisation sous forme de gouttes mais celle-ci n'a pu être débutée pour cause de déplacements liés au travail. C'est pourquoi on a préféré choisir les comprimés.

En avril 2012, le bilan concernant la tolérance est correcte. Il est encore trop tôt pour évaluer l'efficacité. L'asthme étant bien contrôlé, la posologie du BECOTIDE® est diminuée à une bouffée par jour.

En août 2012, une réelle amélioration est constatée par le patient en cette première saison pollinique. L'asthme étant bien contrôlé : "ACT" 25/25, la posologie du BECOTIDE® est diminuée à une bouffée tous les deux jours.

En janvier 2013, après un an de désensibilisation, le patient a arrêté son traitement symptomatique de la rhinite. Il a ressenti les bénéfices de la désensibilisation dès la première saison.

En juin 2013, le patient est asymptomatique en saison pollinique. La désensibilisation est efficace ; il ne prend plus de traitement symptomatique. L'observance et la tolérance du traitement restent excellentes.

Cas n°5 :

Le patient, âgé de 29 ans, présente une **rhino-conjonctivite per-annuelle associée à une pollinose invalidante en saison estivale en raison d'une allergie aux pollens de graminées et aux acariens et cela depuis plusieurs années**. Le patient est polysensibilisé (surtout aux graminées, aux acariens, à la pariétaire). Il n'y a pas d'asthme associé : pas de signe clinique et spirométrie normale.

La désensibilisation par GRAZAX® a été mise en place car :

- les symptômes sont présents toute l'année mais nettement acutisés au printemps et en été ;
- la symptomatologie est invalidante avec un score PAREO de 6/15 ;
- il est difficile de trouver un traitement symptomatique efficace (AERIUS®, KESTIN®, MIZOLLEN®, SINGULAIR® inefficaces) ;
- les "prick-tests" et les IgE spécifiques sont positifs pour les graminées.

En novembre 2007, le patient a débuté une désensibilisation par voie sous-cutanée pour cinq graminées et *Dermatophagoïdes pteronyssinus*. Cette désensibilisation ne s'est pas révélée efficace à la troisième année et a été arrêtée en novembre 2011.

En novembre 2011, la désensibilisation par voie sous-cutanée est remplacée par une désensibilisation par voie sublinguale, uniquement pour les acariens, avec acariens Mix 100 %.

En décembre 2011, la désensibilisation aux acariens est arrêtée, la tolérance était bonne mais le patient ne présente plus d'allergie au contact des acariens. On suppose que la désensibilisation par voie sous-cutanée a tout de même fonctionné pour les acariens. Le patient présente des symptômes uniquement l'été. On décide alors de débuter une désensibilisation pour les graminées sous forme de gouttes avec STALORAL® en mode per-annuel.

En avril 2012, le bilan concernant la tolérance est correct, néanmoins, par soucis d'observance et pour un meilleur confort, un relais par comprimés avec GRAZAX® est décidé. Le premier comprimé est bien toléré.

En août 2012, le patient a présenté une majoration de ses symptômes de fin mai à début juillet, ce qui peut correspondre à une éventuelle allergie à la pariétaire. Les tests cutanés n'ont pu être interprétés car le patient était sous antihistaminique. La tolérance du GRAZAX® est bonne.

En février 2013, un nouveau bilan est réalisé. Le traitement symptomatique est arrêté en systématique et sera pris uniquement en cas de gêne durant la saison pollinique. Le patient est asymptomatique ce jour. Les résultats de la biologie montrent la présence d'IgE spécifiques à la pariétaire et le test cutané est positif pour cette plante. On envisage alors une désensibilisation à la pariétaire.

En septembre 2013, le patient est toujours symptomatique : il a présenté en juin et juillet une rhinite avec prurit pharyngé et auriculaire. La désensibilisation par GRAZAX® a donc été inefficace durant cette première saison pollinique ; le patient continue son traitement symptomatique en cas de gêne : INORIAL®, TELFAST® et NASONEX®. Une désensibilisation à la pariétaire par OSIRIS® lui est proposée et débutera en novembre 2013. Le GRAZAX® sera poursuivi.

Cas n°6 :

Le patient, âgé de 15 ans, présente une **rhino-conjonctivite per-annuelle évoluant depuis plusieurs années, associée à une pollinose au printemps et en été**. Le patient est polysensibilisé (surtout aux graminées et aux acariens). Il n'a pas d'asthme associé : pas de signe clinique et spirométrie normale.

La désensibilisation par GRAZAX® a été mise en place car :

- la rhino-conjonctivite évolue depuis plusieurs années ;
- le patient est jeune ;
- la pollinose se manifeste surtout au printemps et en été ;
- les symptômes sont invalidants avec un PAREO à 9/15 ;
- les symptômes résistent aux traitements antihistaminiques ;
- les "prick-tests" et les IgE spécifiques sont positifs pour les graminées.

De 2001 à 2007, le patient a bénéficié d'une désensibilisation en sous-cutané aux acariens. Les mesures anti-acariens sont respectées. Néanmoins, la rhinite reste invalidante.

En août 2012, on débute une nouvelle désensibilisation pour les acariens avec STALORAL®. On prévoit la mise en route d'une désensibilisation aux graminées avec GRAZAX® pour janvier 2013.

En janvier 2013, l'évaluation de la tolérance est correcte mais on note un problème d'observance en début de traitement. Les premiers effets positifs de la désensibilisation contre les acariens sur la symptomatologie sont un peu longs à se faire ressentir. Le patient continue son traitement symptomatique. La rhinite reste invalidante. Le premier comprimé de GRAZAX® est donné en consultation et a été bien toléré.

En avril 2013, un nouveau bilan est dressé. Le GRAZAX® est mal toléré : au bout d'un mois de traitement, un prurit labial et un angioœdème sublingual sont apparus. La désensibilisation aux acariens a été mal tolérée par la suite. Le patient a arrêté ses deux désensibilisations depuis deux mois. Un nouveau comprimé de GRAZAX® est pris au cabinet sous surveillance. Un prurit labial isolé peu invalidant s'est manifesté ne contre-indiquant pas la reprise du traitement. On préconise donc de reprendre l'immunothérapie spécifique aux graminées uniquement, sous KESTIN LYO® pour une meilleure tolérance. Si, à nouveau, une mauvaise tolérance survient, un relais par la forme goutte sera envisageable à une posologie moins importante.

En septembre 2013, une nouvelle consultation a eu lieu. Le patient tolère bien son traitement. Cependant, il a arrêté GRAZAX® pendant un mois en juillet à cause de symptômes de rhino-conjonctivite importants. Il n'a pas eu de problème à la reprise du traitement. Il est sous INORIAL® en continu. On lui propose de poursuivre sa désensibilisation par GRAZAX® de façon per-annuelle et de faire une tentative d'arrêt de l'INORIAL® en dehors de la saison pollinique.

Cas n°7 :

Le patient, âgé de 55 ans, souffre d'une **rhino-conjonctivite per-annuelle associée à un asthme avec acutisation en saison pollinique**. Le patient est polysensibilisé (surtout aux graminées, aux bétulacées mais aussi aux fagacées, aux poils de chat, de chien et de lapin). Depuis un an, le patient présente une toux sèche, prédominante le matin, qui se majore progressivement et devient invalidante. La spirométrie révèle un syndrome ventilatoire obstructif avec réversibilité partielle sous béta-2-mimétique (amélioration de 4,8 % seulement du VEMS).

La désensibilisation par GRAZAX® a été mise en place car :

- la rhino-conjonctivite est associée à un asthme ;
- l'asthme n'est pas contrôlé malgré un traitement symptomatique efficace : "ACT" 17/25 sous MIFLONIL® lors de la saison pollinique. Les symptômes sont ainsi exacerbés en saison des graminées ;
- la gêne est invalidante : le score PAREO hors saison pollinique est de 8/15 et en saison pollinique de 14/15 ;
- les "prick-tests" et les IgE spécifiques sont positifs pour les graminées.

En janvier 2012, on débute une désensibilisation aux pollens de graminées avec GRAZAX®. Le premier comprimé est bien toléré. Avant de prendre la décision de désensibiliser, on a vérifié que l'asthme était bien contrôlé sous MIFLONIL® + VENTILASTIN® ("ACT" 21/25).

En mai 2012, un premier bilan est donné : la tolérance à la désensibilisation est bonne mais en cette saison des bétulacées, une majoration de la symptomatologie asthmatique est survenue avec un "ACT" à 16/25, témoin d'un asthme non contrôlé. Cela a nécessité une adaptation thérapeutique avec l'arrêt du MIFLONIL® et son remplacement par un corticoïde inhalé associé à un bronchodilatateur de longue durée d'action (SYMBICORT®). Une désensibilisation aux pollens de bouleau est envisagée.

En août 2012, le patient ressent une réelle efficacité de la désensibilisation en cette saison des pollens de graminées en comparaison à l'année précédente. La tolérance et l'observance sont toujours excellentes. On tente de diminuer le traitement de fond de l'asthme à savoir le SYMBICORT®.

En mars 2013, un nouveau bilan est réalisé. La tolérance et l'observance restent correctes. On demande au patient d'être attentif à ses symptômes au printemps afin de discuter d'une éventuelle désensibilisation aux bétulacées. La rhinite reste invalidante et après orientation vers un ORL, une opération pour une polypose est proposée mais le patient refuse pour le moment l'opération.

