

# Réunion de consensus

25 novembre 2010

Rapport du jury  
Texte complet (version longue)

**Traitement efficient des affections allergiques (rhino-conjonctivite, asthme, anaphylaxie aux venins d'hyménoptères), anaphylaxie et angio-œdème**

## ***Promoteur***

Madame L. ONKELINX, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM)

*Président* : M. VERMEYLEN

*Vice-président* : G. VERPOOTEN

*Secrétaire* : H. BEYERS

*Membres*: M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELLY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, H. DENEYER, M. DE ROECK, Ph. EHLINGER, C. ELSSEN, J. GERARD, Y. HUSDEN, P. LACOR, G. NIESTEN, F. PROFILI, J. ROSILLON, A. SCHEEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, L. WILLEMS, D. ZAMUROVIC.

## ***Comité d'organisation***

Président : G VERPOOTEN

Secrétaire : H. BEYERS (INAMI)

Experts : F. PIRSON, P. VAN DURME

Représentants du groupe bibliographique : V. FOULON, G. LAEKEMAN, S. SIMOENS

Membres CEM : P. CHEVALIER, F. NIESTEN

INAMI : A. DE SWAEF

## ***Groupe bibliographique***

Onderzoekscentrum Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, Katholieke Universiteit Leuven

## ***Experts (orateurs)***

F. de BLAY, L. DE SWERT, D. EBO, P. HELLINGS, A-M. KOCHUYT, CH. PILLET, W. STEVENS, X. VAN DER BREMPT

## ***Préparation pratique***

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Direction Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable: J. DE COCK, INAMI, Av. de Tervueren 211, 1150 Bruxelles

# Réunion de consensus

25 novembre 2010

## Traitement efficient des affections allergiques (rhino-conjonctivite, asthme, anaphylaxie aux venins d'hyménoptères), anaphylaxie et angio- œdème

### Rapport du jury Texte complet (version longue)

**Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité  
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments**

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par Onderzoekscentrum Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie van de Katholieke Universiteit Leuven), les textes des experts et d'éventuels exemplaires supplémentaires du rapport du jury peuvent être demandés auprès de Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (fax 02/739 77 11, e-mail : consensus@riziv.fgov.be). Le rapport du jury peut également être consulté sur le site Web de l'INAMI [www.inami.fgov.be](http://www.inami.fgov.be):

"Médicaments et autres ..." – "Statistiques et informations scientifiques" - "Réunions de consensus" :

<http://www.inami.fgov.be/drug/fr/statistics-scientific-information/consensus/index.htm> .

## **Composition du jury**

### *Représentants des médecins*

Olivier Bauwens (spécialiste) Vice-Président  
Frank De Ridder (médecin généraliste)  
Cloé Hupin (spécialiste)  
Hilde Lapeere (spécialiste) Président  
Rembert Mertens (spécialiste)  
Kristien Van Laer (spécialiste)

### *Représentants des organismes assureurs*

Heidi Goethals  
Claire Huyghebaert

### *Représentant des pharmaciens*

Isabelle De Wulf

### *Représentant des paramédicaux*

Ria Vanvuchelen

### *Représentants du public*

Christine Baelus  
Nadia Steenbeek

### *Secrétariat durant les réunions du jury*

Herman Beyers (INAMI)  
André De Swaef (INAMI)

# Introduction

L'allergologie est une discipline médicale récente qui comporte des points communs avec l'immunologie clinique, l'oto-rhino-laryngologie, la pneumologie, la dermatologie et la pédiatrie. Les réactions pathologiques du système immunitaire sont à la base des affections que cette discipline étudie et traite. Le traitement efficient des affections allergiques, telles que la rhino-conjonctivite, l'asthme et l'anaphylaxie aux venins d'hyménoptères, et l'approche urgente d'anaphylaxie et d'angio-œdème ont été choisis comme sujets pour cette vingt-quatrième réunion de consensus de l'INAMI.

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts belges dans ce domaine précis.

En concertation avec les experts, le comité d'organisation a délimité les sujets. Dans un premier temps, les données chiffrées disponibles sur l'approche médicamenteuse des allergies dans la pratique ambulatoire ont été présentées. Un second exposé d'introduction a traité de la base physiopathologique du traitement général et de l'immunothérapie spécifique (ITS), ou encore appelée 'désensibilisation', des affections allergiques.

La première affection entrée en ligne de compte est la rhino-conjonctivite allergique. Outre le traitement général, une attention particulière est accordée à l'immunothérapie spécifique. Une question spécifique du jury à ce sujet a porté sur les conditions annexes auxquelles il faut satisfaire pour pouvoir effectuer cette thérapie efficacement et en toute sécurité.

En ce qui concerne l'asthme, seule l'immunothérapie spécifique a été traitée. Les autres médicaments pour l'asthme sont en effet entrés en ligne de compte lors de la réunion de consensus précédente.

Ensuite, l'immunothérapie préventive de la dangereuse anaphylaxie aux venins d'hyménoptères a été examinée. Lorsque cette forme et d'autres formes d'anaphylaxie se présentent, le traitement est à ce point urgent qu'il doit être effectué par le patient même ou par son entourage. Les aspects organisationnels et médicaux ont été pris en compte avec une attention toute particulière pour le traitement d'anaphylaxie chez l'enfant.

La réunion de consensus s'est clôturée par l'analyse de l'angio-œdème. Cette affection peut-être tant allergique que non allergique et l'approche des deux formes diffère fortement.

## 1. Méthodologie de la réunion de consensus

**La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé<sup>1</sup>).**

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographie, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographie** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*Evidence Based Medecine*.
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 25 novembre 2010. Un texte de synthèse de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographie et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

---

<sup>1</sup> Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé  
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13  
I.S.B.N. :2-910653-45-5

## **2. GRADE:**

- Niveaux de preuve attribués aux conclusions**
- Niveaux de recommandation**

### **Niveaux de preuve**

#### **A. Niveau de preuve élevé**

Signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCT) d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont concordants pour plusieurs études.

#### **B. Niveau de preuve modéré**

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) ou que plusieurs études montrent des résultats non convergents.

#### **C. Niveau de preuve faible**

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de très sérieuses limites méthodologiques (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) et que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

### **Niveaux de recommandation**

#### **1. Forte recommandation**

Les avantages d'une intervention ou action déterminée dépassent nettement les inconvénients ou les risques.

#### **2. Faible recommandation**

Il existe un équilibre entre les avantages et les inconvénients ou risques d'une intervention ou action déterminée.

### 3. Aperçu des questions

Le jury a été invité, après avoir pris connaissance de la revue de littérature et après avoir entendu les experts, à formuler une réponse aux questions suivantes:

#### 1. Approche thérapeutique médicamenteuse de la rhino-conjonctivite allergique

##### 1.1. Utilisation des antihistaminiques dans la rhino-conjonctivite allergique

1.1.1. Quelle est la place des antihistaminiques oraux dans le traitement de la rhino-conjonctivite allergique ?

- efficacité (comparative)
- efficience
- durée du traitement
- sécurité<sup>2</sup>

1.1.2. Quelle est la place des antihistaminiques topiques (œil et nez) dans le traitement de la rhino-conjonctivite allergique ?

- efficacité (comparative)
- durée du traitement
- sécurité

1.1.3. Existe-t-il des aspects particuliers pour l'utilisation des antihistaminiques dans le traitement de la rhino-conjonctivite allergique chez l'enfant et chez les femmes enceintes ?

##### 1.2. Utilisation des corticostéroïdes intranasaux dans la rhino-conjonctivite allergique

1.2.1. Quelle est la place des corticostéroïdes intranasaux dans le traitement de la rhino-conjonctivite allergique ?

- efficacité (comparative)
- efficience
- durée du traitement
- sécurité

1.2.2. Existe-t-il une différence entre les différents médicaments en ce qui concerne

- efficacité
- efficience
- durée du traitement
- sécurité

1.2.3. Quel est l'effet des différents médicaments et de la durée du traitement sur la croissance du patient ?

1.2.4. Existe-t-il un danger de l'utilisation simultanée des corticostéroïdes inhalés et intranasaux ?

##### 1.3. Utilisation des antagonistes des récepteurs des leucotriènes dans la rhino-conjonctivite allergique

Quelle est la place des antagonistes des récepteurs des leucotriènes dans le traitement de la rhino-conjonctivite allergique ?

- efficacité (comparative)
- efficience
- durée du traitement
- sécurité

##### 1.4. Utilisation du cromogliclate dans la rhino-conjonctivite allergique

Quelle est la place du cromogliclate dans le traitement de la rhino-conjonctivite allergique ?

- efficacité (comparative)
- efficience
- durée du traitement
- sécurité

---

<sup>2</sup> Sécurité: contre-indications et effets indésirables



### **1.5. Utilisation des décongestionnants, AINS, corticostéroïdes systémiques (corticostéroïdes de longue durée d'action inclus), ipratropium et associations dans la rhino-conjonctivite**

Est-ce que les décongestionnants, AINS, corticostéroïdes systémiques (corticostéroïdes de longue durée d'action inclus), ipratropium et associations ont une place dans le traitement de la rhino-conjonctivite allergique ?

### **1.6. Est-ce-que les principales recommandations des guides de pratique restent d'application à la lumière de la littérature récente ?**

## **2. Immunothérapie spécifique dans la rhino-conjonctivite allergique**

- 2.1.** Quelle est la place de l'immunothérapie spécifique dans le traitement de la rhino-conjonctivite allergique ?
  - efficacité (comparative)
  - efficience
  - durée du traitement
  - sécurité
- 2.2.** Quelles sont les différences entre les voies sous-cutanée, sublinguale et orale ?
  - efficacité et délais
  - efficience
  - durée du traitement
  - sécurité
- 2.3.** Pour quels allergènes spécifiques y a-t-il des preuves scientifiques ?
- 2.4.** Quels sont les effets à long terme de l'immunothérapie spécifique par comparaison avec le traitement médicamenteux ?
- 2.5.** A partir de quel âge peut-on commencer une immunothérapie spécifique dans la rhino-conjonctivite allergique ?
- 2.6.** Quels sont les critères à respecter pour débiter une immunothérapie de manière correcte ?

## **3. Immunothérapie spécifique dans l'asthme**

- 3.1.** Quelle est la place de l'immunothérapie spécifique dans le traitement de l'asthme ?
  - efficacité (comparative)
  - efficience
  - durée du traitement
  - sécurité
- 3.2.** Existents-ils des aspects particuliers pour l'utilisation de l'immunothérapie spécifique dans la prise en charge de l'asthme chez les enfants ?
- 3.3.** A partir de quel âge peut-on commencer une immunothérapie spécifique pour la prise en charge de l'asthme ?
- 3.4.** Pour quels allergènes spécifiques y a-t-il des preuves scientifiques ?
- 3.5.** Y a-t-il des aspects particuliers pour l'utilisation de l'immunothérapie dans le traitement de l'asthme associé à la rhino-conjonctivite allergique ?
- 3.6.** Quel est l'effet à long terme de l'immunothérapie spécifique par comparaison avec le traitement médicamenteux ?

## 4. Immunothérapie spécifique et venins d'hyménoptères

- 4.1. Quelle est l'indication pour débiter l'immunothérapie spécifique pour les venins d'hyménoptères ?
- 4.2. A partir de quel âge peut-on commencer une immunothérapie spécifique pour les venins d'hyménoptères ?
- 4.3. Quelle durée d'immunothérapie spécifique pour les venins d'hyménoptères ?
- 4.4. Faut-il répéter une immunothérapie spécifique pour les venins d'hyménoptères ?
- 4.5. Quels sont les dangers de l'immunothérapie spécifique pour les venins d'hyménoptères et quelles sont les mesures de précaution à prendre ?

## 5. Anaphylaxie

- 5.1. Quelle est la définition de l'anaphylaxie de l'adulte ?
- 5.2. Quels sont les principaux agents étiologiques chez les adultes et chez les enfants ?
- 5.3. Quels médicaments faut-il utiliser pour réduire les manifestations anaphylactiques ? Quelle est la disponibilité de et l'intervention de l'INAMI pour ces médicaments en Belgique ?
- 5.4. Quelle doit être la prise en charge urgente de l'anaphylaxie en pratique ambulatoire ?
- 5.5. Comment suivre une anaphylaxie après la phase aiguë ?
- 5.6. Existe-t-il des mesures préventives de l'anaphylaxie ?
- 5.7. Quel est le rôle du patient et de son entourage dans la prise en charge de l'anaphylaxie ?
- 5.8. Existe-t-il des aspects particuliers dans la prise en charge aiguë et dans la prévention de l'anaphylaxie de l'enfant ?

## 6. Angio-œdème

- 6.1. Quelle est la définition de l'angio-œdème? Quelle est la différence avec l'anaphylaxie ?
- 6.2. Quels sont les facteurs déclenchant l'angio-œdème ?
- 6.3. Quel est le traitement de l'angio-œdème ?
- 6.4. Est-il possible de prévenir une récurrence d'angio-œdème ?