En novembre 2013, la tolérance et l'observance sont toujours bonnes. Concernant l'efficacité, le patient note la persistance d'une conjonctivite et d'une rhinite très

modérées durant la saison pollinique ; il a eu recours au CROMEDIL® et au RHINOCLENIL®. Il n'y a pas eu de réelle gêne respiratoire. La poursuite de GRAZAX® jusque juillet 2014 est préconisée.

Cas n°8 :

Le patient, âgé de 31 ans, présente une **rhino-conjonctivite per-annuelle et un asthme allergiques aux acariens, poils de chat et pollens de graminées**. Le patient est polysensibilisé (surtout aux graminées et aux acariens mais aussi aux poils de chat). L'asthme a été diagnostiqué au cours de la première consultation : la spirométrie révèle un syndrome ventilatoire obstructif réversible.

La désensibilisation par GRAZAX® a été mise en place car :

- la rhino-conjonctivite est associée à un asthme ;
- les symptômes sont invalidants : PAREO à 8/15 et hyperréactivité bronchique ;
- la gêne est nettement majorée en saison pollinique avec une augmentation de l'utilisation de VENTOLINE® et un "ACT" à 14/25 ;
- les "prick tests" et les IgE spécifiques sont positifs aux graminées.

Avant de mettre en place toute désensibilisation, on s'assure que l'asthme soit bien contrôlé et qu'il y ait une bonne tolérance du traitement de fond. Le contrôle de l'asthme est obtenu grâce à une adaptation de traitement : "ACT" à 18/25 sous BECOTIDE® remplacé par du FLIXOTIDE® qui a permis une nette amélioration respiratoire : "ACT" 21/25.

En février 2012, une désensibilisation aux acariens est prescrite mais est débutée seulement **en avril 2012**.

En juillet 2012, un premier bilan est prévu néanmoins, le patient a arrêté sa désensibilisation : la forme goutte n'est pas compatible avec le mode de vie actuel du patient en raison de nombreux déplacements ne permettant pas une conservation adéquate des flacons. Suite à un interrogatoire plus poussé, on s'aperçoit que le patient présente des symptômes plus importants l'été avec une gêne respiratoire. On prévoit alors une désensibilisation aux graminées sous forme de comprimé si l'asthme est bien contrôlé. On change alors le traitement avec du SINGULAIR® et de l'INNOVAIR®.

En février 2013, le patient ressent une nette amélioration avec son nouveau traitement de l'asthme. Le test de contrôle de l'asthme est de 24/25 et la rhinite est asymptomatique ce jour. Une mise en route de la désensibilisation avec GRAZAX® est alors possible. Le premier comprimé est bien toléré.

Il n'y a pas encore assez de recul pour évaluer l'efficacité, la tolérance et l'observance.

Cas n°1 : ORALAIR

Le patient, âgé de 63 ans, présente une **polypose naso-sinusienne associée à une allergie aux moisissures *Alternaria* et *Aspergillus*, aux graminées et chénopodiacées**. Le patient est polysensibilisé. Il n'y a pas d'argument pour un asthme au vue de l'interrogatoire et la spirométrie est normale.

La désensibilisation par ORALAIR® a été mise en place car :

- la symptomatologie est importante avec un score PAREO à 6/15, l'obstruction nasale domine ;
- la gêne est maximale en été ;
- les "prick-tests" et les IgE spécifiques sont positifs aux graminées.

En février 2013, une désensibilisation par ORALAIR® est débutée selon un protocole pré- et co-saisonnier. Le premier comprimé a été bien toléré.

En mars 2013, un premier bilan est fait mais il est encore tôt pour évaluer l'efficacité du traitement. La tolérance est bonne avec uniquement quelques éternuements après la prise.

En octobre 2013, une évaluation de l'efficacité de la désensibilisation est prévue. Cependant, le patient nous informe qu'il a arrêté son traitement cet été en raison d'une mauvaise tolérance avec une augmentation des symptômes, notamment des éternuements. Un traitement antihistaminique au long cours a été mis en place par AERIUS®. La désensibilisation aux pollens de graminées ne sera pas reprise.

2. Tableaux récapitulatifs.

GRAZAX®

Cas	Symptômes	Indication de la DS	Protocole de DS	Amélioration	Tolérance et observance
CAS n°1 : 52 ans	Rhino-conjonctivite allergique saisonnière aux pollens de graminées et bétulacées. Pas d'asthme associé. PAREO en saison pollinique à 8/15.	La rhino-conjonctivite évolue déjà depuis plusieurs années. L'apparition des symptômes concordent avec la saison pollinique des graminées. Sensibilisation cutanée et biologique (prick-tests et IgE spécifiques positifs) aux pollens de graminées. La symptomatologie est invalidante. Le traitement symptomatique est nécessaire chaque année.	Désensibilisation selon un mode pré- et co-saisonnier pendant 10 mois puis en per-annuel lors de l'association à une désensibilisation aux pollens de bouleau.	Bonne efficacité de la désensibilisation avec une nette diminution des symptômes durant la saison pollinique.	Bonne tolérance avec tout de même un syndrome oral en début de traitement.
CAS n°2 : 58 ans	Rhino-conjonctivite et asthme allergiques, sensibilisés aux pollens de graminées et aux poils de chat.	La rhino-conjonctivite évolue depuis plusieurs années et est associée à un asthme. Les signes de rhinite se cantonnent à la saison pollinique des graminées. Les symptômes sont importants et résistants aux traitements symptomatiques. Sensibilisation cutanée et biologique (prick-tests et IgE spécifiques positifs) aux pollens de graminées.	Pas de notion sur la période du traitement. Après 10 mois sous comprimés, relais avec la forme goutte pour raisons économiques.	Bonne efficacité de la désensibilisation avec une régression des symptômes dès la 1ère saison pollinique et arrêt des traitements symptomatiques.	Tolérance et observance excellentes sous GRAZAX® et STALORAL®
CAS n°3 : 19 ans	Rhino-conjonctivite saisonnière avec polysensibilisation (surtout aux graminées et aux bétulacées). Pas d'asthme associé.	La pollinose évolue depuis plusieurs années. Le patient est jeune. Les symptômes se manifestent au printemps et en été. Le patient est polysensibilisé. La gêne est invalidante. Sensibilisation cutanée et biologique (prick-tests et IgE spécifiques positifs) aux pollens de graminées.	Tout d'abord, désensibilisation avec STALORAL® 50 % graminées, 50 % bétulacées. Relais, 4 mois après, avec GRAZAX® + STALORAL® 100 % bétulacées en mode perannuel. Après 8 mois, la désensibilisation aux bétulacées se fera en mode pré- et co-saisonnier (du 1er nov. au 31 mai) par soucis de confort durant la période estivale. Néanmoins, le GRAZAX® sera continué en mode per-annuel.	Bonne efficacité de la désensibilisation. La rhinite est asymptomatique, aucune gêne respiratoire n'est ressentie. Le patient a arrêté tout traitement symptomatique.	Bonne tolérance des comprimés et des gouttes. L'observance est mauvaise (deux oublis par semaine environ). La double DS est poursuivie une année supplémentaire du fait de cette mauvaise observance : elle sera arrêtée au bout de 4 ans de traitement.

GRAZAX®

Cas	Symptômes	Indication de la DS	Protocole de DS	Amélioration	Tolérance et observance
Cas n° 4 : 41 ans	Rhino-conjonctivite et asthme allergiques per-annuels avec polysensibilisation surtout aux pollens de graminées et acariens. Le patient présente une obstruction nasale perannuel avec un PAREO à 9/15 en saison pollinique et un ACT à 18/25.	La rhino-conjonctivite évolue depuis 1985 et est associée à un asthme. Les symptômes sont invalidants. Une exacerbation de la rhino-conjonctivite et de l'asthme se manifeste en saison pollinique. Le patient est polysensibilisé.	Avant de débiter la désensibilisation, le contrôle de l'asthme a été obtenu grâce à l'association BECOTIDE® + VENTOLINE®. La désensibilisation par GRAZAX® a été mise en place selon un protocole per-annuel.	Une réelle amélioration est constatée par le patient dès la 1ère saison pollinique. L'asthme reste bien contrôlé sous BECOTIDE® et on diminue progressivement sa posologie jusqu'à une bouffée un jour sur deux. Après un an de désensibilisation, le patient a arrêté son traitement symptomatique. Le patient est asymptomatique.	Bonne tolérance et observance excellente. On a d'abord envisagé la désensibilisation sous forme de goutte mais celle-ci n'a pu débiter pour cause de déplacement avec le travail. C'est pourquoi on a préféré choisir les comprimés.
Cas n° 5 : 29 ans	Rhino-conjonctivite per-annuelle avec pollinose en saison estivale liée à une allergie aux pollens de graminées, aux acariens et à la parietaire. Il n'y a pas d'asthme associé. Le score PAREO est de 6/15.	La rhino-conjonctivite évolue depuis plusieurs années et les symptômes sont invalidants. La gêne est perannuel mais acuité au printemps et en été. Le traitement symptomatique est inefficace. Le patient est polysensibilisé. Sensibilisation cutanée et biologique (prick-tests et IgE spécifiques positifs) aux pollens de graminées.	Après échec d'une ITS aux graminées et aux acariens en SC pendant 5 ans, une ITS en sublingual pour les acariens commence. Après un mois, elle a été arrêtée pour cause d'absence de symptomatologie aux contact des acariens. Une ITS aux graminées sous forme de gouttes est débutée, en per-annuelle. Par soucis de confort, un relais avec les comprimés est décidé après 5 mois.	Absence de symptôme au contact des acariens donc l'ITS en SC a fonctionné pour les acariens mais pas pour les graminées. Le patient a eu une majoration de ses symptômes de fin mai à début juillet malgré une ITS par GRAZAX®. On recherche alors une sensibilisation à la parietaire qui s'avère positive. Une ITS à la parietaire est envisagée avec poursuite du GRAZAX®.	La tolérance est excellente. Pour une meilleure observance, les comprimés ont remplacés les gouttes.
CAS n° 6 : 15 ans	Rhino-conjonctivite per-annuelle avec une pollinose au printemps et en été. Le score PAREO est de 9/15. il n'y a pas d'asthme associé.	La rhino-conjonctivite évolue depuis plusieurs années chez ce patient jeune. La gêne est invalidante, surtout au printemps et en été. Le patient présente une résistance aux traitements symptomatiques. Le sujet est polysensibilisé. Sensibilisation cutanée et biologique (prick-tests et IgE spécifiques positifs) aux pollens de graminées.	Une ITS en SC aux acariens a été menée à son terme mais la rhinite reste invalidante. Une ITS par voie sublinguale est alors débutée. De façon concomitante, une désensibilisation par GRAZAX® est commencée. Les deux désensibilisations ont été arrêtées à cause de problèmes de tolérance. L'ITS par GRAZAX® est reprise seule en mode perannuel.	Il est encore trop tôt pour connaître l'efficacité de la désensibilisation.	Des problèmes de tolérance sont survenus lors de l'introduction du GRAZAX® alors qu'une DS aux acariens était déjà en cours et bien tolérée. Cela s'est manifesté par un prurit labial et un angioedème sublingual. Les deux DS n'étant plus bien tolérées, elles ont été arrêtées. Mauvaise observance au début de la DS par les gouttes. Arrêt un mois pour cause de rhino-conjonctivite.

GRAZAX®

Cas	Symptômes	Indication de la DS	Protocole de DS	Amélioration	Tolérance et observance
CAS n°7 : 55 ans	Rhino-conjonctivite per-annuelle associée à un asthme avec acutisation en saison des bétulacées et des graminées. Toux sèche invalidante. PAREO hors saison pollinique : 8/15 et en saison pollinique : 14/15. Gêne respiratoire importante en saison pollinique.	La rhino-conjonctivite est associée à un asthme non contrôlé en période pollinique. Les symptômes sont invalidants et exacerbés en saison des bétulacées et des graminées. Le patient est polysensibilisé. Sensibilisation cutanée et biologique (prick-tests et IgE spécifiques positifs) aux pollens de graminées.	Pas de donné sur la période de traitement de la désensibilisation par GRAZAX®. Une désensibilisation aux pollens de bouleau est discutée.	Le patient ressent une réelle efficacité de la désensibilisation dès la première saison pollinique en comparaison à l'année précédente. Une rhinoconjonctivite très modérée persiste durant la saison, sans gêne respiratoire. On tente d'ailleurs de diminuer le traitement symptomatique. On demande au patient d'être attentif à ses symptômes en saison des bétulacées.	La tolérance et l'observance sont excellentes. Poursuite de la désensibilisation jusque juillet 2014.
Cas n°8 : 31 ans	Rhino-conjonctivite per-annuelle et asthme allergique aux pollens de graminées, aux acariens et aux pollens de chat. Score PAREO 8/15. Hyperréactivité bronchique.	La rhino-conjonctivite est associée à un asthme non contrôlé en période pollinique. Avant la désensibilisation on s'assure du contrôle de l'asthme et de la tolérance au traitement de fond. Les symptômes sont invalidants. La gêne est majorée en saison pollinique. Le patient est polysensibilisé. Sensibilisation cutanée et biologique aux pollens de graminées.	Une désensibilisation aux acariens sous forme de goutte est d'abord proposée. Le mode de vie du patient ne permet pas sa continuité. Après interrogatoire plus poussée, il s'avère que la gêne est plus importante l'été d'où la mise en route d'une désensibilisation aux graminées sous forme de comprimés. Pas de notion sur la période de traitement.	Il est encore trop tôt pour évaluer l'efficacité du traitement.	Il est encore trop tôt pour évaluer la tolérance et l'observance du traitement. Les formes gouttes ne sont pas adaptées au mode de vie de la patiente.

ORALAIR®					
Cas	Symptômes	Indication de la DS	Protocole de DS	Amélioration	Tolérance et observance
CAS n°1 : 63 ans	<p>Polyposse naso-sinusienne avec allergies aux pollens de graminées, chénopodiacées et aux moisissures <i>Alternaria</i> et <i>Aspergillus</i>.</p> <p>Pas d'asthme associé. PAREO à 6/15.</p>	<p>La symptomatologie est invalidante et maximale l'été. Sensibilisation cutanée et biologique (prick-tests et IGE spécifiques positifs) aux pollens de graminées.</p>	<p>Désensibilisation selon un protocole pré- et co-saisonnier.</p>	<p>Arrêt durant l'été, avant de pouvoir évaluer l'efficacité.</p>	<p>Bonne tolérance au départ avec quelques éternuements après la prise. Arrêt en raison d'une augmentation des symptômes durant l'été ; la désensibilisation au pollens de graminées est définitivement arrêté et ne sera pas reprise.</p>

3. Synthèse de l'étude de cas.

a. Les grandes règles de prescription des comprimés de désensibilisation.

Le but de la désensibilisation, quelque soit le type de patient, est d'améliorer la symptomatologie pour au final obtenir l'arrêt des traitements symptomatiques.

La désensibilisation étant spécifique de l'allergène, il est essentiel de l'**identifier** par l'interrogatoire, les tests cutanés et/ou sanguins avec le dosage des IgE spécifiques. Une gêne importante en **période estivale** caractérise une allergie aux pollens de graminées.

La rhinite étant un facteur de risque d'**asthme**, celui-ci est systématiquement recherché par un interrogatoire et une spirométrie.

L'immunothérapie spécifique est un traitement de **seconde intention**. Elle sera ainsi mise en place que si les traitements symptomatiques sont inefficaces ou insuffisants pour soulager le patient.

Une désensibilisation a un intérêt uniquement si les symptômes sont **invalidants**. L'impact sur la qualité de vie est évalué avec le score PAREO.

Les **sujets polysensibilisés** ont une gêne plus importante que les sujets sensibilisés à un seul allergène. En effet, les réactions à plusieurs allergènes ont un effet de sommation. C'est pourquoi, il est particulièrement utile d'envisager une désensibilisation chez ces patients. Le fait de mettre en place une immunothérapie spécifique, même pour un seul allergène, va améliorer significativement la qualité de vie du patient.

La mise en route d'une désensibilisation ne doit pas être considérée comme une urgence médicale, à l'exception de l'allergie au venin d'hyménoptères. On attend, en règle générale, que la rhinite se manifeste pendant deux années consécutives. Pour les asthmatiques, il est important que **l'état respiratoire soit stabilisé** avec de commencer. L'asthme non contrôlé constitue d'ailleurs une contre-indication à l'immunothérapie spécifique. [89] Néanmoins, il ne faut pas laisser une allergie se développer sur une période trop longue car elle va s'aggraver et d'autres allergies risquent d'apparaître : **une rhinite peut évoluer en asthme**. On sait qu'une immunothérapie spécifique chez le rhinitique diminue le risque d'asthme. [165]

Le patient doit être **motivé** avant d'engager le traitement, sinon l'observance risque d'être médiocre.

Le **premier comprimé** de désensibilisation se prend lors de la consultation, au cabinet du médecin. Une surveillance pendant trente minutes permet d'évaluer la tolérance au traitement.

Plusieurs bilans doivent être réalisés au cours du traitement. Un premier bilan évalue la tolérance et l'observance, il s'effectue environ trois mois après le début du traitement. Un second sera fait après la période de pollinisation pour évaluer l'efficacité. Ensuite, le patient est vu au moins une fois par an pour vérifier la tolérance, l'efficacité et l'observance. Le traitement dure trois à cinq ans sous réserve

d'une efficacité la première année. Une fois le patient soulagé, on essaie de diminuer puis d'arrêter le traitement symptomatique.

b. Discussion.

La première remarque que l'on puisse faire au travers cette étude de cas est que les patients sont plus âgés qu'on aurait pu le croire, avec une **moyenne d'âge de 40 ans**. En règle générale, les patients attendent que la gêne soit vraiment importante avant de consulter. La prévention du développement de nouvelles sensibilisations ou de l'aggravation de la maladie respiratoire est un argument considérable pour l'utilisation de ce traitement le plus tôt possible, notamment chez l'enfant. [89] En effet, une immunothérapie spécifique débutée à un âge précoce pourrait modifier l'évolution naturelle de la maladie et réduire le risque de nouvelles sensibilisations ou le risque d'apparition d'un asthme. [10] [165]

Ensuite, on peut se poser la question de savoir s'il est pertinent de mettre en place **plusieurs désensibilisations en même temps**. Dans le cas n°5, une désensibilisation aux acariens et aux graminées a été mise en place de façon concomitante en sous-cutané. Elle a été menée jusqu'à son terme mais malgré cela, le patient était toujours symptomatique : la désensibilisation aux acariens, associée à des mesures anti-acariens, a fonctionné alors que celle pour les graminées n'a pas été efficace.