## 4. Liste des abréviations utilisées

AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AOA	Angio-œdème acquis
AOH	Angio-œdème héréditaire
AUC	Aire sous la courbe (Area under the curve)
BSACI	British Society for Allergy & Clinical Immunology
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmaceutique
CO	Corticostéroïdes Oraux
CS	Corticostéroïdes
DEP	Débit expiratoire de pointe
EBV	Epstein-Barr-Virus
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FFP	Fresh Frozen Plasma
g	Gramme
HBV	Hépatite-B-Virus
HCV	Hépatite-C-Virus
HRB NS	Hyper Réactivité Bronchique Non Spécifique
IC	Intervalle de confiance
IECA	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IgE	Immunoglobuline E
IM	Intramusculaire
ITS	Immunothérapie Spécifique
IV	Intraveineuse
kg	Kilogramme
kU	Kilo Units
LABA	Long Acting Beta Agonist
L/M	Loratadine + Montelukast
LNIT	Immunothérapie intranasale locale
LTRA	Antagonistes des récepteurs des leucotriènes
MFNS	Furoate de mométasone nasal (Mometasone furoate nasal spray)
µg	Microgramme
mg	Milligramme
mL	Millilitre
n	Nombre
NHG	Nederlands Huisartsengenootschap
NNT	Nombre de patients à traiter
pdC1-INH	Plasma derived C1 inhibitor
RCT	Randomized Controlled Trials
s-ACA	Acide s-aminocaproïque
SCIT	Immunothérapie par voie sous-cutanée
SLIT	Immunothérapie par voie sublinguale
SPT	Skin Prick Test
TA	Acide tranexamique
U	Unités
VEMS	Volume expiratoire maximal seconde
VIT	Venom Immunotherapy

## **5. Aperçu des spécialités**

Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport, nous vous renvoyons au site Internet du Centre belge d'information pharmaceutique (CBIP) (<http://www.cbip.be>).

## 6. Définitions<sup>3</sup>

### Incidence

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.

L'*incidence cumulée* (synonyme : *le risque*) est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux malades au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.

### Temps de décalage

La période pendant laquelle l'effet du traitement persiste après son arrêt.

### Prévalence

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades ou de maladies divisé par le nombre total de personnes examinées.

### Quality Adjusted Life Years (QALY)

Dans ce concept, la qualité de vie liée à la santé en cas de santé parfaite est assimilée à 1 et le décès correspond à la valeur 0. Les années ajustées à la qualité de la vie (Quality Adjusted Life Years, QALY) correspondent donc à la qualité de la vie dans un état donné multiplié par le temps passé dans cet état.

### Efficacité théorique

Le concept "**efficacité théorique**" ("**efficacy**") se réfère à l'effet d'une intervention dans un environnement contrôlé.

### Efficacité réelle /Efficience

Le concept "**efficacité réelle**" ("**effectiveness**") se réfère à l'effet d'une intervention dans la pratique clinique quotidienne. L' "efficacité réelle" d'une intervention est en général inférieure à l' "efficacité théorique" en raison de facteurs divers et notamment d'un manque d'observance thérapeutique de la part du patient.

---

<sup>3</sup> Sources:

- van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001  
- Farmaco-economie, Prof. Simoens, KULeuven

Une évaluation économique consiste en une analyse d'au minimum deux interventions sur la base aussi bien des coûts que de leur effet sur la santé. Une évaluation économique se prononce sur l' "**efficience** " d'une intervention en comparant les coûts avec l'efficacité réelle. L'efficience est donc le rapport entre les coûts et l'effet sur la santé dans la pratique clinique normale.

Une règle générale veut qu'une intervention à évaluer soit comparée à la solution de remplacement actuellement la plus efficiente. Faute de quoi, on augmenterait l'efficience de l'intervention à évaluer de manière trompeuse.

# Conclusions

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 25 novembre 2010, le jury est parvenu aux conclusions suivantes :

## 1. Approche thérapeutique médicamenteuse de la rhino-conjonctivite allergique

### 1.1. Utilisation des antihistaminiques dans la rhino-conjonctivite allergique

#### 1.1.1. Quelle est la place des antihistaminiques oraux dans le traitement de la rhino-conjonctivite allergique ? (efficacité (comparative), efficience, durée du traitement, sécurité)

##### 1.1.1.1. Introduction

La rhino-conjonctivite allergique est une affection symptomatique du nez et des yeux, consécutive à un contact avec des allergènes et à une réaction dépendant des anticorps IgE. Ont été nommés comme allergènes: les acariens, les poils d'animaux, les insectes, les moisissures (allergies à caractère permanent), les pollens ou spores de levures (allergies saisonnières).

Les symptômes sont notamment: obstruction nasale, irritation nasale, rhinorrhée, prurit nasal, éternuements et larmolement. Vingt à trente % des adultes dans le monde occidental souffrent de rhino-conjonctivite allergique (Arshad 2001).

La rhino-conjonctivite allergique ne met pas la vie en danger, et elle est souvent considérée comme une affection banale aux symptômes assez bénins. Les patients ne le voient pas sous cet angle, les symptômes interférant avec leurs activités quotidiennes et entraînant une diminution de la qualité de vie. Plus les symptômes sont graves, plus ces activités se retrouvent compromises (Bousquet 2006).

##### 1.1.1.2. Que dit l'étude de la littérature ?

#### Efficacité thérapeutique

##### a) *Que disent les guides de pratique ?*

Les antihistaminiques oraux sont en général considérés comme efficaces comparés au placebo dans la rhino-conjonctivite allergique. Les antihistaminiques non-sédatifs de deuxième génération sont la classe la plus étudiée de médicaments à usage systémique avec une efficacité prouvée (ARIA 2008, Transparantieffiche 2008, recommandation 1A).

Les antihistaminiques systémiques ont un effet positif au niveau des symptômes globaux chez 75 à 90% des patients (NHG 2006, recommandation 1A).

Selon certaines recommandations, les antihistaminiques de deuxième génération stabilisent certains symptômes nasaux et oculaires, mais ils ont peu d'effet sur la congestion nasale. Ils peuvent par contre soulager le prurit nasal, les éternuements et la rhinorrhée (Sur 2010, ARIA 2008, National Guideline Clearinghouse 2007, recommandation 1A)

En ce qui concerne les symptômes liés à la conjonctivite, les antihistaminiques H<sub>1</sub> oraux et les corticostéroïdes intranasaux ont une efficacité thérapeutique comparable (ARIA 2008, Transparantiefiche 2008, recommandation 1A).

Les corticostéroïdes intranasaux sont plus actifs contre les symptômes nasaux comparés aux antihistaminiques oraux. En ce qui concerne le traitement de préférence, certaines sources considèrent les antihistaminiques oraux comme un traitement de deuxième choix après les corticostéroïdes par voie nasale (Sur 2010, Fiche de Transparence 2008, recommandation 1A).

La société des médecins généralistes Néerlandais (Nederlands Huisartsengenootschap) ne donne pas de recommandation pour un premier, deuxième ou troisième choix. Le choix du médicament approprié dépend de la nature et de la sévérité des symptômes (NHG 2006, recommandation 1A).

Les antihistaminiques de deuxième génération présentent un meilleur rapport bénéfice/risque que les antihistaminiques de première génération. (Sur 2010, ARIA 2008, National Guideline Clearinghouse 2007: recommandation 1A).

En ce qui concerne l'effet thérapeutique, il n'y a pas de preuve de différences majeures entre les antihistaminiques oraux. La Fiche de transparence sur le rhume des foins donne un aperçu des essais cliniques contrôlés versus placebo pour la cétirizine, la desloratadine, l'ébastine, la fexofénadine, la lévocétirizine, la loratadine et la mizolastine. Les événements cibles cliniques suivants furent évalués: symptômes globaux de la rhinite, symptômes nasaux et non-nasaux séparément, résistance nasale subjective et objective (mesurée), qualité de vie et incapacité de travail. (Fiche de transparence 2008 ; recommandation 1A).

**Tableau 1: Antihistaminiques individuels tels qu'examinés dans le rapport de Transparence (Fiche de Transparence 2008)**

<b>Substance /dose</b>	<b>Commentaires</b>
Cétirizine : 10 mg	- 9 études (10 mg/jour) versus placebo : amélioration significative des symptômes globaux
Desloratadine : 5 mg	- 4 études contrôlées randomisées versus placebo : amélioration significative des symptômes nasaux et non-nasaux. La corrélation entre la mesure objective de la résistance nasale et l'impression subjective de congestion nasale ('nasal airflow sensation') est faible. Pas de supériorité par rapport aux autres antihistaminiques.
Ebastine : 10 à 40 mg	- 5 études contrôlées randomisées versus placebo : amélioration significative des symptômes de rhinite - 1 étude contrôlée randomisée (10 mg/jour) versus placebo : pas d'amélioration significative
Fexofénadine : 120 et 180 mg/jour	- 3 études contrôlées randomisées versus placebo : amélioration significative de la qualité de vie - 2 études contrôlées randomisées versus placebo : diminution de l'incapacité de travail - 5 études contrôlées randomisées versus placebo: amélioration significative des symptômes de rhinite
Lévocétirizine : 5 mg	- 3 études contrôlées randomisées versus placebo : amélioration significative du score total des symptômes
Loratadine : 10 mg	- 13 études contrôlées randomisées versus placebo : amélioration significative des symptômes de rhinite et de la qualité de vie - 1 étude contrôlée randomisée versus placebo : pas d'amélioration significative
Mizolastine : 10 à 15 mg	- 3 études contrôlées randomisées versus placebo : amélioration significative



## b) Que disent les études ?

- La desloratadine, la fexofénadine et la lévocétirizine sont efficaces pour soulager la congestion nasale. Ceci a été évalué de façon subjective et objective (rhinomanométrie). La cétirizine donnait un meilleur résultat que la fexofénadine après la première dose et dans les deux premières heures suivant la deuxième dose (Bachert 2009). (GRADE B)
- En ce qui concerne la qualité de vie, dans une étude cross-over portant sur 40 patients, aussi bien le montelukast (10 mg), la desloratadine (10 mg), la lévocétirizine (10 mg), une combinaison de ceux-ci (montelukast + antihistaminique) ainsi qu'un placebo améliorent la qualité de vie chez les patients souffrant d'une rhinite allergique persistante. Une amélioration significative des symptômes nocturnes fut observée uniquement pour la combinaison montelukast + lévocétirizine. (Ciebiada 2008) (GRADE C)
- La rupatadine, un nouvel antihistaminique oral, fut étudiée principalement chez des adultes souffrant de rhinite allergique saisonnière ou persistante ; la rupatadine n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans. La posologie ne doit pas être adaptée pour les patients gériatriques. L'effet thérapeutique de la rupatadine (10 ou 20 mg) est équivalent ou supérieur à la cétirizine (10 mg) ou à l'ébastine (10 mg) et comparable à la loratadine (10 mg) (score total des symptômes). Ces comparaisons doivent être interprétées avec précaution, étant donné qu'il n'est pas spécifié s'il s'agissait d'une évaluation intention-to-treat (ITT) ou par protocole (PP), ce qui rend la qualité de preuve faible (Katiyar 2009). (GRADE C)
- La rupatadine (10 mg) et la cétirizine (10 mg) étaient significativement plus efficaces qu'un placebo chez les patients souffrant de rhinite allergique persistante (n=543 ; âge moyen : 30 ans). Le score total des symptômes était l'indicateur principal d'efficacité, mais les symptômes nasaux et la qualité de vie s'améliorèrent significativement. Il y avait néanmoins une importante réponse au placebo (39%). La rupatadine provoquait également de la somnolence. (Fantin 2008) (GRADE B)
- Les antihistaminiques oraux (préférentiellement de deuxième génération) pourraient également améliorer les symptômes oculaires. (del Cuvillo 2009) (GRADE C)

### Etudes comparatives avec d'autres agents :

- Benninger (2010) compare l'efficacité de tous les médicaments disponibles aux États-Unis pour le traitement de la rhinite allergique. Cette synthèse évalue le changement par rapport à la situation de départ et se concentre surtout sur l'effet sur les symptômes nasaux. Plus de 14.000 adultes et 1.580 enfants atteints de rhinite allergique, saisonnière ou persistante, ont participé à cette étude, dont la durée était au minimum deux semaines. On nota des différences quantitatives entre les deux types d'allergie et un effet placebo pouvant aller de 30 à 40%. La qualité de preuve est moyenne (Benninger 2010). (GRADE B)

**Tableau 2 : Aperçu des études par Benninger (2010)**

Pourcentage moyen de changement au niveau du score total de symptômes nasaux dans la rhinite allergique <u>saisonnière</u> après au moins 2 semaines	Pourcentage moyen de changement au niveau du score total de symptômes nasaux dans la rhinite allergique <u>persistante</u> après au moins 4-6 semaines
<ul style="list-style-type: none"><li>• Antihistaminiques H<sub>1</sub> par voie nasale: - 22,2%</li><li>• Antihistaminiques H<sub>1</sub> oraux: - 23,5%</li><li>• Corticostéroïdes par voie nasale: - 40,7%</li><li>• Placebo: - 15,0%</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Antihistaminiques H<sub>1</sub> oraux: - 51,4%</li><li>• Corticostéroïdes par voie nasale: - 37,3%</li><li>• Placebo: - 24,8%</li></ul>

### Traitements combinés :

- La combinaison loratadine/pseudoéphédrine améliore l'obstruction nasale mieux que chacun des composants séparément. Le résultat apparaît à partir du deuxième jour et persiste ensuite. Ce type de combinaison est utile pour de courtes périodes chez les patients souffrant de rhinite allergique saisonnière avec congestion nasale moyenne à forte. (Anolik 2009). (GRADE B)
- La combinaison de desloratadine (5 mg) et de pseudoéphédrine (120 mg) deux fois par jour pendant quinze jours est plus efficace que les composants à part lorsque l'on tient compte du

score total des symptômes. La pseudoéphédrine diminue mieux la congestion nasale mais donne plus fréquemment lieu à des effets secondaires. L'étude portait sur 598 patients souffrant de rhinite allergique saisonnière (Grubbe 2009). (GRADE B)

- La cétirizine (10 mg) et la pseudoéphédrine (120 mg) ont une activité thérapeutique synergique sur les symptômes nasaux de patients atteints de pollinose (n= 49) exposés artificiellement à du pollen pendant 6 heures. La pseudoéphédrine seule était plus efficace contre la congestion que la cétirizine, mais cette dernière était plus efficace contre les symptômes globaux. (Badorrek 2009) (GRADE B)

## **Efficiences**

### **a) Que disent les études ?**

Six évaluations économiques ont étudié le rapport coût-efficacité des différentes générations d'antihistaminiques dans la rhinite allergique (Bachert 2004, Ciprandi 2001, Goodman 2008, Sullivan 2003, 2004, 2010).

Une évaluation économique montre que les antihistaminiques de première génération ne sont probablement pas coût-efficaces en raison de leur effet sédatif et des coûts liés à la perte de productivité (Sullivan 2004, Ferguson 1998, Hadley 2003, Hay 2009, Kozma 1996a, Simoens 2009). Cette étude évaluait les bénéfices des antihistaminiques de première génération par la technique prêt-à-payer, même si cette technique est controversée en cas de rhinite allergique (Hay 2009, Simoens 2009).

Dans plusieurs études, les antihistaminiques de deuxième et troisième génération étaient généralement plus efficaces et meilleurs marchés par rapport au placebo (Bachert 2004, Ciprandi 2001, Sullivan 2010). L'état de santé s'améliorait par rapport au placebo. Les coûts occasionnés lorsque la rhinite allergique n'est pas traitée sont plus importants que les coûts d'une prise en charge médicamenteuse.

Une évaluation économique suggérait qu'un traitement continu avec un antihistaminique était plus efficace et meilleur marché qu'un traitement 'à la demande' (Ciprandi 2001). Ces résultats doivent cependant être confirmés par des études supplémentaires, étant donné que le nombre de patients était restreint dans cette étude (n=20) et que les calculs des coûts ne tenaient compte que des coûts des médicaments.

Une évaluation économique montrait que la lévocétirizine était plus efficace et meilleur marché que les autres antihistaminiques et que le montelukast (antagoniste des récepteurs des leucotriènes) (Goodman 2008).

Les preuves montrent que le coût-efficacité des antihistaminiques était influencé par le coût des médicaments et par la perte de productivité associée à un traitement médicamenteux (Hay 2009, Simoens 2009). Cela signifie que le coût-efficacité des antihistaminiques pourrait peut-être être amélioré lorsque ceux-ci sont mis à disposition sans prescription. Une évaluation économique concluait que mettre la loratadine à disposition sans prescription économisait des coûts en raison d'un nombre moins important d'effets secondaires occasionnés par les antihistaminiques de première génération (Sullivan 2003).

Une des limitations de ces évaluations économiques est que différents critères d'efficacité des études étaient utilisés et que ces résultats d'efficacité ne reflètent peut-être pas la pratique clinique quotidienne, les schémas de traitement et les effets de santé. Il y a un besoin d'évaluations économiques basées sur des comparaisons directes entre les antihistaminiques et les autres traitements de la rhinite allergique.

## Durée du traitement

### *a) Que disent les guides de pratique ?*

En raison d'un manque de preuves, les guides de pratiques ne donnent pas d'indications sur l'utilisation continue ou intermittente des antihistaminiques oraux.

### *b) Que disent les études ?*

Dans une étude portant sur des patients souffrant de rhinite allergique saisonnière et persistante, la lévocétirizine avait un effet décongestionnant après deux heures comparé à un placebo. Les données proviennent d'une évaluation commune de quatre études et l'évidence peut être considérée comme moyenne. (Patou 2006) (GRADE B)

Des études à plus long terme comparant la lévocétirizine à un placebo montrent une amélioration significative de l'obstruction nasale lors d'une évaluation après une semaine, avec suivi hebdomadaire pendant six semaines (méta-analyse par Patou 2006). (GRADE B)

Dans une autre étude portant sur des patients souffrants de rhinite allergique persistante, et dont la durée varie entre 2 et 12 semaines, les antihistaminiques systémiques soulageaient aussi la congestion nasale. Le résultat fut évalué par les patients eux-mêmes et par des professionnels. L'étude peut être considérée comme moyenne en ce qui concerne l'évidence apportée. (Hore 2005) (GRADE B)

La cétirizine agit plus vite que la fexofénadine. (Bachert 2009) (GRADE B)

La lévocétirizine est également étudiée chez les adultes et chez les enfants souffrant de rhinite allergique et d'urticaire chronique. Les études réalisées portent sur la pharmacodynamie, la pharmacocinétique, l'efficacité clinique, la sécurité et la qualité de vie. Lorsqu'on compare l'effet de la lévocétirizine en usage continu ou en usage intermittent, il apparaît que l'usage continu donne de meilleurs résultats. Ce résultat ne fut néanmoins atteint qu'après 5 mois. La qualité de vie s'améliora un court moment après une à deux semaines de traitement, mais cette amélioration disparut après quatre semaines. Le niveau de preuve de l'étude est de faible qualité. Selon l'auteur, des études de plus longue durée sont requises, ainsi que des comparaisons 'head-to-head' avec les autres antihistaminiques, des études d'interactions médicamenteuses, des études de sécurité chez les jeunes enfants et des analyses coût/efficacité. (Singh-Franco 2009) (GRADE C)

L'administration en continu de cétirizine et lévocétirizine résulte en un meilleur contrôle des symptômes que l'administration intermittente. Les études à ce sujet furent cependant conduites sur un nombre réduit de patient, ce qui pourrait entraîner des erreurs. Aussi, la différence ne fut visible qu'après plusieurs semaines de thérapie. La demi-vie plus courte des antihistaminiques de deuxième génération les rend plus appropriés pour un usage continu, car ils restent moins longtemps présents dans le plasma. Pour les corticostéroïdes intranasaux, un délai d'action de 4 à 7 heures fut rapporté; réduire l'inflammation cellulaire peut prendre encore plus de temps. D'autre part, il se peut aussi qu'une utilisation en continu entraîne une suppression corticale (rapporté chez 4% des patients sous mométasone). Une thérapie en continu peut augmenter le confort des patients. (Laekeman 2010) (GRADE C)

En théorie, un dosage bi-journalier devrait donner une meilleure occupation des récepteurs qu'une dose une fois par jour. Cependant, la proportion de récepteurs occupés n'étant pas liée à l'efficacité thérapeutique, une approche pharmacodynamique paraît inutile. (Gillman 2009) (GRADE C)

## Sécurité

### *a) Que disent les guides de pratique ?*

L'effet possible de sédation des antihistaminiques oraux a déjà été mentionné. Les antihistaminiques oraux de première génération ne sont pas proposés comme traitement de premier choix à cause de leurs propriétés sédatives. (ARIA 2008, National Guideline Clearinghouse 2008: recommandation 1A).

Les antihistaminiques de deuxième génération ont un meilleur rapport bénéfice/risque que les antihistaminiques de première génération (Sur 2010, ARIA 2008; National Guideline Clearinghouse 2007).

Un allongement de l'intervalle QT a été décrit avec certains antihistaminiques, aujourd'hui retirés du marché. Il existe encore des mises en garde pour cet effet lors de l'utilisation d'ébastine, de fexofénadine, de loratadine et de mizolastine. Ces antihistaminiques ont une voie de métabolisation comparable à la terféndine. Ces mises en garde n'ont jusqu'ici pas encore été confirmées par des observations de cas cliniques. Néanmoins, certaines interactions médicamenteuses ne sont pas à exclure. Sont connues, entre autres, les interactions avec le jus de pamplemousse, les antimycotiques du groupe des "azoles" (itraconazole, kétoconazole, miconazole), certains antibiotiques macrolides (clarithromycine et érythromycine) et les inhibiteurs de la protéase (Fiche de Transparence 2008: recommandation 2C).

### **b) Que disent les études ?**

Les symptômes nasaux sont fort dérangeants lors d'une rhinite allergique. Ils perturbent le sommeil, ce qui entraîne des pertes de productivité pendant la journée. Stewart réalise une analyse comparative entre la diphénhydramine et la loratadine en prenant compte comme critère le taux d'accident avec blessure, 30 jours avant et après la prescription. Ce taux était significativement augmenté lors de l'utilisation de la diphénhydramine, et non modifié avec la loratadine. L'auteur préfère les corticostéroïdes intranasaux car ils suppriment mieux les symptômes nasaux tel que la congestion, les démangeaisons, la rhinorrhée, les éternuements ainsi que la douleur et la pression autour des yeux. (Stewart 2008; évidence faible) (GRADE C)

Les prestations cognitives ne sont pas plus affectés par une dose de fexofénadine (180 mg, dose unique) qu'un placebo. Par contre, après une prise de cétirizine (10 mg) les prestations de volontaires sains furent affectées. (Vacchiano 2008) (GRADE C (due au faible nombre de sujets et à l'inclusion de volontaires sains uniquement))

Une étude menée auprès de 37 pharmacies, qui évalua la somnolence auprès de 1.742 patients, mena à la séquence suivante: fexofénadine < loratadine < cétirizine < ébastine < olopatadine. Lorsqu'on évalue l'efficacité thérapeutique en même temps que la somnolence, le meilleur résultat fut obtenu pour la loratadine, suivi de l'ébastine et de l'olopatadine. (Izumi 2008) (GRADE B)

Les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques peuvent être employés pour évaluer les effets secondaires. Les observations pouvant mener à une estimation de la somnolence induite par les antihistaminiques sont: passage de la barrière hémato-méningée, rôle de la glycoprotéine P (P-gp) et effet sur le système nerveux central. L'analyse mena à la séquence suivante: fexofénadine < desloratadine < lévocétirizine. La fexofénadine n'affecte pas la conduite même lorsqu'elle est combinée à un équivalent de 0,3 g/kg d'alcool dans le sang. (Devillier 2008) (GRADE B)

L'association de fexofénadine et de kétoconazole, d'érythromycine, de ritonavir ou de lopinavir peut augmenter l'absorption gastro-intestinale, probablement par inhibition de la glycoprotéine P. Une augmentation de 42% de l'aire sous la courbe (AUC) fut rapportée pour la combinaison fexofénadine + ritonavir. (Devillier 2008, évidence moyenne) (GRADE B)

Prescrire (Anonymus 2010) dédie une contribution aux risques possibles d'allongement de l'intervalle QT liés à l'utilisation d'antihistaminiques. L'astémizole et la terféndine sont retirés du marché. Il n'y a pas eu de cas d'allongement de l'intervalle QT rapporté avec la desloratadine, la cétirizine ou la lévocétirizine lors d'utilisation en monothérapie. Néanmoins, Prescrire continue d'inciter à la vigilance en ce qui concerne les interactions. Il vaut mieux éviter l'association de loratadine et d'amiodarone, ainsi que l'association de cétirizine et de kétoconazole. (GRADE B)

D'autres sources ne rapportent pas d'interaction entre la cétirizine ou la desloratadine et l'azithromycine, la pseudoéphédrine, le kétoconazole ou l'érythromycine. (Phan 2009). Par contre, cette même source met en garde contre l'association de fexofénadine et d'érythromycine ou d'un antimycotique azolé, à cause du risque d'augmentation de l'AUC. Un allongement de l'intervalle QT

est rapporté lors de l'ajout à la loratadine d'un inhibiteur de CYP3A4 (néfazodone, kétoconazole, érythromycine ou cimétidine). (Phan 2009) (GRADE B)

La cétirizine doit être évitée en cas d'insuffisance rénale. L'hydroxyzine peut provoquer un allongement de l'intervalle QT, même lorsqu'elle est utilisée en monothérapie. Ces conclusions se basent sur des cas rapportés et doivent, vu leur possible importance, être considérée comme des preuves de niveau modéré. (Anonymus: Prescrire 2010) (GRADE B)