Techniquement, la désensibilisation à plusieurs agents allergisants est possible. Cependant, l'immunothérapie induit des changements importants au sein du système immunitaire afin de permettre à l'organisme de tolérer l'allergène ; le corps apprend petit à petit à vivre avec cette substance. Il est donc conseillé de se concentrer sur un seul allergène. Les chances de réussite seront beaucoup plus importantes. En outre, il faut savoir que la désensibilisation est plus efficace avec les allergies d'apparition récente. La SPLF²³ ne recommande pas d'effectuer une immunothérapie spécifique avec plus de deux allergènes appartenant à des familles différentes. [66] Les essais effectués avec des mélanges d'allergènes ont, pour la plupart donné lieu à des résultats négatifs. [137] Aucune étude aujourd'hui ne permet de démontrer l'efficacité de plusieurs immunothérapies faites simultanément.

Enfin, une dernière remarque doit être signalée. Dans notre étude, beaucoup de désensibilisations ont été mises en place selon un **protocole per-annuel** alors que les études réalisées par les laboratoires commercialisant les comprimés ont été menées en pré- et co-saisonnier. La haute autorité de santé recommande ainsi une administration selon ce schéma. [112] [151] Néanmoins, il n'y a actuellement aucune étude ayant démontrée une meilleure efficacité d'un protocole par rapport à l'autre. [89] En effet, une étude a été réalisée avec GRAZAX® administré quotidiennement. L'efficacité et la tolérance sont semblables aux autres études avec l'apparition du même type d'effets secondaires. [166] [167]

²³ Société de Pneumologie de Langue Française

Pour conclure, le protocole per-annuel aurait l'avantage d'éviter d'oublier la reprise du traitement environ six semaines avant la saison pollinique. En revanche, le protocole pré- et co-saisonnier allège le traitement pour un meilleur confort.

c. Le choix de la forme.

A l'heure actuelle, l'immunothérapie spécifique par voie sublinguale est préférée à l'administration sous-cutanée. Mais comment choisir la forme galénique, entre les gouttes et les comprimés ? Pour des questions de tolérance, on peut passer d'une forme à une autre : soit remplacer les gouttes par des comprimés ou inversement.

Avantages et inconvénients des comprimés et des gouttes :

La première différence entre les gouttes et les comprimés est le taux de remboursement. Les gouttes sont remboursées à 65 % par la sécurité sociale alors que les comprimés le sont à 15 %. Certaines mutuelles prennent en charge le ticket modérateur d'autres non. Ainsi, parfois, on remplace les comprimés par des gouttes pour des raisons économiques (Cas n°2). La boîte de GRAZAX® coûte 68,64 euros, donc le patient doit régler chaque mois 10,30 euros si sa mutuelle ne prend pas en charge les vignettes orange.

La deuxième différence concerne l'observance du traitement (Cas n°3, n°5 et n°6). En général, elle est plus difficile avec les gouttes qu'avec les comprimés. Cela est surtout lié à une plus grande complexité d'utilisation des gouttes. Elles se prennent de préférence le matin à jeun.

Utilisation de STALORAL® :

A la première utilisation, la pompe doit être montée sur le flacon. Un anneau de sécurité doit être enlevé et remis à chaque utilisation. Un amorçage est nécessaire à la première utilisation en appuyant à fond quatre fois sur la pompe. L'embout doit être positionné sous la langue. Il faut appuyer à fond sur la pompe pour administrer une dose complète. La pompe doit être bien relâchée entre chaque pression. (*Fiche fournie par le laboratoire Stallergenes lors de la commande du produit, obtenue lors des consultations en allergologie à Calmette*)

Utilisation d'OSIRIS® :

Une pipette est utilisée pour prélever la dose dans le flacon. Une seule pipette doit être utilisée par flacon. La pipette est insérée puis, l'ensemble flacon et pipette est retourné. La dose prescrite est alors prélevée à l'aide du piston. La pipette est graduée en dose. Le flacon est ensuite remis en position verticale et la pipette est retirée. Elle est alors placée sous la langue et il faut appuyer sur le piston pour administrer le produit. La pipette est ensuite rincée à l'eau. (*Fiche fournie par le laboratoire Alk-abello lors de la commande du produit, obtenue lors des consultations en allergologie à Calmette*)

⇒ Il est plus rapide de prendre un comprimé que de prendre les gouttes.

Le défaut d'observance peut s'expliquer aussi par les modalités de conversation des gouttes (Cas n°8). En effet, les solutions doivent être gardées au réfrigérateur entre +2°C et +8°C alors que les comprimés sont conservés à température ambiante. [5]

La troisième grande différence entre les deux formes est leur disponibilité. Alors que les comprimés sont disponibles en ville sur prescription médicale, les gouttes doivent être commandées auprès du laboratoire directement. Un formulaire de prise en charge doit être rempli mentionnant les coordonnées du patient, le type de prise en charge (joindre la copie de la mutuelle si besoin et la copie de l'attestation de sécurité sociale), le mode de paiement si besoin, des frais de port sont à régler à l'exception des bénéficiaires de la CMU²⁴ ou de l'AME²⁵. (Formulaire obtenu en consultation d'allergologie à Calmette)

La quatrième différence est la durée de conservation. Les préparations élaborées spécialement pour chaque individu par le laboratoire sont stables jusqu'à six mois si le flacon est resté fermé. Après ouverture, il se conserve trente jours. [22]

Il est important lors d'une immunothérapie spécifique que les doses administrées soient identiques en phase d'entretien, qu'il n'y ait pas de fluctuations. Avec les comprimés, la reproductibilité est excellente. Avec les gouttes, tout dépend si les pressions ou la mesure avec la pipette sont correctement faites par le patient. [5]

	Gouttes	Comprimés
Taux de remboursement	65 % (ph7)	15 % (ph2)
Observance	Bonne	Excellente
Utilisation	Complexe	Simple
Conservation	Entre +2°C et +8°C	Température ambiante
Disponibilité	Commande auprès du laboratoire	En officine
Délai d'obtention	Une à deux semaines	Pas de délai
Péremption	Stabilité garantie jusqu'à 6 mois avant l'ouverture du flacon. La stabilité est de 30 jours après ouverture du flacon.	Durée de conservation de 4 ans.
Reproductibilité de la dose	Mauvaise	Excellente

Légende :

- en vert : avantages
- en rouge : inconvénients

²⁴ Couverture Maladie Universelle.

²⁵ Aide Médicale de l'Etat.

En conclusion, le choix entre les gouttes et les comprimés se fait essentiellement par le patient. Ils choisissent les gouttes surtout pour des motifs économiques. Les comprimés sont en général préférés du fait de leur facilité d'emploi, de conservation et d'obtention. Parfois, en cas de problème de tolérance, on change pour une forme ou pour une autre.

Conclusion de la troisième partie :

GRAZAX® et ORALAIR® sont les premiers comprimés de désensibilisation. Ils constituent une révolution dans le domaine de l'immunothérapie spécifique. Ils sont indiqués spécifiquement dans la rhinite et la conjonctivite allergiques aux pollens de graminées chez l'adulte et l'enfant de plus de cinq ans. L'asthme n'est pas cité dans l'AMM de ces produits. Néanmoins, la désensibilisation a un effet bénéfique sur celui-ci. En effet, une étroite relation existe entre l'asthme et la rhinite allergique puisqu'elle en est un facteur de risque majeur. En plus d'être efficaces, les comprimés de désensibilisation présentent une excellente tolérance et sécurité d'emploi. Des effets indésirables locaux sans gravité peuvent survenir mais disparaissent au fur et à mesure du traitement. Ils ont l'avantage d'agir in situ, au niveau de la muqueuse buccale où l'immunité est orientée vers l'induction de la tolérance aux allergènes. Ils sont facilement accessibles pour le patient, comme n'importe quel autre médicament, en officine. La désensibilisation n'est plus une « corvée » : plus besoin de se déplacer à l'hôpital ou chez le médecin pour faire des injections, plus besoin de prévoir à l'avance la commande des gouttes auprès du laboratoire, plus besoin de conserver au réfrigérateur son traitement, plus de contrainte pour les voyages...L'observance a nettement augmenté avec cette forme galénique.