L'aire sous la courbe de la rupatadine augmente en présence de kétoconazole (10 x), d'érythromycine (2 à 3 x) et de pamplemousse (3 x). L'intervalle QT n'est pas influencé par des doses de 10 à 100 mg en monothérapie. La somnolence et les céphalées sont les effets secondaires les plus communs (Katiyar 2009). (GRADE C)

Chez les personnes âgées, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie pour la desloratadine, mais des doses de départ plus faibles sont recommandées pour la fexofénadine et la lévocétirizine. En cas d'insuffisance rénale, la posologie des trois antihistaminiques doit être adaptée. (Devillier 2008) (GRADE B)

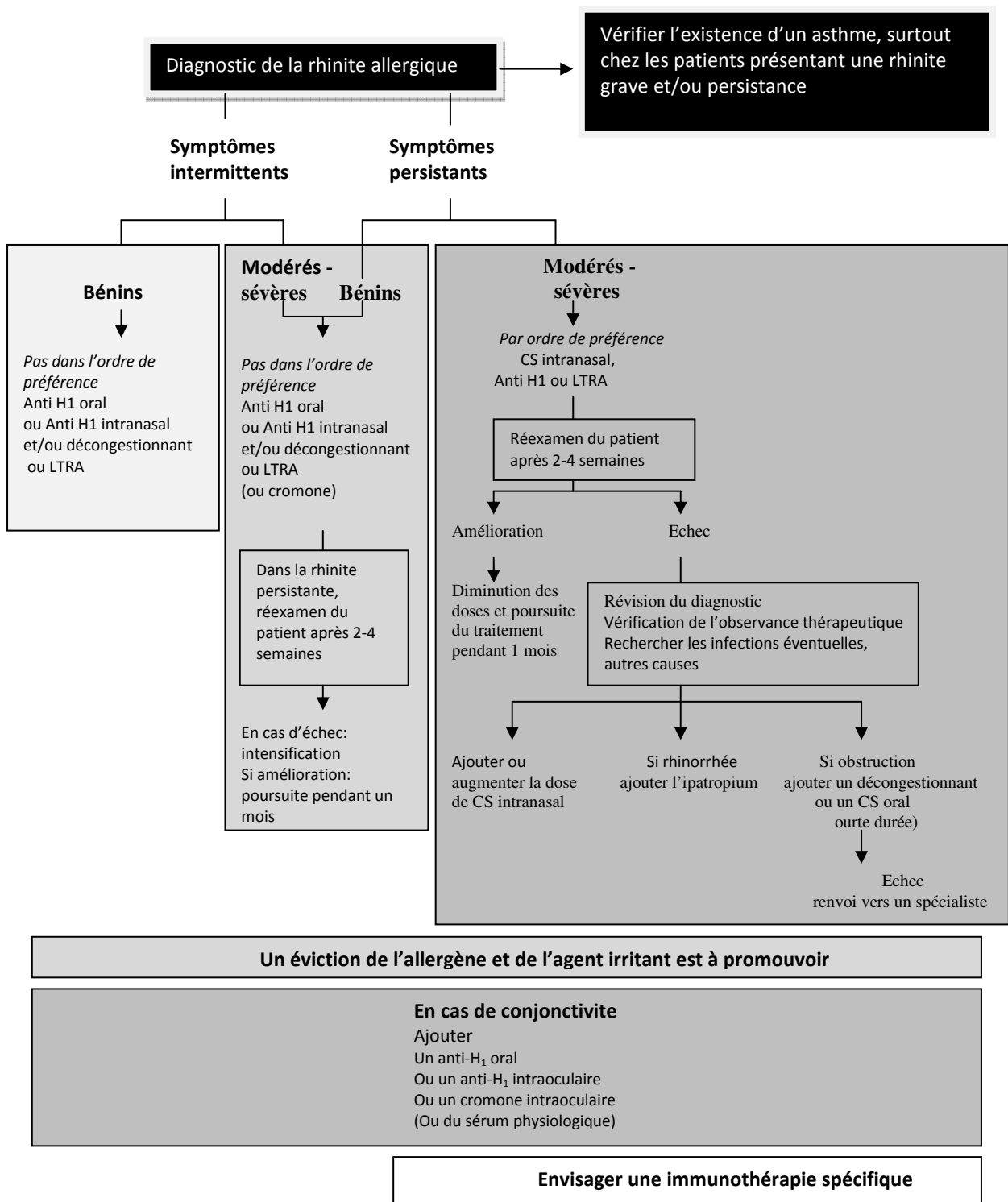
### 1.1.1.3. Avis de l'expert

#### 1.1.1.3.1. Pharmacothérapie

Malgré l'existence de recommandations relatives au traitement, la rhinite est fréquemment sous-traitée (Maurer 2007). En Europe, ceci proviendrait d'une part du fait que l'affection est sous-diagnostiquée et d'autre part, de l'existence de préjugés des patients vis-à-vis de certains traitements antiallergiques. Les traitements reposant sur des recommandations donnent lieu à un meilleur contrôle des symptômes et à une meilleure qualité de vie que les traitements ne reposant pas sur des recommandations. (Bousquet 2010).

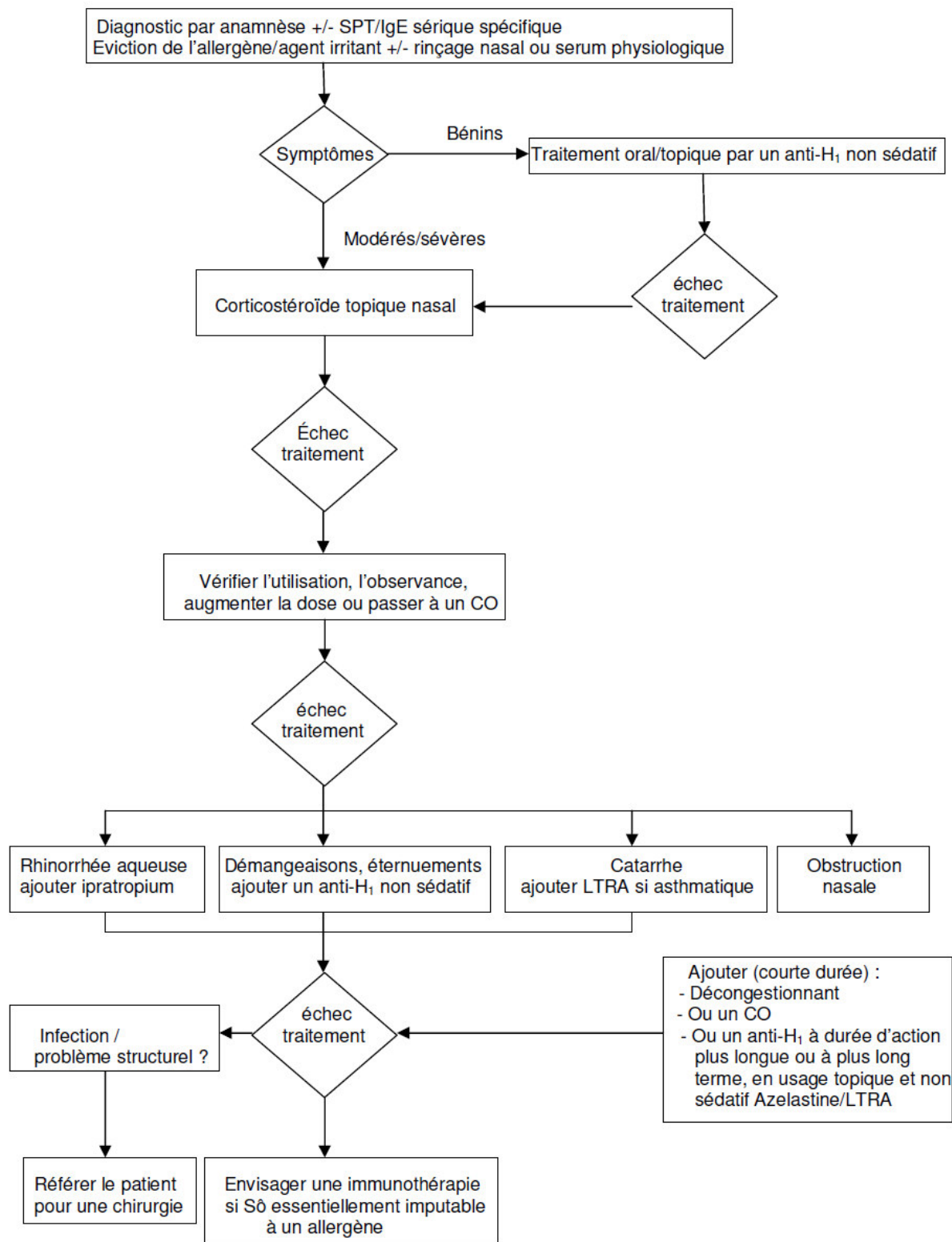
Le document ARIA reprend un algorithme de traitement basé sur des preuves (evidence-based) (Figure 1) (Bousquet 2008), simplifié/modifié par la British Society for Allergy & Clinical Immunology (BSACI) (Figure 2) (Scadding 2008).

Figure 1. Algorithme pour la prise en charge de la rhinite allergique par ARIA (Bousquet 2008)



CS: corticostéroïdes, LTRA : antagonistes des récepteurs des leucotriènes

**Figure 2. Algorithme pour la prise en charge de la rhinite allergique par le BSACI (Scadding 2008)**



S0: Symptômes, CO: corticoïdes oraux, SPT: Skin Prick Test

Les modalités thérapeutiques disponibles, ainsi que leurs avantages et inconvénients principaux sont décrites ci-dessous.

- Molécules :
  - Antihistaminiques H<sub>1</sub> de deuxième génération: (lévo)cétirizine, (des)loratadine,

fexofénadine, acrivastine (note du jury : non disponible en Belgique), rupatadine, (car)ébastine

- Les antihistaminiques H<sub>1</sub> de première génération ne sont pas recommandés à cause de la sédation et du retard psychomoteur engendrés
- Avantages :
  - Efficacité sur les symptômes nasaux tels que démangeaisons, éternuements et rhinorrhée.
  - Effets anti-inflammatoires plus large que seulement anti-H<sub>1</sub>
  - Traitement oral pour une affection systémique avec réduction des symptômes conjonctivaux, oraux et cutanés.
  - Délai d'action rapide (dans les 20 minutes)
  - Interactions limitées avec les médicaments/l'alcool
- Inconvénients :
  - Un traitement régulier est plus efficace qu'un traitement 'à la demande'
  - L'effet sur la congestion nasale est modeste
  - Certains patients présentent un effet de sédation
  - Allongement de l'intervalle QT :
    - Un allongement de l'intervalle QT a été associé à la prise d'antihistaminiques H<sub>1</sub> de première génération tels que l'astémizole et la terfénadine, surtout en cas d'association avec le kétoconazole et les antibiotiques macrolides.
    - La loratadine, la desloratadine, la cétirizine et la lévocétirizine n'ont pas mené à un allongement de l'intervalle QT lorsqu'ils étaient utilisés en monothérapie.

Conclusion => traitement de première ligne pour la rhinite allergique chez les enfants et les adultes.

#### 1.1.1.3.2. Thérapie

Les corticostéroïdes par voie nasale sont les agents les plus efficaces, comme cela a été démontré par 3 méta-analyses (Weiner 1998, Yanez 2002, Wilson 2004). Ils sont équivalents à l'association d'antihistaminiques H<sub>1</sub> et d'antileucotriènes (Wilson 2001).

Les antihistaminiques H<sub>1</sub> de deuxième génération, oraux ou à par voie nasale, sont recommandés pour la rhinite allergique légère, ou comme alternative aux corticostéroïdes par voie nasale.

Les corticostéroïdes par voie nasale devraient être utilisés dans la rhinite modérée à sévère, y compris chez les enfants, à condition de surveiller la croissance chez les jeunes enfants sous traitement prolongé.

Les traitements pharmacologiques suivants ne sont pas recommandés: les antihistaminiques H<sub>1</sub> sédatifs (qui entraînent une dégradation de la performance au travail et sont associés à des accidents de la route/industriels), et les injections intramusculaires de corticostéroïdes (qui sont associés à des effets indésirables potentiellement sévères tels qu'effets indésirables systémiques et nécrose sous-cutanée et musculaire). Les anticorps monoclonaux anti-IgE sont autorisés chez les patients atteints d'asthme sévère et pourraient être bénéfiques en cas de rhinite allergique associée.

#### 1.1.1.4. Conclusion du jury

Les antihistaminiques H<sub>1</sub> oraux sont en général considérés comme efficaces contre la rhino-conjonctivite allergique comparés au placebo. Les antihistaminiques H<sub>1</sub> non-sédatifs de deuxième génération sont les médicaments à usage systémique les plus étudiés avec une efficacité prouvée. Ils sont considérés comme un des traitements de première ligne dans la rhino-conjonctivite allergique. (GRADE A, recommandation forte)

Les antihistaminiques H<sub>1</sub> non-sédatifs de deuxième génération présentent un meilleur rapport bénéfice/risque que les antihistaminiques H<sub>1</sub> de première génération. Ces derniers ne sont pas recommandés comme traitement de premier choix en raison de la somnolence qu'ils peuvent engendrer. (GRADE A, recommandation forte)



Les antihistaminiques H<sub>1</sub> oraux ont un effet favorable sur certains symptômes nasaux et oculaires, mais ils ont un effet limité sur la congestion nasale. (GRADE A, recommandation forte)

Les corticostéroïdes administrés par voie nasale sont plus actifs que les antihistaminiques oraux sur les symptômes nasaux. (GRADE A, recommandation forte)

Le choix de l'agent thérapeutique repose sur la nature de la rhinite allergique (forme persistante ou intermittente) et sur la sévérité des symptômes (légers, modérés/sévères). (GRADE A, recommandation forte).