Selon la Haute Autorité de Santé, le service médical rendu (SMR) par GRAZAX® et ORALAIR® est faible. Leur rapport efficacité/effets indésirables est dit moyen pour GRAZAX®, modeste pour ORALAIR®. C'est un traitement à visée préventive, utilisé en seconde intention. Il existe des alternatives thérapeutiques qui n'ont pas fait l'objet d'une évaluation (APSI). L'amélioration de la prise en charge de la rhinite allergique ne constitue pas un besoin s'inscrivant dans le cadre d'une priorité de santé publique établie. Les données cliniques disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact attendu de ces spécialités en termes de morbidité et de qualité de vie par rapport à la prise en charge thérapeutique actuelle de la rhinite allergique. En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ces médicaments dans cette indication. La Commission de transparence a évalué l'amélioration du service médical rendu (ASMR). Elle a pris en compte la faible quantité d'effet de GRAZAX® et ORALAIR® démontrée sur le traitement des rhinites et conjonctivites déclenchées par les pollens de graminées. Il n'existe pas d'alternatives à ses deux spécialités ayant démontré leur efficacité puisque les APSI, n'étant pas des spécialités pharmaceutiques, n'ont fait l'objet ni d'évaluation, ni d'une AMM. Il n'y a donc pas de données comparatives ou d'évaluation de l'efficacité des APSI. En conséquence, la commission considère que ces spécialités ont une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la rhinite et de la conjonctivite allergiques, déclenchées par les pollens de graminées, chez des patients ayant exclusivement une allergie liée à ces pollens et ayant une réponse insuffisante aux traitements symptomatiques, à savoir antihistaminiques et/ou corticoïdes, quelle que soit leur forme d'administration. La commission de transparence a donc décidé d'inscrire ORALAIR® et GRAZAX® sur la liste des médicaments remboursables sur la base de 15 %. [112] [151]

Conclusion

La stratégie thérapeutique des maladies allergiques est aujourd'hui bien déterminée. La désensibilisation n'est envisagée qu'en cas d'échec des traitements symptomatiques, si la symptomatologie est invalidante et après un diagnostic précis mettant en cause un allergène spécifique.

L'immunothérapie spécifique est en constante innovation. La première révolution a été le passage de la voie sous-cutanée à la voie sublinguale avec les gouttes d'allergènes. La deuxième, a été le passage de la forme liquide à la forme solide avec les comprimés à dissolution rapide. La population ciblée par les deux comprimés de désensibilisation aux pollens de graminées, à savoir, GRAZAX® et ORALAIR®, est estimée entre 300 000 et 450 000 adultes et environ 70 000 enfants et adolescents. [111] [112] L'amélioration de la facilité de prise de l'immunothérapie spécifique va probablement contribuer à augmenter l'adhésion des patients atopiques à ce traitement.

L'avènement de ces nouvelles formes galéniques permet une meilleure accessibilité à l'immunothérapie spécifique du fait de leur disponibilité à l'officine. Le pharmacien acquiert alors un rôle dans la désensibilisation jusqu'alors inexistant, ce qui implique une formation adéquate pour une bonne délivrance de ces produits. Allergologue et pharmacien doivent travailler en collaboration pour une bonne prise en charge des patients ; le pharmacien étant à même d'évaluer l'observance au traitement. Les patients ont besoin d'être informés sur leur désensibilisation afin d'adhérer à leur traitement. Une éducation thérapeutique pourrait alors être utile, ainsi, un suivi à l'officine pourrait être réalisé.

Les comprimés de désensibilisation apportent de bons résultats en termes d'efficacité et de tolérance. Ils existent aujourd'hui uniquement pour la désensibilisation aux pollens de graminées mais, des études sont en cours pour cibler d'autres allergies largement répandues, à savoir aux acariens, aux pollens de bouleau, d'ambroisie et de cèdre du Japon. Ces quatre allergènes, avec les pollens de graminées, représentent 80 % des allergies. Le comprimé pour la rhinite allergique aux acariens se nommerait ACTAIR® des laboratoires Stallergènes. [168] Pour la rhinite allergique de l'adulte, les études sont à la phase IIb/III ; pour l'enfant à la phase III.

Bibliographie

- [1]: Pawankar R, Canonica G, Holgate S, Lockey R. World Allergy Organization (WAO). White Book on Allergy. 2011. Edition Milwaukee, Wisconsin, USA: WAO 2011.
- [2]: European Federation of Allergy and Airways Diseases Patient's Association (EFA). Livre de l'EFA sur les allergies respiratoires pour une meilleure prise de conscience et un allègement de l'impact de ces maladies.
- [3]: Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. ARIA. In collaboration with the World Health Organization. J Allergy Clin Immunol 2001;108:S1-S315.
- [4]: Calvo L, Rivière F. La rhinite allergique de l'adulte. Med Armées 2012;40,4:363-371.
- [5]: Braun J, Devillier P, Wallaert B, et al. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et physiopathologie exclues). Rev Mal Respir 2010;27:79-105.
- [6]: Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. Immunothérapie sublinguale par comprimés d'allergènes de graminée standardisés SQ: confirmation de la modification de la maladie 2 ans après l'arrêt d'un traitement de 3 ans dans un essai clinique randomisé. J Allergy Clin Immunol 2012;129:717-25.
- [7]: Nathan RA. The burden of allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc 2007;28:3-9.
- [8]: Pham-Thi N. Specific immunotherapy: the latest in new treatments. Rev Fr Allergol 47(2007);S72-S79.
- [9]: Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, et al. Tolérance et efficacité chez l'enfant de l'immunothérapie sublinguale par comprimé d'allergènes de graminée standardisé SQ. J Allergy Clin Immunol 2009;123:167-73.
- [10]: Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. Allergy 2008;63(Suppl. 86):S8-160.
- [11]: Corren J. The impact of allergic rhinitis on bronchial asthma. J Allergy Clin Immunol 1998;101:S352-6.
- [12]: Global Initiative for Asthma (GINA). Pocket Guide for Asthma Management and Prevention. 2012.
- [13]: Bourdin A, Chanez P, Chiron R, et al. Asthme bronchique. EMC-Pneumologie 2006:1-20. [Article 6-039-A-20]
- [14]: Burney PG, Chinn S, Rona J. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-86. Bri Med J 1990;300:1306-10.
- [15]: Toelle BG, Belousova E, Salome CM, et al. Prevalence of asthma and allergy in schoolchildren in Belmont, Australia: three cross sectional surveys over 20 years. Bri Med J 2004;328:386-7.
- [16]: Asher MI, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Clin Exp Allergy 1998;28(Suppl. 5):S52-66.
- [17]: Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. Eur Respir J 2004 Nov;24(5):758-64.
- [18]: Wessel F, Chartier A, Meunier JP, Magnan A. Sécurité et tolérance du comprimé d'allergènes de graminée de qualité standardisée SQ-T (GRAZAX®) en

pratique réelle au cours de trois saisons consécutives – Etude GRAAL. Clin Drug Invest 2012;32(7).

[19]: Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. Allergy 2009;64:123-148.

[20]: Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, et al. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study. J Allergy Clin Immunol 2007;120:381-387.

[21]: Klossek JM, Annesi-maesano I, Pribil C, et al. INSTANT: national survey of allergic rhinitis in a French adult population based-sample [in French]. Presse Med 2009 Sep;38(9):1220-9.

[22]: Rancé F, Abbal M, Didier A. Allergies et hypersensibilités chez l'enfant et chez l'adulte : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2002;42:378-401.

[23]: Le moniteur des pharmacies. L'asthme, pathologie et traitements, 1^{ère} partie. Cahier 2 du n°3029 du 26 avril 2014.

[24]: Jaffuel D, Demoly P, Bousquet J. Les allergies alimentaires. Rev Fr Allergol 2001;41:169-86.

[25]: Charpin D, Calleja M, Pichot C, et al. Allergie aux pollens de cyprès. Rev Mal Respir 2013;30:868-878.

[26]: Lavaud F, Fore M, Fontaine JF, et al. Allergie aux pollens de bouleau. Rev des Maladies Respiratoire 2014; 31:150-161.

[27]: Pierrel R. Reproduction et dispersion des graminées. Rev Fr Allergol 2005;45:633-635.

[28]: Déchamp C. Pollinoses dues aux ambrosies. Rev Mal Respir 2013;30:316-327.

[29]: Chauvel B, Matinez Q. Allergie à l'ambrosie: quels moyens pour empêcher l'invasion ? Rev Fr Allergol 2013;53:229-234.

[30]: Demoly P, Jeanniard GB. Réactivité croisées et rhinoconjunctivite allergique : conséquences pratiques sur l'immunothérapie par le comprimé de pollen de fléole des près. Rev Fr Allergol 2012;52:388-396.

[31]: Andersson K, Lidholm J. Characteristics and immunobiology of grass pollen allergens. Int Arch of Allergy Imm 2003;130:87-107.

[32]: Dessaint JP. Génétique de l'asthme et des allergies. Rev Fr Allergol 2005;45:200-207.

[33]: Clayton D, Mckeigue PM. Epidemiological methods for studying genes and environmental factors in complex diseases. Lancet 2001;358:1356-60.

[34]: Peterson B, Saxon A. Global increases in allergic respiratory disease: the possible role of diesel exhaust particles. Ann Allergy Asthma Immunol 1996;4:263-8.

[35]: Viegi G, Paoletti P, Carrozzi L, et al. Prevalence rates of respiratory symptoms in italian general population samples exposed to different levels of air pollution. Environ Health Perspect 1991;94:95-9.

[36]: Rancé F. Les allergies alimentaires d'actualités chez l'enfant. Allergie & Immunol 2000;32:366-87.

[37]: Boussoffara L, Boudawara N, Touil I, et al. Obésité et sévérité de la crise d'asthme. Rev Mal Respir 2013.

- [38]: Laaban JP, Raharison C. Pathologies respiratoires liées à l'obésité. *Rev Mal Respir* 2007;24(7):927-928.
- [39]: Panitch HB, Callahan C, Schidlow DV. Bronchiolitis in children. *Clin Chest Med* 1993;14:715-31.
- [40]: Bloomfield SF, Stanwell-Smith R, Crevel RWR, et al. Too clean, or not too clean: the Hygiene Hypothesis and home hygiene. *Clin Exp Allergy* 2006;36(4):402-425.
- [41]: Okada H, Kuhn C, Feilet H, et al. The « hygiene hypothesis » for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol* 2010;160(1):1-9.
- [42]: Strannegard O, Strannegard IL. The causes of the increasing prevalence of allergy: is atopy a microbial deprivation disorder? *Allergy* 2001;56:91-102.
- [43]: Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996;347:1792-6.
- [44]: Martinez FD. Viral infections and the development of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1644-8.
- [45]: Von Mutius E. Gene-environment interactions in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:3-11.
- [46]: Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Br Med J* 1989;299:1259-60.
- [47]: Demoly P, Allaert FA, Lecasble M. ERASM, a pharmaco-epidemiologic survey on management of intermittent allergic rhinitis in every day general medical practice in France. *Allergy* 2002;57:546-554.
- [48]: Demoly P, Allaert FA, Lecasble M, et al. ERAP, a pharmaco-epidemiologic survey on perennial allergic rhinitis in every day medical practice in France. *La Presse médicale* 2003;32:1066-1073.
- [49]: Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part II: Ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1019-32.
- [50]: Creuzot-Garcher C, Bron A. Conjonctivites: clinique, bilan, étiologie, traitement. *EMC- AKOS (Traité de Médecine)* 2013;8(2):1-6.
- [51]: Mortemousque B. Conjonctivites allergiques. *EMC-Ophtalmologie* 2013;10(4):1-11.
- [52]: Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL, et al. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy* 2012;67:1327-37.
- [53]: Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-178.
- [54]: Global INitiative or Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2014. Disponible sur: <http://www.ginasthma.org>
- [55]: Garcia G, Hymbert M. Médicaments du futur dans le traitement de l'asthme. *EMC-Pneumologie* 2006:1-10. [Article 6-039-A-46]
- [56]: Humbert M. Asthme allergique et non allergique : similitudes et différences. *Rev Pneumol Clin* 2003;59:2-84-88.
- [57]: Létuvé S, Taillé C. Physiopathologie de la réponse inflammatoire dans l'asthme de l'adulte. *EMC-Pneumologie* 2013;10(2):1-8.

- [58]:** Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008;372:1107-19.
- [59]:** Kim HY, DeKruyff RH, Umetsu DT. The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity. *Nat Immunol* 2010;11:577-84.
- [60]:** Larché M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nature Reviews Immunology* October 2006;6:761-771.
- [61]:** Eigenmann PA. Diagnosis of allergy syndromes: do symptoms always mean allergy? *Allergy* 2005;60(suppl 79):S6-9.
- [62]:** Dürr C, Heimgartner S, Gehrig R, Caversaccio M, Helbling A. Allergie aux pollens: diagnostic et traitement. Deuxième partie. *Forum Med Suisse* 2008;8(15):270-274.
- [63]:** Bousquet J, Reid J, Van Weel C, et al. Allergic rhinitis management pocket reference 2008. *Allergy* 2008;63:990-996.
- [64]:** Bourrier T. A qui, quand et comment réaliser des tests d'allergie chez l'enfant ? *Médecine thérapeutique / pédiatrie*, janvier-février 2007;vol.10,n°1:21-29.
- [65]:** Demoly P, Bousquet PJ. Links between allergic rhinitis and asthma still reinforced. *Allergy* 2008;63:251-4.
- [66]:** Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population based study. *Lancet* 2008;372:1049-57.
- [67]:** Fischberg S, Motamed S, Janssens JP. Pratique et interprétation de la spirométrie au cabinet du médecin de premier recours. *Rev Med Suisse* 2009;5:1882-9.
- [66]:** Tillie-Leblond I, Godard P. La conférence d'expert de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF): recommandations sur l'asthme et l'allergie. *Rev Mal Respir.* 2007;221-32.
- [67]:** Moneret-Vautrin DA. Cutaneous tests in anaphylactic reactions to muscular blocking agents. *Rev Fr Allergol Immunol clin* 2002;42:688-697.
- [68]:** Tetu L, Didier A. Explorations allergologiques de l'asthme. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Pneumologie* 2009, 6-039-A-41.
- [69]:** Kindt T, Goldsby R, Osborne B. *Immunologie*. 6^{ème} édition. DUNOD. 2008.
- [70]:** Société Française de Biologie Clinique (SFBC), section G de l'Ordre des pharmaciens, laboratoires Merck Génériques et Mylan. *Le guide des examens biologiques* 2008;36-37.
- [71]:** Haute Autorité de Santé (HAS). SYNTHÈSE : Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques. Rapport publié en mai 2005. Disponible sur www.has-sante.fr
- [72]:** Vidal recos 2014. 5^{ème} édition.
- [73]:** Wilson AM, Orr LC, Sims EJ, et al. Effects of monotherapy with intra-nasal corticosteroid or combined oral histamine and leukotriene receptor antagonists in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2001;3:61-8.
- [74]:** Wilson AM, Orr LC, Sims EJ, et al. Antiasthmatic effects of mediator blockade versus topical corticosteroids in allergic rhinitis and asthma. *Am J Respir Crit Care* 2000;162:1297-301.

- [75]:** Mann RD, Pearce GL, Dunn N, et al. Sedation with “non-sedating” antihistamines: four prescription-event monitoring studies in general practice. *Bri Med J* 2000;320:1184-7 (grade B).
- [76]:** Shapiro GG. Antihistamine meta-analysis leaves uncertainty. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:695-6 (grade B).
- [77]:** Bender BG, Berning S, Dudden R, Milgrom H, Vu Tran Z. Sedation and performance impairment of diphenhydramine and second-generation antihistamines : a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:770-6 (grade B).
- [78]:** Herman H. Once-daily administration of intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: a comparative review of efficacy, safety, patient preference and cost. *Am J Rhinol* 2007;21:70-9.
- [79]:** Leonardi A, Bogacka E, Fauquet JL, et al. Allergie oculaire : reconnaître et diagnostiquer les réactions d'hypersensibilité de la surface oculaire. *Rev Fr Allergol* 2014;54:377-388.
- [80]:** Mortemousque B, Stoesser F. Conjonctivites allergiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Ophtalmologie 2007, 21-130-E-10.
- [81]:** Demoly P, Jaffuel D, Michel FB, et al. Asthme: diagnostic et traitement. EMC-AKOS (Traité de Médecine) 1998:1-10 [Article 6-0770].
- [82]:** Le moniteur des pharmacies. Cahier Formation : Conseil. Le matériel de l'asthmatique. Cahier 2 du n°2978 du 6 avril 2013.
- [83]:** Agence National de Sécurité du Médicament (ANSM). Notice de l'INNOVAIR®. Mis à jour le 27/09/2012.
- [84]:** Agence National de Sécurité du Médicaments (ANSM). Notice du SERETIDE Diskus®. Mis à jour le 17/03/2011.
- [85]:** Agence National de Sécurité du Médicament (ANSM). Notice de l'OXIS Turbuhaler®. Mis à jour le 29/04/2009.
- [86]:** *NM médical. Fiche technique de la chambre d'inhalation STD POCHETCHAMBER.*
- [87]:** Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:S2-55.
- [88]:** 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.
- [89]:** Mailhol C, Didier A. Immunothérapie allergénique dans le traitement de l'allergie aux pollens. *Rev Mal Respir* 2013;30:142-151.
- [90]:** Shaikh WA. A retrospective study on the safety of immunotherapy in pregnancy. *Clin Exp Allergy* 1993;23:857-60..
- [91]:** Passalacqua G, Durham SR. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:881-91.
- [92]:** Bousquet J, Schünemann HJ, Zuberbier T, et al. Development and implementation of guidelines in allergic rhinitis-an ARIA-GA2LEN paper. *Allergy* 2010;65:1212-21.
- [93]:** Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IAFM, et al. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass-pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006;61:198-201

- [94]:** 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 sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(4):450e3.
- [95]:** Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31(9):1392-7.
- [96]:** Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, Sertdemir Y. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *J Invest Allerg Clin* 2007;17(2):85-91.
- [97]:** Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT- study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-256.
- [98]:** November 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.
- [99]:** Vermaelen KY, Carro-Muino I, Lambrecht BN, Pauwels RA. Specific migratory dendritic cells rapidly transport antigen from the airways to the thoracic lymph nodes. *J Exp Med* 2001;193:51-60.
- [100]:** Jutel M, Akdis CA. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011;66:725-32.
- [101]:** Van Overtvelt L, Batard T, Fadel R, Moingeon P. Mécanismes immunologiques de l'immunothérapie sublinguale spécifique des allergènes. *Rev Fr Allergol* 2006;46:713-720.
- [102]:** Pilette C. Efficacy of immunotherapy in asthma: Comparison of subcutaneous and sublingual therapy. *Rev Fr Allergol* 2009;49:481-486.
- [103]:** Stallergènes. C'est aujourd'hui qu'on traite demain: la rhinite allergique aux pollens de graminées. Dossier de presse novembre 2012.
- [104]:** Ruffin P. Pollen immunotherapy: pre-seasonal or co-seasonal treatment? *Rev Fr Allergol* 2005;45:555-560.
- [105]:** Burks AW, Calderon MA, Casale T, et al. Mise à jour sur l'immunothérapie allergénique : Rapport de Consensus PRACTALL de l'AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology) et de l'EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). *Rev Fr Allergol* 2014;54:66-77.
- [106]:** Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558-62.
- [107]:** Didier A, Têtu L, Prévot G. Which future for allergen immunotherapy. *Rev Fr Allergol* 2008;48:S45-S50.
- [108]:** Nelson HS, Lahr J, Rule R, et al. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts allergy by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:744-51.
- [109]:** Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, et al. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90(2):256-62.