En cas de symptômes nasaux prédominants (modérés à sévères) et persistants, les corticostéroïdes par voie nasale peuvent être considérés comme un premier choix. (GRADE A, recommandation forte)

En ce qui concerne les symptômes liés à la conjonctivite, les antihistaminiques H<sub>1</sub> oraux ont une efficacité thérapeutique comparable à celle des corticostéroïdes administrés par voie nasale. (GRADE A, recommandation forte)

Au niveau de l'efficacité des antihistaminiques oraux, il ne semble pas il y avoir de preuves indiquant des différences d'efficacité d'importance clinique entre les différents produits.

Le risque d'allongement de l'intervalle QT doit faire l'objet d'une attention particulière. Ce risque ne peut pas être exclu avec certains antihistaminiques H<sub>1</sub>. Une vigilance particulière doit être accordée aux interactions médicamenteuses ; certaines associations ne sont pas recommandées. (GRADE C, recommandation faible)

En ce qui concerne l'utilisation du traitement de façon continue ou intermittente, les études actuelles n'apportent pas de preuves suffisantes et une conclusion peut difficilement être tirée.

## **1.1.2. Quelle est la place des antihistaminiques topiques (nasaux ou oculaires) dans le traitement de la rhino-conjonctivite allergique ? (efficacité (comparative), durée du traitement, sécurité)**

### **1.1.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?**

#### **Efficacité thérapeutique**

##### **a) Que disent les guides de pratique ?**

Les antihistaminiques administrés par voie nasale sont efficaces dans le traitement de la rhinite allergique et de la conjonctivite allergique, mais ils n'offrent pas de bénéfice supplémentaire par rapport aux antihistaminiques par voie orale en ce qui concerne les résultats qualitatifs. Ils sont parfois décrits comme plus chers et moins efficaces. (National Guideline Clearinghouse 2007: recommandation 1A)

Les antihistaminiques en gouttes oculaires sont efficaces contre la conjonctivite en cas d'allergie saisonnière (recommandation 1A), mais il est possible qu'ils soient moins efficaces contre la conjonctivite allergique persistante. (recommandation 1B)(ARIA 2008)

##### **b) Que disent les études ?**

###### *Administration nasale*

L'azélastine en monothérapie donne des effets similaires à ceux des antihistaminiques oraux de deuxième génération chez les patients souffrant de rhinite allergique saisonnière. Cet effet est encore renforcé lorsqu'on ajoute des corticostéroïdes intranasaux aux antihistaminiques intranasaux. (Kaliner 2009) (GRADE C)

A cause de la faible valeur de ces observations, les corticostéroïdes intranasaux restent le traitement de premier choix. Ceci est également confirmé par une étude dans laquelle on compara la fluticasone intranasale en monothérapie avec la cétirizine, la lévocétirizine et des combinaisons de fluticasone et de cétirizine ou de montelukast. Aucun de ces traitements ne fut supérieur à la fluticasone en monothérapie. (Cassell 2009) (GRADE B)

Les antihistaminiques intranasaux ont également été comparés aux corticostéroïdes intranasaux (synthèse de 9 études). La population de patients étudiée était représentative et l'évaluation se fit après un temps assez court (2 à 8 semaines). Il apparut que les corticostéroïdes intranasaux sont supérieurs aux antihistaminiques intranasaux pour le score total de symptômes nasaux. Il en était de même pour les symptômes nasaux considérés séparément. Il n'y avait pas de différence en ce qui concerne les symptômes oculaires. Il n'y avait pas d'effets secondaires graves rapportés. Les études avaient entre elles un certain niveau d'hétérogénéité. (Yanez 2002) (GRADE B)

#### *Administration ophtalmique*

Les antihistaminiques qui agissent selon différents mécanismes (stabilisation des mastocytes, anti-inflammatoire et antihistaminique) peuvent être considérés comme la meilleure solution contre les symptômes oculaires en cas de conjonctivite allergique; ils agissent vite et sont faciles à employer. L'olopatadine, le plus nouveau d'entre eux, est bien toléré en préparation oculaire. Il est possible que l'activité thérapeutique de l'olopatadine soit plus importante que celle de l'azélastine et de la lévocabastine, mais l'évidence pour cette supériorité est faible (del Cuvillo 2009). Les auteurs ont spécifié quels symptômes ils ont observé: démangeaisons, rougeurs, sécheresse oculaire. (Abelson 2008) (GRADE C)

Les patients atteints de rhino-conjonctivite allergique qui utilisaient des antihistaminiques oculaires étaient 1,3 fois plus susceptibles de percevoir un 'bon' traitement que ceux qui utilisaient du cromoglicatate de sodium par voie oculaire. Cette différence n'était cependant pas statistiquement significative. Les antihistaminiques pourraient aussi agir plus rapidement. (Owen 2004) (GRADE C)

### **Durée du traitement**

#### ***a) Que disent les guides de pratique ?***

Les antihistaminiques intranasaux ont une durée d'action d'à peu près 4 heures, ce qui implique une administration plusieurs fois par jour, au contraire de la plupart des antihistaminiques oraux de deuxième génération. Il se peut que cela mette en avant les antihistaminiques intranasaux comme traitement intermittent. Les antihistaminiques intranasaux sont moins efficaces que les corticostéroïdes intranasaux (Sur 2010: pas de degré de recommandation).

#### ***b) Que disent les études ?***

Les antihistaminiques nasaux agiraient le plus rapidement, mais ils seraient moins efficaces que les antihistaminiques oraux. Les antihistaminiques nasaux commencent à agir après quinze minutes, alors que pour les antihistaminiques oraux, il faut attendre au moins une heure. Pour les corticostéroïdes intranasaux, il faut compter 2,5 à 3 heures. La valeur limite pour une efficacité clinique relevante n'est cependant pas définie, ce qui rend donc le niveau de preuve faible. (Cassell 2009) (GRADE C)

Un délai d'action de 4 à 7 heures fut rapporté pour les corticostéroïdes intranasaux; réduire l'inflammation cellulaire peut prendre encore plus de temps. D'autre part, il se peut aussi qu'une utilisation en continu entraîne une suppression corticale (rapporté chez 4% des patients sous mométasone). Une thérapie en continu peut augmenter le confort des patients (Laekeman 2010). (GRADE C)

## Sécurité

### **Que disent les guides de pratique et les études ?**

Les patients rapportèrent un goût amer après l'emploi d'antihistaminiques nasaux. Les effets indésirables suivants furent aussi cités: céphalées, saignements de nez, irritation locale et même sédation. (Sur 2010: recommandation 1B, Kaliner 2009, niveau de preuve faible).

#### 1.1.2.2. Avis de l'expert

Les molécules disponibles, ainsi que leurs avantages et inconvénients sont décrits ci-dessous :

Molécules : azélastine, olopatadine

Avantages :

- Traitement efficace et sûr pour les démangeaisons nasales, les éternuements, la rhinorrhée.
- Délai d'action rapide (dans les 15 minutes)

Inconvénients :

- Moins efficace que les antihistaminiques oraux ou que les corticostéroïdes intranasaux.
- Ne prend pas en compte la nature systémique de la rhinite allergique.
- Manque d'effet sur les conditions co-morbides (par exemple: symptômes conjonctivaux).

Toutefois, vu leurs avantages, ces molécules peuvent être considérées comme un traitement de première ligne chez l'enfant en cas de rhinite allergique modérée.

#### 1.1.2.3. Conclusion du jury

Les antihistaminiques H<sub>1</sub> par voie nasale sont efficaces dans la rhinite allergique et dans la conjonctivite allergique et ils ont un délai d'action rapide, mais ils n'offrent pas de bénéfice supplémentaire par rapport aux antihistaminiques H<sub>1</sub> par voie orale en ce qui concerne les résultats qualitatifs. Ils sont moins efficaces que les corticostéroïdes intranasaux. (GRADE A, recommandation forte)

Ils sont parfois décrits comme plus chers et moins efficaces. (GRADE A, recommandation forte)

Les antihistaminiques H<sub>1</sub> à usage ophtalmique sont efficaces contre les symptômes oculaires en cas de conjonctivite allergique intermittente (GRADE A, recommandation forte), mais ils pourraient être moins efficaces en cas de conjonctivite allergique persistante. (GRADE B, recommandation forte)

### **1.1.3. Existe-t-il des aspects particuliers pour l'utilisation des antihistaminiques dans le traitement de la rhino-conjonctivite allergique chez l'enfant et chez les femmes enceintes?**

#### 1.1.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

##### Enfants

##### **a) Que disent les guides de pratique ?**

###### *Administration systémique*

Certains essais cliniques ont aussi été menés chez des enfants, en plus des adultes. Une source mentionne qu'il n'y a pas de limite d'âge pour l'utilisation d'antihistaminiques de deuxième génération chez les enfants (ARIA 2008, recommandation 1A).

La sédation est un point de préoccupation dans la population pédiatrique. Les guides de pratique mettent en garde contre une possible sédation chez les enfants en âge scolaire, qui pourrait amener

des difficultés d'apprentissage et une perte de performance. C'est aussi la raison pour laquelle les antihistaminiques oraux de première génération sont déconseillés chez les enfants. (Sur 2010, ARIA 2008: recommandation 1A). En ce qui concerne les antihistaminiques de deuxième génération, le degré de sédation fait l'objet de discussions (Sur 2010, ARIA 2008).

#### *Administration nasale*

En ce qui concerne l'administration nasale, l'azélastine et l'olopatadine peuvent être utilisés dès respectivement 5 et 6 ans, mais ce ne sont pas des médicaments de première ligne à cause de leur coût supérieur, des effets secondaires locaux et d'une efficacité thérapeutique moindre chez les enfants (Sur 2010: recommandation 1A).

#### **b) Que disent les études ?**

Une autre étude met en garde contre l'utilisation d'antihistaminiques de première génération chez les enfants (Borres 2009). Bien que les enfants et les jeunes patients puissent être sous-médicalisés, il plaide pour toujours effectuer un diagnostic médical avant de dispenser un traitement médicamenteux. (GRADE C)

Au contraire des antihistaminiques de première génération, ceux de deuxième génération sont néanmoins considérés comme relativement sûrs chez les enfants. Il n'existe par contre pas la même expérience pour tous les antihistaminiques en pédiatrie. Les plus étudiés sont la loratadine, la cétirizine, la lévocétirizine, la fexofénadine, la desloratadine et le montelukast (ce dernier surtout dans le cadre de l'asthme). Ils sont le plus souvent étudiés par rapport à un placebo. Il existe des études comparatives chez un nombre réduit de patients pour la cétirizine versus kétotifène, oxatomide et/ou montelukast, dans lesquelles la différence entre les résultats thérapeutiques est minime. (Phan 2009) (GRADE B)

La cinétique de la desloratadine, de la fexofénadine et de la lévocétirizine fut suffisamment étudiée et une posologie adaptée pour les enfants en fut déduite. (Devillier 2008) (GRADE B)

Schad et Skoner (2008) plaident pour l'emploi d'antihistaminiques de deuxième génération en cas de rhino-conjonctivite allergique. A des doses adaptées, la cétirizine, la desloratadine et la fexofénadine, sont significativement plus actifs qu'un placebo chez les patients pédiatriques. (Schad 2008) (GRADE C)

Tous les antihistaminiques n'ont pas été étudiés pour leurs effets sur les symptômes oculaires chez les enfants. Des effets positifs ont été rapportés pour la cétirizine, la fexofénadine, la lévocétirizine et la loratadine, malheureusement sans détails en ce qui concerne les critères d'évaluation. (del Cuvillo 2009) (GRADE C)

La rupatadine a été étudiée principalement chez les adultes souffrant de rhinite allergique persistante et saisonnière. Son utilisation chez des enfants de moins de 12 ans n'est pas recommandée. (Katiyar 2009). (GRADE C)

Des enfants souffrant de rhinite allergique persistante (6-12 ans; n=80) remarquèrent une amélioration significative de leurs symptômes sous cétirizine (10 mg/jour) ou lévocétirizine (5 mg/jour) par rapport à un placebo. La thérapie dura 12 semaines. La cétirizine abaisse plus fortement le nombre d'éosinophiles que la lévocétirizine. Le débit nasal de point s'améliora aussi significativement. Il n'y eut pas d'effets secondaires graves. (Lee 2009) (GRADE C)