- [110]: Li JT, Lockez RF, Bernstein IL, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter. *Ann Allerg Asthma Im* 2003;90:S1-S40.
- [111]: Haute autorité de santé (HAS). Avis de la commission de transparence du 16 février 2011 concernant le GRAZAX®.
- [112]: Haute autorité de santé (HAS). Avis de la commission de transparence du 28 mars 2012 concernant l'ORALAIR®.
- [113]: Casale TB, Stokes JR. Future forms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:8-15.
- [114]: Casale TB, Busse WW, Kline JN, et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:134-40.
- [115]: Burks A, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1344-50.
- [116]: Senti G, Graf N, Haug S, et al. Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:997-1002.
- [117]: Senti G, Von Moos S, Tay F, et al. Epicutaneous allergen-specific immunotherapy ameliorates grass pollen-induced rhinoconjunctivitis: a double-blind, placebo-controlled dose escalation study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:128-135.
- [118]: Senti G, Johansen P, Kündig TM. Intralymphatic immunotherapy. *Curr Op in Allergy Cl* 2009;9:537-43.
- [119]: Moingeon P, Lombardi V, Saint-Lu N, et al. Adjuvants and vector systems for allergy vaccines. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31:407-19.
- [120]: Dynavax reports interim TOLAMBA ragweed allergy results from DARTT trial [press release January 8, 2007]. Berkeley (CA): Dynavax Technologies 2007.
- [121]: Valenta R, Linhart B, Swoboda I, et al. Recombinant allergens for allergen specific immunotherapy: 10-years anniversary of immunotherapy with recombinant allergens. *Allergy* 2011;66:775-83.
- [122]: Moldaver D, Larché M. Immunotherapy with peptides. *Allergy* 2011;66:784-91.
- [123]: Kopp MV. Role of immunomodulators in allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011;66:792-7.
- [124]: Senti G, Johansen P, Haug S, et al. Use of A-type CpG oligodeoxynucleotides as an adjuvant in allergen-specific immunotherapy in humans: a phase I/IIa clinical trial. *Clin Exp Allergy* 2009;39:562-70.
- [125]: Dutau G, Demoly P. Les 100 ans de l'immunothérapie. *Compte rendu de congrès Rev Fr Allergol* 2011;51:517-527.
- [126]: Quirino T, Lemolti E, Siciliani E, et al. Sublingual versus injective immunotherapy in grass-pollen allergy patients: a double-blind (double dummy) study. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1253-61.
- [127]: Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, et al. 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.

- [128]:** Mauro M, Russello M, Incorvala C, et al. Comparison efficacy, safety and immunologic effects of subcutaneous and sublingual immunotherapy in birch pollinosis: a randomized study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39:119-22.
- [129]:** Mungan D, Misirligil Z, Gürbüz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma-a placebo-controlled study. *Ann Allerg Asthma Im* 1999;82:485-90.
- [130]:** Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, et al. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2010;40:922-32.
- [131]:** Bernardis P, Agnoletto M, Puccinelli P, et al. Injective versus sublingual immunotherapy in *Alternaria tenuis* allergic patients. *J Invertiq Allergol Clin Immunol* 1996;6(1):55-62.
- [132]:** Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129 (3):717-25.
- [133]:** James LK, Shamji MH, Walker SM, et al. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:509-16.
- [134]:** Piazza I, Bizzaro N. Humoral response to subcutaneous, oral, and nasal immunotherapy for allergic rhinitis due to *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Ann Allergy* 1993;71(5):461-9.
- [135]:** Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003 33:206-10.
- [136]:** Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy* 2004;59:1205-10.
- [137]:** Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane DB Syst Rev* 2003. CD001186.
- [138]:** Abramson MJ, Puy Rm, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane DB Syst Rev* 2010;8. CD001185.
- [139]:** Lombardi C, Gani F, Landi M, et al. Quantitative assessment of the adherence to sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1219-20.
- [140]:** Passalacqua G, Musarra A, Pecora S, et al. Quantitative assessment of the compliance with once-daily sublingual immunotherapy in children (EASY project: evaluation of a novel SLIT formulation during a year). *Pediatr Allergy Immu* 2007;18:58-62.
- [141]:** Hankin CS, Cox L, Bronstone A, et al. Allergen-specific immunotherapy: reduced healthcare costs in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013 [Sous presse].
- [142]:** ALK-Abello. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP): GRAZAX 75 000 SQ-T lyophilisat oral. *Dictionnaire Vidal* 2013.
- [143]:** Stallergenes SA. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP): ORALAIR 100 IR et 300 IR. *Dictionnaire Vidal* 2013.

- [144]:** Moingeon P, Zimmer A, Van Overtvelt L, Tourdot S, Mascarell L. Immunité buccale et allergie. *Rev Fr Allergol* 2010;50:274-276.
- [145]:** Allam JP, Novak N, Fuchs C, et al. Characterization of dendritic cells from human oral mucosa: a new Langerhans' cell type with high constitutive FcεRI
- [146]:** Von Bubnoff D, Matz H, Frahnert C, et al. FcεRI induces the tryptophan degradation pathway involved in regulating T cell responses. *J Immunol* 2002;169:1810-6.
- [147]:** Von Bubnoff D, Fimmers R, Bogdanow M, Matz H, Koch S, Bieber T. Asymptomatic atopy is associated with increased indoleamine 2,3-dioxygenase activity and interleukin-10 production during seasonal allergen exposure. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1056-1063.
- expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:141-8.
- [148]:** Demoly P, Jeanniard GB. Réactivités croisées et rhinoconjonctivite allergique: conséquences pratiques sur l'immunothérapie par le comprimé de pollen de fléole des prés. *Rev Fr Allergol* 2012;52:388-396.
- [149]:** Didier A, Malling HJ, Worm M, et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1338-45.
- [150]:** ALK-Abello. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) : GRAZAX 75 000 SQ-T. Notice du GRAZAX 75 000 SQ-T.
- [151]:** Haute autorité de santé (HAS). Avis de la commission de transparence du 16 février 2011 concernant le GRAZAX®.
- [152]:** Corren J. The connection between allergic rhinitis and bronchial asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:13-8.
- [153]:** Bourdin A, Gras D, Vachier I, et al. Upper airway x 1: allergic rhinitis and asthma: united disease through epithelial cells. *Thorax* 2009;64:999-1004.
- [154]:** Nelson HS, Nolte H, Creticos P, et al. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:72-80.
- [155]:** Blaiss M, Maloney J, Nolte H, et al. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:64-71.
- [156]:** Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, et al. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(4):802-9.
- [157]:** Dahl R, Kapp Z, Colombo G, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:434-40.
- [158]:** Dahl R, Stephen A, Rak S. Immunothérapie spécifique par comprimés d'allergènes de graminées standardisés SQ chez des patients asthmatiques atteints de rhino-conjonctivite. *Allergy* 2006;61:185-190.
- [159]:** Didier A, Worm M, Horak F, et al. Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:559-66.

- [160]:** Didier A, Malling HJ, Worm M, et al. Post-treatment efficacy of discontinuous treatment with 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in adults with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 2013;43:568-577.
- [161]:** Zeldin RK, Rodriguez P, Abiteboul K, et al. Efficacy and safety of 2-month pre-seasonal and co-seasonal treatment with a 5-grass pollen allergen extract sublingual tablet. *Allergy Asthma Proc* 2013.
- [162]:** Cox LS, Casale TB, Nayak AS et al. Clinical efficacy of 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in a US study: the importance of allergen-specific serum IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1327–34.
- [163]:** Wahn U, Tabar A, Kuna P, et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:160-6.
- [164]:** Halcken S, Agertoft L, Seiderberg J, et al. Five-grass pollen 300IR SLIT tablets: efficacy and safety in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immu* 2010;21:970-976.
- [165]:** Pipet A, Botturi K, Pinot D, Vervloet D, Magnan A. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. Mechanisms and proof of efficacy. *Resp Med* 2009;103:800-812.
- [166]:** Durham SR. Sustained effects of grass-pollen AIT. *Allergy* 2011;66:50-2.
- [167]:** Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. Long term clinical efficacy in grass-pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:131-8.
- [168]:** Stallergènes. Un nom de marque pour le 2^{ème} comprimé de désensibilisation sublinguale de Stallergènes. Communiqué de presse du 27 août 2009.
- [169]:** Brusaco V, Crapo R, Viegi G, et al. Series «ATS/ERS Task Force: Standardisation of lung function testing». Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.