Aussi bien la chlorphéniramine (4 mg) que la cétirizine (10 mg) augmenta le temps de réaction par rapport à un placebo (n=24; 7-14 ans; cross-over). Une échelle visuelle analogue fut employée pour évaluer la somnolence ressentie. Les enfants ne rapportèrent pas de plus forte somnolence. (Ng 2004) (GRADE B)

Malgré une longue expérience avec les antihistaminiques de seconde génération, Scadding (2005) préfère les corticostéroïdes intranasaux pour les enfants souffrant de rhinite allergique. Les corticostéroïdes intranasaux ont un effet supérieur sur les symptômes nasaux tels que les éternuements, les démangeaisons, la congestion et la rhinorrhée. Ces deux groupes de médicaments

donnent par contre un meilleur résultat que les antagonistes de leukotriènes. (Scadding 2005) (GRADE C)

Stewart (2008) préfère les corticostéroïdes intranasaux pour les enfants de plus de 6 ans. Pour les enfants à partir de 2 ans le furoate de mométasone et le furoate de fluticasone peuvent être utilisés. Le propionate de fluticasone est adapté pour les enfants à partir de 4 ans. Les corticostéroïdes intranasaux sont aussi efficaces que les antihistaminiques pour les symptômes oculaires comme l'irritation, la sensation de brûlure, la rougeur et le larmoiement. (Stewart 2008) (GRADE C)

Les risques de retard de croissance que les corticostéroïdes intranasaux pourraient entraîner sont limités, car les doses sont faibles et il n'y a qu'une petite partie qui atteint la circulation systémique. La fluticasone et la mométasone sont actuellement préférées à cause de leur faible biodisponibilité, respectivement 2% et <0,1%. Si l'on tient compte du rapport bénéfice/risque, les antihistaminiques de deuxième génération peuvent également être considérés comme une option valable. Ceux de première génération doivent être évités en raison de la somnolence qu'ils entraînent. Le montelukast et les décongestifs nasaux n'ont qu'une place réduite dans le traitement de la rhinite allergique chez les enfants (Scadding 2005). (GRADE C)

Il n'y a pas de preuve quant au bénéfice d'ajouter des antihistaminiques comme thérapie 'add-on' aux corticostéroïdes intranasaux chez les enfants souffrant de rhinite allergique persistante ou saisonnière. Les antihistaminiques peuvent entraîner des effets secondaires et augmentent le coût de la thérapie. (Nasser 2010) (GRADE C (très faible))

Tous les antihistaminiques oculaires peuvent être employés chez les enfants. Pour l'olopatadine ( $\geq 3$  ans) et l'azélastine ( $\geq 4$  ans), un âge est spécifié dans la littérature. Dans cette synthèse d'études, il n'y a pas eu de distinction entre rhino-conjonctivite persistante ou saisonnière. (del Cuvillo 2009) (GRADE C)

## **Femmes enceintes**

### ***a) Que disent les guides de pratique ?***

Les guides de pratique ne s'expriment pas en ce qui concerne l'utilisation des antihistaminiques en cas de rhino-conjonctivite allergique chez la femme enceinte.

### ***b) Que disent les études ?***

Pour les femmes enceintes, la principale mesure est d'éviter les allergènes pouvant déclencher une rhinite allergique.

Il n'y a pas d'éléments indiquant que les corticostéroïdes intranasaux pourraient entraîner des malformations congénitales, la budésonide est considérée comme le premier choix. Les antihistaminiques oraux ne sont pas recommandés pendant les 3 premiers mois de grossesse. Bien qu'il y ait plus d'expérience acquise avec les antihistaminiques de première génération chez la femme enceinte, l'utilisation d'antihistaminiques de deuxième génération, comme la cétirizine ou la loratadine, peut être envisagée. Ces deux molécules ont reçu le code FDA "B" (c'est-à-dire pas de tératogénèse ou de risques pour le fœtus détectés en essais précliniques, mais pas de résultats d'études contrôlées chez les humains disponibles). L'article dénombre 97 études, sans toutefois spécifier le nombre de patientes exposées. C'est pourquoi la qualité des preuves reste faible (Vlastarakos 2008). (GRADE C)

Gilbert (2005) publia une synthèse sur l'utilisation d'antihistaminiques chez les femmes enceintes atteintes de rhinite allergique. Au total 11.007 patientes furent exposées, surtout aux antihistaminiques plus anciens: bromphéniramine, diphenhydramine et hydroxyzine. Leur conclusion est que les antihistaminiques de première génération sont un traitement de premier choix en ce qui concerne la sécurité pour le traitement de la rhinite allergique chez la femme enceinte. La qualité des preuves peut être considérée comme modérée, parce que le nombre de patients observés est comparable aux 'Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation : from data to labeling' de l'EMA (European Medicines Agency). Voir:

Les antihistaminiques de seconde génération restent cependant un deuxième choix en ce qui concerne la sécurité pour les femmes enceintes, à cause de l'expérience réduite avec ces médicaments pendant la grossesse. Parmi les antihistaminiques de seconde génération, la loratadine fut la mieux étudiée. Il n'y a pas d'indication comme quoi l'emploi entrainerait des malformations congénitales (2.147 femmes exposées) (Gilbert 2005). (GRADE B)

### 1.1.3.2. Avis de l'expert

Les points suivants ont été mentionnés :

En ce qui concerne l'utilisation chez les enfants:

- le cromolyn sodium par voie nasale est sûr
- les antihistaminiques oraux de seconde génération sont sûrs
- l'usage prolongé de corticostéroïdes par voie nasale requiert un monitoring de la croissance
- Le montélukast et les décongestionnants administrés par voie nasale ont une place limitée dans la rhinite allergique chez les enfants

En ce qui concerne le cas particulier de la grossesse:

- Eviction des allergènes dans la mesure du possible
- Les antihistaminiques oraux ne sont pas recommandés durant le premier trimestre de grossesse; la cétirizine et la loratadine ont reçu le code 'B' par la FDA (= expériences pré-cliniques n'ont pas montré de tératogénicité)
- Les stéroïdes par voie nasale n'ont pas été associés avec des malformations congénitales. Le budésonide est le traitement de choix.

### 1.1.3.3. Conclusion du jury

#### Enfants

Chez les enfants et les jeunes enfants, un médecin doit d'abord être consulté avant d'entamer un traitement médicamenteux. (GRADE C, recommandation forte)

Chez les enfants une attention particulière doit être accordée au risque de sédation. Les guides de pratique mettent notamment en garde contre une possible sédation chez les enfants en âge scolaire. (GRADE A, recommandation forte) L'utilisation d'antihistaminiques H<sub>1</sub> oraux de première génération n'est pas recommandée chez les enfants. (GRADE A, recommandation forte)

Contrairement aux antihistaminiques de première génération, les antihistaminiques H<sub>1</sub> de deuxième génération sont considérés comme relativement sûrs chez les enfants. La même expérience n'existe cependant pas pour tous les antihistaminiques H<sub>1</sub> et certaines molécules ont été plus étudiées. (GRADE B, recommandation forte) La pharmacocinétique de certaines molécules a été étudiée chez les enfants et traduite en une posologie pédiatrique.

Une source (ARIA 2008) mentionne qu'il n'y a pas de limite d'âge pour l'utilisation d'antihistaminiques de deuxième génération chez les enfants. (GRADE A, recommandation forte) Le jury souligne cependant, sur base d'informations reprises dans les notices scientifiques, que certains antihistaminiques de deuxième génération ne sont pas recommandés avant un certain âge compte tenu notamment de l'absence de données relatives à l'efficacité et à la sécurité.

En ce qui concerne les antihistaminiques H<sub>1</sub> par voie nasale, ils ne sont pas considérés comme des médicaments de premier choix, en raison de leur coût supérieur, de leurs effets secondaires locaux et de leur efficacité thérapeutique moindre chez les enfants. (GRADE A, recommandation forte)

## Grossesse

Chez la femme enceinte, la principale mesure est d'éviter les allergènes pouvant déclencher une rhinite allergique.

Les guides de pratique ne s'expriment pas en ce qui concerne l'utilisation des antihistaminiques en cas de rhino-conjonctivite allergique chez la femme enceinte.

Le jury renvoie aux études fournies par l'étude de la littérature reprises ci-dessus et souligne qu'un médecin doit d'abord être consulté avant d'entamer un traitement médicamenteux, et qu'un traitement ne peut être envisagé que si le bénéfice potentiel pour la mère justifie un risque potentiel pour le fœtus ou le nouveau-né.

Les antihistaminiques oraux ne sont pas recommandés pendant le premier trimestre de grossesse (GRADE C, recommandation forte).

En ce qui concerne les antihistaminiques oraux, l'expérience acquise en ce qui concerne la sécurité chez la femme enceinte est plus importante pour les antihistaminiques de première génération que pour ceux de deuxième génération (étude de niveau de preuve modéré) qui, malgré une expérience réduite, leurs sont préférés. Parmi ceux-ci, la loratadine et la cétirizine ont reçu le code 'FDA B', et la loratadine est la molécule la plus étudiée (étude de niveau de preuve modéré).

En ce qui concerne les corticostéroïdes intranasaux, selon une source, il n'y a pas d'éléments indiquant qu'ils soient associés à des malformations congénitales ; le budésonide est considéré comme le traitement de choix (étude de faible niveau de preuve).

## 1.2. Utilisation des corticostéroïdes intranasaux dans la rhino-conjonctivite allergique

### 1.2.1. Quelle est la place des corticostéroïdes intranasaux dans le traitement de la rhino-conjonctivite allergique ? (efficacité (comparative), efficience, durée du traitement, sécurité)

#### 1.2.1.1. Que dit l'étude de la littérature?

##### Efficacité réelle / efficience

###### a) Que disent les guides de pratique ?

Les corticostéroïdes intranasaux sont considérés comme les médicaments les plus efficaces dans la rhinite allergique.

Des concentrations élevées du médicament peuvent être obtenues dans la muqueuse nasale, avec un risque minimal d'effets indésirables systémiques. Les corticostéroïdes intranasaux agissent contre tous les symptômes de la rhinite allergique, également les symptômes oculaires. Dans le cas où les symptômes nasaux prévalent et sont les plus fréquents, les corticostéroïdes intranasaux constituent le premier choix. Il existe des preuves de niveau élevé pour cette recommandation, tant chez l'adulte que chez l'enfant. (ARIA Guidelines 2008) (GRADE A)

La « Nederlands Huisartsengenootschap » (NHG) adopte une position plus modérée. Le choix en faveur des corticostéroïdes intranasaux, des antihistaminiques ou du cromoglicat est fonction de l'activité spécifique des médicaments, de la nature des symptômes et de leur sévérité. (NHG 2006) (GRADE A)

La 'National Guideline Clearing House' (Allergic rhinite 2007) (GRADE A) présente les corticostéroïdes intranasaux comme étant les médicaments les plus puissants dans la rhinite allergique pour juguler l'irritation, les éternuements, l'écoulement nasal et la congestion nasale. Selon

cette même source, les symptômes oculaires ne s'améliorent pas avec les corticostéroïdes intranasaux.

La Fiche de transparence sur le rhume des foins de 2008, (GRADE A) adopte une position intermédiaire : les corticostéroïdes intranasaux sont plus efficaces pour ce qui concerne les symptômes nasaux et ont des performances équivalentes à ceux des antihistaminiques peroraux pour les symptômes oculaires.

Les antihistaminiques sont considérés comme un traitement de second choix. (Sur 2010) (GRADE A)

### **b) Que disent les études ?**

#### *Données supplémentaires émanant d'articles de synthèse et d'études cliniques*

Tôt déjà, Weiner (1998) avait présenté les corticostéroïdes intranasaux comme traitement de première ligne dans la rhinite allergique car ils seraient capables de diminuer davantage les symptômes nasaux. Les antihistaminiques et les corticostéroïdes intranasaux possèdent à peu près la même efficacité pour les symptômes oculaires. De l'avis de l'auteur, les corticostéroïdes intranasaux sont plus efficaces que les antihistaminiques. Le budésonide, la béclo méthasone, la fluticasone et la triamcinolone ont été étudiés en tant que corticostéroïdes intranasaux et la dexchlorpheniramine, la terfenadine, l'astemizole, la loratadine et la cétirizine en tant qu'antihistaminiques. Ce bilan doit être situé dans le temps. En effet, un certain nombre d'antihistaminiques ne sont plus commercialisés (Weiner 1998) (GRADE B).

Les corticostéroïdes intranasaux les plus récents (le propionate de fluticasone, le furoate de mométasone, le ciclesonide et le furoate de fluticasone) sont à deux doigts de remplir les critères des corticostéroïdes intranasaux idéaux: forte affinité pour les récepteurs des glucocorticoïdes, forte spécificité et activité intrinsèque, faible disponibilité systémique, effet de premier passage élevé et élimination rapide de la circulation systémique. Et pour compléter ce palmarès, une seule dose journalière suffit. Malheureusement, l'auteur ne fournit pas de preuves irréfutables de ces propriétés pharmacodynamiques (Derendorf 2008) (faible GRADE C).

Tant le spray nasal à l'olopatadine 0,6% que le propionate de fluticasone 50 µg ont donné des résultats dans les symptômes nasaux et oculaires chez les patients adultes souffrant de rhinite allergique. Le traitement a duré deux semaines. On n'a observé aucune différence significative entre les deux traitements. L'olopatadine a néanmoins agit plus rapidement et de manière plus puissante. L'olopatadine n'est pas disponible en spray nasal en Belgique (Kaliner 2009) (GRADE A).

L'association de furoate de mométasone intranasal + loratadine et la mométasone en monothérapie est plus efficace que la loratadine seule et le placebo. Le score symptômes nasaux total et le score total (nasaux et non nasaux) ont été pris en tant que critères. (Anolik 2008) (GRADE B).

#### *Données complémentaires à propos des symptômes oculaires*

Le débat sur les symptômes oculaires est abordé dans plusieurs articles de synthèse.

Il existe à tout le moins une discussion à propos de l'effet des corticostéroïdes intranasaux sur les symptômes oculaires. Le furoate de mométasone nasal (MFNS) avait une influence positive sur les symptômes oculaires (études contrôlée contre placebo sur 15 jours en moyenne) en cas de rhinite allergique saisonnière. Le score symptômes général, de même que le score symptômes distincts (larmoiement oculaire), ont évolué favorablement. Le MFNS apporte dès lors une perspective, non seulement pour les symptômes nasaux mais aussi pour les symptômes oculaires (Bielory 2008, Naclerio 2008) (GRADE B).

Les résultats ont été confirmés par De Wester (2003) pour le propionate de fluticasone (GRADE C, faible niveau de preuve en raison de l'approche essentiellement qualitative).

Tous les auteurs ne sont pas convaincus de l'efficacité des corticostéroïdes intranasaux dans les symptômes oculaires. On observe une importante hétérogénéité entre les études. L'efficacité dans les symptômes oculaires ne peut pas être considérée comme un effet de classe. La béclo méthasone, le



budésonide, le ciclesonide, la mométasone, la triamcinolone et la fluticasone ont été étudiés. Les résultats les plus convaincants ont été obtenus avec le furoate de fluticasone chez un nombre suffisant de patients souffrant de rhinite allergique saisonnière. Davantage d'études prospectives sont nécessaires pour comparer les corticostéroïdes intranasaux entre eux (Keith 2009) (GRADE B).

### *Efficience*

Le rapport coût-efficacité des corticostéroïdes intranasaux dans la rhinite allergique a été étudié dans le cadre de cinq évaluations économiques (Keith 2000, Kozma 1996b, Lange 2005, Nash 2000, Stahl 2000). Ces évaluations économiques présentaient d'importantes limitations méthodologiques qui rendent malaisée la formulation de conclusions valides. Ces limitations faisaient que tous les coûts pertinents n'ont pas été calculés, que l'horizon temporel était court et que les effets indésirables du traitement n'ont pas été pris en considération. Trois études ont calculé un ratio coût-efficacité moyen (Kozma 1996b, Lange 2005, Nash 2000), alors que les ratios moyens ne sont pas pertinents pour la formulation de conclusions. Un entendement du niveau du rapport coût-efficacité d'un traitement signifie que les coûts supplémentaires et l'effet complémentaire du traitement sur la santé sont calculés en comparaison avec une autre option. Une telle compréhension exige le calcul d'un rapport coût-efficacité incrémentiel plutôt que moyen. (GRADE B)

Deux évaluations économiques ont calculé le rapport coût-efficacité des corticostéroïdes intranasaux par rapport aux antihistaminiques dans la rhinite allergique. Les deux études ont montré que les corticostéroïdes sont plus efficaces et moins chers que les antihistaminiques (Kozma 1996b, Nash 2000).

En outre, une troisième évaluation économique a conclu que le budésonide en spray nasal aqueux représente le traitement le plus rentable dans la rhinite allergique par rapport aux trois autres corticostéroïdes intranasaux et aux trois antihistaminiques (Lee 2004).

Une étude de la littérature a conclu que la littérature documente la supériorité clinique des corticostéroïdes intranasaux par comparaison avec les antihistaminiques de deuxième et de troisième génération (Hadley 2003). En raison du fait que les corticostéroïdes sont moins chers que ces générations d'antihistaminiques, les auteurs ont fait valoir que les corticostéroïdes intranasaux sont rentables par rapport aux antihistaminiques de la deuxième et de la troisième génération. Néanmoins, de telles conclusions doivent être validées dans de futures études réalisant une évaluation économique exhaustive effective. C'est pour ces raisons que les quatre dernières études n'ont qu'un niveau de preuve de GRADE B.

## **Durée du traitement**

### ***a) Que disent les guides de pratique ?***

Quelques 60-90% des patients sont débarrassés de leurs plaintes dans un délai de 3 à 10 jours (GRADE A). On préconise un usage préventif une semaine avant le début de la saison des pollens (GRADE C) (Fiche de transparence 2008).

### ***b) Que disent les études ?***

Hatipoglu (2008) milite en faveur d'une meilleure classification de la rhinosinusite chronique et d'un traitement adapté aux paramètres inflammatoires qui l'accompagnent. L'auteur fait de la présence ou de l'absence d'une polyposis une caractéristique importante. Les corticostéroïdes intranasaux restent néanmoins une thérapie valable pour remédier aux symptômes nasaux avec ou sans polyposis. La durée du traitement était comprise entre 11 jours et 26 semaines. Tant le budésonide que la fluticasone et la dexaméthasone ont été étudiés. Aucun effet indésirable majeur n'est survenu. (Hatipoglu 2008) (GRADE C; niveau de preuve très bas parce que la méthodologie et les valeurs n'ont pas été spécifiées)

Les corticostéroïdes intranasaux agissent sur la congestion nasale en atténuant l'hypersensibilité. L'efficacité thérapeutique du budésonide et de la mométasone a été évaluée après au minimum une

semaine. Le traitement préventif va dès lors de soi. (Marple 2008) (GRADE C (très faible niveau de preuve))

D'autre part, le furoate de mométasone reste efficace lorsque les patients peuvent définir leur dose en fonction des symptômes (étude d'une durée de 6 semaines). Ce constat plaide plutôt en faveur d'un traitement intermittent (Kahn 2010) (GRADE C).

Une période de latence de 4 à 7 heures a été rapportée pour les corticostéroïdes intranasaux. La diminution de l'inflammation cellulaire peut prendre encore davantage de temps. D'autre part, les chances de suppression corticale sont plus élevées en usage continu (la suppression corticale est rapportée chez 4% des patients sous mométasone). Le traitement continu peut être favorable au confort des patients (Laekeman 2010) (GRADE C).

## Sécurité

### a) Que disent les guides de pratique ?

L'usage prolongé des corticostéroïdes intranasaux est sûr chez l'adulte. La '*National Guideline Clearinghouse on allergic rhinite*' (2008) confirme que les corticostéroïdes intranasaux possèdent un rapport risques-bénéfices favorable et emboîte ainsi le pas au point de vue général de la plupart des guidelines (Sur 2010) (GRADE A).

### b) Que disent les études ?

Les effets indésirables des corticostéroïdes intranasaux se manifestent surtout au niveau local. Ils sont qualifiés de bénins à modérés et ne varient pas essentiellement par rapport au placebo. Des études réalisées avec le furoate de mométasone, le propionate de fluticasone, le budésonide et l'acétonide de triamcinolone n'ont pas observé d'effets indésirables systémiques du type retard de croissance chez l'enfant, amoindrissement de la densité osseuse ou cataracte. Le taux de cortisol a été mesuré dans 11 études sur 15 études. Une knémométrie a été réalisée dans 3 études sur 15 (Demoly 2008) (GRADE B).

La sécurité des corticostéroïdes intranasaux a été étudiée chez l'adulte en bonne santé, l'enfant (à partir de 2 à 3 ans) et les patients adultes souffrant de rhinite allergique saisonnière ou persistante. Avec un équivalent de dose de  $\leq 800 \mu\text{g}/\text{jour}$  (adultes) ou  $\leq 400 \mu\text{g}/\text{jour}$  (enfants), la suppression surrénalienne est minimale. Des études avec la fluticasone, le budésonide, la triamcinolone et la mométasone ont été incluses. (Bruni 2009) (GRADE B).

Le furoate de mométasone ( $200 \mu\text{g}/\text{jour}$ ) est efficace, sûr et bien toléré chez une population d'adolescents (12-17 ans) souffrant de rhinite allergique saisonnière. Le score symptômes nasaux totaux a été pris comme issue primaire avec une durée d'étude de 15 jours (Anolik 2009b) (GRADE B).

En usage prolongé (un an), le furoate de fluticasone administré à raison de  $110 \mu\text{g}/\text{jour}$  chez des patients âgés d'au minimum 12 ans a donné un schéma similaire pour ce qui concerne les effets indésirables chez les adolescentes et les adultes souffrant de rhinite allergique persistante. On n'a observé aucun signe de pénétration systémique (Rosenblut 2007) (GRADE B).

Une dose de  $100 \mu\text{g}$  de furoate de mométasone prise une fois par jour est bien tolérée par les enfants de 6-11 ans souffrant de rhinite allergique persistante. La pénétration systémique était négligeable et on n'a pas observé non plus de signes de suppression des corticosurrénales (Ratner 2009) (GRADE B).

Dans les études débattues par Hatipoglu (2008), aucun effet indésirable majeur ne s'est produit. La durée du traitement était comprise entre 11 jours et 26 semaines. Tant le budésonide que la fluticasone et la dexaméthasone ont été inclus. (Hatipoglu 2008) (GRADE C; très faible niveau de preuve pour ne pas avoir spécifié la méthodologie et les valeurs p).

Les corticostéroïdes intranasaux améliorent la somnolence diurne en cas de la rhinite allergique (le plus souvent saisonnière). Ils peuvent également être utilisés en prophylaxie en cas de pollinose. Dans le bilan, ils n'ont été comparés avec le nouvel antihistaminique, l'olopatadine, dont les propriétés sédatives en cas d'administration systémique sont connues (Okano 2009) (GRADE C).

En Belgique, la fluticasone existe sous la forme de deux esters : le furoate (Avamys®) et le propionate (Flixonase Aqua®). Tous deux sont efficaces dans la rhinite allergique. La plupart des patients enrôlés dans l'étude préféraient les caractéristiques organoleptiques du furoate à celles du propionate après une semaine de traitement (Meltzer 2010) (GRADE B).

### 1.2.1.2. Avis de l'expert

En dépit de la disponibilité de guides de pratique pour le traitement de la rhinite, celle-ci est couramment sous-traitée (Maurer 2007). En Europe, le sous-traitement de la rhinite allergique est la conséquence d'un sous-diagnostic de même que d'idées préconçues des patients par rapport à certains traitements anti-allergiques. Un traitement piloté par les guides de pratique procure une meilleure maîtrise des symptômes et une amélioration de la qualité de vie, par rapport à un traitement non orienté par les guides de pratiques (Bousquet 2010). Le document ARIA contient un algorithme de traitement basé sur les preuves (Figure 1 – pag. 18) (Bousquet 2008), lequel est modifié/simplifié par le BSACI (Figure 2 – pag. 19) (Scadding 2008).

Les modalités thérapeutiques disponibles et leurs principaux avantages et inconvénients sont décrits ci-dessous. Les corticostéroïdes intranasaux sont les agents les plus efficaces, comme le montrent trois méta-analyses (Weiner 1998, Yanez 2002, Wilson 2001), et sont équivalents à l'association d'un antihistaminique et d'un antileucotriène (Wilson 2001). Les antihistaminiques nasaux ou oraux de deuxième génération sont recommandés dans la rhinite allergique bénigne ou en option de rechange pour les corticostéroïdes intranasaux. Les corticostéroïdes intranasaux doivent être utilisés dans la rhinite modérée à sévère, même chez l'enfant, à la condition de suivre la croissance chez les jeunes enfants sous traitement au long cours.

Molécules : furoate de fluticasone, furoate de mométasone, propionate de fluticasone, ciclesonide, acétonique de triamcinolone, flunisolide, dipropionate de beclametasone - *en sprays*  
propionate de fluticasone, betaméthasone - *en gouttes*

Remarques particulières :

- Les molécules les plus récentes (le furoate de fluticasone, le furoate de mométasone, le propionate de fluticasone, le ciclesonide) constituent pratiquement les corticostéroïdes intranasaux idéaux : forte affinité et sélectivité pour les récepteurs des glucocorticoïdes, faible disponibilité systémique, effet de premier passage élevé et élimination rapide de la circulation systémique.
- Pas de preuve d'une supériorité d'une molécule par rapport à l'autre.
- Traitement de première ligne préconisé dans la rhinite allergique modérée/sévère.
- Effets bénéfiques limités de l'adjonction de corticostéroïdes oraux.
- Pas de preuves irréfutables d'une absence d'impact sur la croissance chez les enfants ; suivi de la croissance recommandé (surtout en cas d'association de corticostéroïdes intranasaux et par inhalation (asthme associé)).