Sites internet :

- [1']:** Laboratoire Menarini. Nos dossiers santé. Allergologie. La rhinite allergique. [en ligne]. (page consultée le 02/09/14).
Disponible sur: <http://www.menarini.fr/allergologie-rhinite-epidemiologie.php>
- [2']:** Association pour la Prévention de la Pollution Atmosphérique du Nord-Pas-de-Calais (APPANPC). [en ligne]. (page consultée le 05/09/14).
Disponible sur: www.appanpc.fr
- [3']:** Laboratoire Menarini. Nos dossiers santé. Allergologie. La rhinite allergique. [en ligne]. (page consultée le 04/09/14).
Disponible sur: <http://www.menarini.fr/allergologie-rhinite-allergenes.php>
- [4']:** Réseau National de Surveillance Aérobiologique (RNSA). Les pollens. Les graminées. [en ligne]. (page consultée le 04/09/14).
Disponible sur : <http://www.pollens.fr/le-reseau/les-pollens/graminees.php>
- [5']:** Réseau National de Surveillance Aérobiologique (RNSA). [en ligne]. (page consultée le 04/09/14). Disponible sur: <http://www.pollens.fr>

- [6']:** Dictionnaire Larousse. Définition de la conjonctivite et de la conjonctive. [en ligne]. (page consultée le 10/09/14). Disponible sur : <http://www.larousse.fr>3
- [7']:** Stallergenes. Rhinite allergique : Diagnostic. [en ligne]. (page consultée le 02/12/13).
Disponible sur: <http://www.stallergenes.fr/les-allergies-respiratoires/la-rhinite-allergique/diagnostic.html>
- [8']:** Collège des Enseignants de Pneumologie (CEP). Allergies et hypersensibilités (item 113) et allergies respiratoires (item 115) 2010. Référentiel National de Pneumologie [en ligne]. (page consultée le 03/12/13).
Disponible sur: <http://www.splf.org/s/spip.php?article1445>
- [9']:** The Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). GOLD Spirometry Guide 2010. [en ligne]. (page consultée le 03/12/13).
Disponible sur: www.goldcopd.com
- [10']:** Collège des Enseignants de Pneumologie (CEP). Item 184 (ex item 226) Asthme de l'adulte 2013. Référentiel National de Pneumologie [en ligne]. (page consultée le 03/12/13). Disponible sur: <http://www.splf.org/s/spip.php?article1445>
- [11']:** Thermo Fisher Scientific. Produits. Les tests d'allergie. Tests de laboratoire ImmunoCAP. ImmunoCAP Specific IgE. [en ligne]. (page consultée le 24/11/14).
Disponible sur: <http://www.phadia.com/en/Products/Allergy-testing-products/ImmunoCAP-Lab-Tests/sIgE/>
- [12']:** INSERM. Immunologie, hématologie, pneumologie. Dossiers d'information. Allergies. Le diagnostic des allergies. [en ligne]. (page consultée le 24/11/14).
Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-hematologie-pneumologie/dossiers-d-information/allergies>

Annexes.

Annexe 1: Machine de récolte des pollens brevetée par Stallergènes. Stallergènes.



Annexe 2: Questionnaire utilisé lors de l'étude de cas clinique.

QUESTIONNAIRE SUR LA DESENSIBILISATION PAR VOIE PERLINGUALE

Sexe :	Age :	Le patient présente-t'il un asthme ? :
Antécédents médicaux et chirurgicaux du patient :		Symptômes depuis la désensibilisation :
Histoire de la maladie :		Quelles sont les traitements du patient ? :
Grazax® ou Oralair® :	Date de début de la désensibilisation :	
A quelle posologie a-t-on commencée ?		Consomme-t-il moins de traitement de la crise depuis le début de la désensibilisation ? :
A quelle posologie est-on aujourd'hui ?		Est-ce que le patient ressent une amélioration depuis le début de sa désensibilisation ?
Pour quelles raisons la désensibilisation a-t-elle été mise en place ? :		Combien de temps après ? : (rhinorrhée, éternuement, prurit, obstruction, larmolement, toux, sifflement, dyspnée d'effort)
Qual(s) est (sont) le(s) pollen(s) incriminé(s) ? (test cutané ? dosage IgE)		Le patient a-t-il des effets indésirables relatifs à la désensibilisation ?
Y a-t-il d'autres allergies que celle au pollen ? : (Acariens, animaux, aliments...)		
Y a-t-il d'autres désensibilisations en cours ou terminées ?		
Symptômes ressentis avant la désensibilisation :		

Annexe 3: Test de contrôle de l'asthme ("ACT")

Test de contrôle de l'asthme*

Ce test a pour objectif d'évaluer le contrôle de votre asthme. Il repose sur un questionnaire simple de 5 questions qui reflète le retentissement de la maladie sur votre vie quotidienne. Il vous suffit de calculer votre score total pour savoir si votre asthme est contrôlé...

Étape 1 : Entourez votre score pour chaque question et reportez le chiffre dans la case à droite. Veuillez répondre aussi sincèrement que possible. Ceci vous aidera, votre médecin et vous-même, à mieux comprendre votre asthme.

Au cours des 4 dernières semaines, votre asthme vous a-t-il gêné(e) dans vos activités au travail, à l'école/université ou chez vous ?					
Tout le temps	La plupart du temps	Quelquefois	Rarement	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous été essoufflé(e) ?					
Plus d'une fois par jour	Une fois par jour	3 à 4 fois par semaine	1 ou 2 fois par semaine	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
Au cours des 4 dernières semaines, les symptômes de l'asthme (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé(e) la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ?					
4 nuits ou + par semaine	2 à 3 nuits par semaine	Une nuit par semaine	1 ou 2 fois en tout	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation (par exemple salbutamol, terbutaline) ?					
3 fois par jour ou plus	1 ou 2 fois par jour	2 ou 3 fois par semaine	1 fois par sem. ou moins	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
Comment évalueriez-vous votre asthme au cours des 4 dernières semaines ?					
Pas contrôlé du tout	Très peu contrôlé	Un peu contrôlé	Bien contrôlé	Totalement contrôlé	Points
1	2	3	4	5	
					Score total

Étape 2 : Additionnez vos points pour obtenir votre score total.

*ACTA, © 2002, by AstraZeneca Incorporated Asthma France / French Control Test™ is a trademark of AstraZeneca Incorporated. Test réservé aux patients asthmatiques de plus de 12 ans.

Résultats du test : découvrez si votre asthme est contrôlé ou non !

Bien vivre avec son asthme, c'est avoir un asthme contrôlé.

Si votre score est inférieur à 20, votre asthme n'est peut être pas contrôlé.

Consultez votre médecin et apportez lui les résultats de ce test pour en discuter avec lui.

Asthme & Allergies  **FFAAIR**

Université de Lille 2

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2014/2015

Nom : PLUQUET

Prénom : Aline

Titre de la thèse :

PRISE EN CHARGE DE LA RHINITE, CONJONCTIVITE ET DE L'ASTHME
ALLERGIQUES AUX POLLENS DE GRAMINEES : PLACE DE
L'IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE PAR VOIE SUBLINGUALE.

Mots-clés : Rhinite, conjonctivite, asthme, immunothérapie spécifique, immunothérapie sublinguale
désensibilisation immunologique, pollinose, graminées, comprimé d'allergènes, Grazax®, Oralair®.

Résumé : La rhino-conjonctivite allergique est une pathologie répandue dans le monde et sa fréquence ne cesse d'augmenter. En occident, l'allergie aux pollens de graminées est l'une des allergies respiratoires les plus communes. Bien qu'elle ne soit pas considérée en générale comme une maladie grave, elle altère de façon significative la qualité de vie des patients avec les coûts que cela implique. L'asthme et la rhino-conjonctivite constituent des comorbidités fréquentes et, lorsqu'elle n'est pas traitée, la rhino-conjonctivite allergique est considérée comme un facteur de risque majeur d'asthme. Le traitement des maladies allergiques est fondé sur l'éviction allergénique, le soulagement des symptômes par un traitement pharmacologique et parfois, une désensibilisation. L'immunothérapie spécifique constitue actuellement le seul traitement étiologique des maladies allergiques respiratoires mais, elle demande une rigueur quant à l'observance du traitement qui dure trois à cinq ans. L'immunothérapie sublinguale est préférée à la voie sous-cutanée pour son aspect pratique et son risque moindre d'effets indésirables systémiques. L'avènement des comprimés sublinguaux : GRAZAX® et ORALAIR® a permis l'essor de la désensibilisation. Depuis l'arrivée de ces comprimés en officine, le pharmacien a un rôle dans la prise en charge de la désensibilisation et peut accompagner le patient en insistant sur l'observance de son traitement.

Membres du jury :

Président : LUYCKX Michel, praticien hospitalier, chef du service de pharmacie de l'hôpital de Denain

Assesseur(s) : ROGER Nadine, maître de conférences en immunologie à la faculté de pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : ROUSSEL Céline, médecin, hôpital Calmette à Lille.

HERWYN Isabelle, pharmacien titulaire à Denain.