Effets indésirables :

- Incidence d'épistaxis rapportée pouvant atteindre 17-23% (le spray nasal placebo induisant une épistaxis dans 10-15% des cas).
- Effets minimes des corticostéroïdes intranasaux sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien avec une dose < 800 µg/jour chez l'adulte et < 400 µg/jour chez les enfants.

Avantages :

- Traitement anti-inflammatoire le plus puissant, avec délai d'action rapide (15 minutes).
- Forte suppression de tous les symptômes nasaux (y compris l'obstruction nasale) et conjonctivaux.
- Traitement supérieur aux autres traitements pharmacologiques.
- Amélioration cliniquement significative de la qualité de vie.

- Biodisponibilité minimale avec les molécules les plus récentes (furoate de fluticasone, furoate de mométasone, propionate de fluticasone, ciclesonide).

Inconvénients :

- Il peut falloir plusieurs jours pour atteindre le plateau de la réduction des symptômes.
- Un usage incorrect peut aboutir à un échec du traitement ou à des effets indésirables du type épistaxis.

### 1.2.1.3. Conclusion du jury

#### **Efficacité réelle / efficience**

Les corticostéroïdes intranasaux sont considérés comme les médicaments les plus efficaces dans la rhinite allergique.

Si les symptômes nasaux prévalent et sont fréquents, les corticostéroïdes intranasaux constituent le premier choix. Pour cette recommandation, il existe de fortes preuves, tant chez l'adulte que chez l'enfant (GRADE A, forte recommandation).

En cas de symptômes intermittents légers, selon la plainte prédominante, on peut choisir entre un antihistaminique oral ou nasal, un antihistaminique, un décongestionnant, un antileucotriène ou un cromoglicite (GRADE A, faible recommandation).

En cas de symptômes nasaux modérés à sévères persistants, les corticostéroïdes intranasaux recueillent la préférence et sont aussi performants que les antihistaminiques au niveau des symptômes oculaires (GRADE B, faible recommandation).

Il n'existe toutefois que des preuves modérées relatives à l'efficacité d'un traitement des symptômes oculaires avec des corticostéroïdes nasaux (GRADE B, faible recommandation).

Les corticostéroïdes intranasaux sont toutefois plus efficaces et moins chers que les antihistaminiques (GRADE B, faible recommandation).

Les antihistaminiques sont dès lors considérés comme un traitement de second choix (GRADE A, forte recommandation).

Les corticostéroïdes systémiques et intramusculaires sont également possibles dans des cas graves de rhinite allergique saisonnière, pour une courte période, mais pas en cas de rhinite allergique persistante (GRADE A, faible recommandation).

Il n'est pas possible de tirer des conclusions valables des diverses études du rapport coût-efficacité des corticostéroïdes intranasaux spécifiques et des corticostéroïdes intranasaux entre eux dans la rhinite allergique (GRADE B, faible recommandation).

#### **Durée du traitement**

On préconise un usage préventif une semaine avant le début de la saison des pollens (GRADE C, forte recommandation).

#### **Sécurité**

L'utilisation prolongée des corticostéroïdes intranasaux est sûre chez l'adulte (GRADE C, forte recommandation).

## 1.2.2. Existe-t-il une différence entre les différents médicaments en ce qui concerne efficacité, efficience, durée du traitement, sécurité ?

### 1.2.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Il n'y a pas de preuves permettant de choisir un corticostéroïde plutôt qu'un autre pour le traitement de la rhinite allergique saisonnière. La béclo méthasone, la mométasone, la fluticasone et la triamcinolone ont été comparées entre elles. S'agissant de la sécurité d'emploi, les saignements de nez surviennent dans 17 à 23% des cas. Cet effet indésirable survient également avec les sprays placebo (10-15%). Une suppression de la production endogène de cortisol a été rapportée pour la fluticasone. Aucune suppression significative du cortex surrénalien n'a été rapportée avec la triamcinolone, la béclo méthasone, le budésonide ou la mométasone. Il existe peu de preuves d'une inhibition de la croissance du squelette (rapportée uniquement avec la béclo méthasone). Malheureusement, les doses, l'âge des patients et la durée du traitement ne sont pas toujours mentionnés. Pour cette raison, le niveau de preuve est faible (Waddell 2003) (GRADE C).

Deux études de la littérature avancent que l'efficacité et la sécurité équivalentes des différents corticostéroïdes intranasaux dans le traitement de la rhinite allergique sont documentées. Néanmoins, rares sont les études portant sur les aspects économiques et humains de ces médicaments, tandis que les résultats des études existantes ne sont pas univoques (Gupchup 2005, Herman 2007). La littérature ne montre pas la supériorité d'un corticostéroïde intranasal spécifique par rapport aux autres s'agissant du rapport coût-efficacité. Un constat qui résulte de l'absence de comparaisons directes entre les différents corticostéroïdes intranasaux. (GRADE C)

Les corticostéroïdes intranasaux les plus récents (le propionate de fluticasone, le furoate de mométasone, le ciclesonide et le furoate de fluticasone) sont à deux doigts de remplir les critères des corticostéroïdes intranasaux idéaux: forte affinité pour les récepteurs des glucocorticoïdes, forte spécificité et activité intrinsèque, faible disponibilité systémique, effet de premier passage élevé et élimination rapide de la circulation systémique. Et pour compléter ce palmarès, une seule dose journalière suffit. Malheureusement, l'auteur ne fournit pas de preuves irréfutables de ces propriétés pharmacodynamiques (Derendorf 2008) (faible GRADE C).

Tous les auteurs ne sont pas convaincus de l'efficacité des corticostéroïdes intranasaux dans les symptômes oculaires. On observe une importante hétérogénéité entre les études. L'efficacité dans les symptômes oculaires ne peut pas être considérée sans plus comme un effet de classe. La béclo méthasone, le budésonide, le ciclesonide, la mométasone, la triamcinolone et la fluticasone ont été étudiés. Les résultats les plus convaincants ont été obtenus avec le furoate de fluticasone chez un nombre suffisant de patients souffrant de rhinite allergique saisonnière. Davantage d'études prospectives sont nécessaires pour comparer les corticostéroïdes intranasaux entre eux (Keith 2009) (GRADE B).

### 1.2.2.2. Avis de l'expert

Molécules: furoate de fluticasone, furoate de mométasone, propionate de fluticasone, ciclesonide, acétonique de triamcinolone, flunisolide, dipropionate de beclametasone - *en sprays*  
propionate de fluticasone, betamethasone - *en gouttes*

Remarques particulières:

- Les molécules les plus récentes (le furoate de fluticasone, le furoate de mométasone, le propionate de fluticasone, le ciclesonide) constituent pratiquement les corticostéroïdes intranasaux idéaux : forte affinité et sélectivité pour les récepteurs des glucocorticoïdes, faible disponibilité systémique, effet de premier passage élevé et élimination rapide de la circulation systémique.
- Pas de preuve d'une supériorité d'une molécule par rapport à l'autre.
- Incidence d'épistaxis rapportée pouvant atteindre 17-23% (le spray nasal placebo induisant une épistaxis dans 10-15% des cas).
- Effets minimes des corticostéroïdes intranasaux sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien avec une dose < 800 µg/jour chez l'adulte et < 400 µg/jour chez les enfants.

### 1.2.2.3. Conclusion du jury

Il n'existe pas de preuves permettant de préférer un corticostéroïde aux autres dans le traitement de rhinite allergique saisonnière (GRADE B, faible recommandation).

## 1.2.3. Quel est l'effet des différents médicaments et de la durée du traitement sur la croissance du patient ?

### 1.2.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

#### a) *Que disent les guides de pratique ?*

Chez l'enfant, il convient de tenir compte de l'impact potentiel sur la croissance (ARIA 2008) (GRADE A). Un léger retard de croissance peut survenir chez l'enfant devant être traité pendant plus d'un an avec corticostéroïdes intranasaux. Toutefois, un tel effet n'est pas observé avec le propionate de fluticasone ou le furoate de mométasone. En tout état de cause, un usage au long cours doit être évité chez les patients pédiatriques

#### b) *Que disent les études ?*

Plus de 900 patients pédiatriques (6-11 ans) ont été enrôlés dans une étude de synthèse. La durée des études cliniques incluses était comprise entre 2 et 12 semaines. On n'a observé aucune différence au niveau du cortisol plasmatique avec ou sans corticostéroïdes intranasaux. Puisqu'il s'agit ici d'un substitut de paramètre pour la croissance, le niveau de preuve est faible (Meltzer 2009) (GRADE C).

Les effets indésirables des corticostéroïdes intranasaux se manifestent surtout au niveau local. Ils sont qualifiés de bénins à modérés et ne varient pas essentiellement par rapport au placebo. Des études réalisées avec le furoate de mométasone, le propionate de fluticasone, le budésonide et l'acétonide de triamcinolone n'ont pas observé d'effets indésirables systémiques du type retard de croissance chez l'enfant, amoindrissement de la densité osseuse ou cataracte. Le taux de cortisol a été mesuré dans 11 études sur 15 études. Une knémométrie a été réalisée dans 3 études sur 15 (Demoly 2008) (GRADE B).

Le risque d'inhibition de la croissance est faible pour les corticostéroïdes intranasaux, car ces derniers sont utilisés à faible dose et que seule une part minime passe dans la circulation générale. La fluticasone et la mométasone recueillent la préférence en raison de leur faible biodisponibilité systémique (respectivement 2% et < 0,1%). (Scadding 2005) (GRADE B)

La sécurité des corticostéroïdes intranasaux a été étudiée chez l'adulte en bonne santé, l'enfant (à partir de 2 à 3 ans) et les patients adultes souffrant de rhinite allergique saisonnière ou persistante. Avec un équivalent de dose de  $\leq 800 \mu\text{g}/\text{jour}$  (adultes) ou  $\leq 400 \mu\text{g}/\text{jour}$  (enfants), la suppression surrénalienne est minimale. Des études avec la fluticasone, le budésonide, la triamcinolone et la mométasone ont été incluses. (Bruni 2009) (GRADE B)

### 1.2.3.2. Avis de l'expert

Pas de preuves irréfutables d'une absence d'impact sur la croissance chez l'enfant; un suivi de la croissance est recommandé (surtout en cas d'association de corticostéroïdes intranasaux et par inhalation).

Effets minimes des corticostéroïdes intranasaux sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien avec une dose < 800  $\mu\text{g}/\text{jour}$  chez l'adulte et < 400  $\mu\text{g}/\text{jour}$  chez les enfants.

### 1.2.3.3. Conclusion du jury

Ches les patients pédiatriques, on évitera un usage prolongé en raison d'une possibilité de léger retard de croissance (GRADE B, faible recommandation).

### 1.2.4. Existe-t-il un danger de l'utilisation simultanée des corticostéroïdes inhalés et intranasaux ?

#### 1.2.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Un traitement concomittant avec des corticostéroïdes inhalés pourrait poser problème. Il convient de tenir compte des facteurs cinétiques. Les enfants métabolisent le budésonide 40% plus rapidement que les adultes. Dans l'ensemble, il est rare que les corticostéroïdes intranasaux entraînent une suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Une observation de la croissance reste néanmoins utile, car il peut y avoir un retard de croissance chez l'enfant, même en cas d'absence de suppression significative de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Il se peut que les corticostéroïdes intranasaux induisent une diminution de la dose de corticostéroïdes inhalés dans l'asthme. Cette étude de synthèse considère la suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien comme un paramètre de substitution (Bruni 2009) (GRADE B).

#### 1.2.4.2. Avis de l'expert

Pas de preuves irréfutables d'une absence d'impact sur la croissance chez l'enfant; un suivi de la croissance est recommandé (surtoit en cas d'association de corticostéroïdes intranasaux et par inhalation).

Effets minimes des corticostéroïdes intranasaux sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien avec une dose < 800 µg/jour chez l'adulte et < 400 µg/jour chez les enfants

#### 1.2.4.3. Conclusion du jury

Il se peut que les corticostéroïdes intranasaux induisent une diminution de la dose de corticostéroïdes inhalés dans l'asthme.

Une observation de la croissance reste néanmoins utile, surtout à doses élevées et en cas d'association avec des corticostéroïdes inhalés, car il peut y avoir un retard de croissance chez l'enfant, même en cas d'absence de suppression significative de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (GRADE B, faible recommandation).

## 1.3. Utilisation des antagonistes des récepteurs des leucotriènes dans la rhino-conjonctivite allergique

**Quelle est la place des antagonistes des récepteurs des leucotriènes dans le traitement de la rhino-conjonctivite allergique ? (efficacité (comparative), efficience, durée du traitement, sécurité)**

### 1.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

#### Efficacité réelle / efficience

##### a) *Que disent les guides de pratique ?*

C'est surtout le montelukast qui a été étudié chez l'enfant à partir de 6 ans et chez l'adulte (ARIA guidelines 2008). Le montelukast a une place dans le traitement de la rhinite allergique. Il a été comparé à un placebo et à la loratadine (ARIA 2008) (GRADE A).

La 'National Guideline Clearing House' octroie elle aussi une place au montelukast (2007; GRADE B). D'autres auteurs considèrent le montelukast comme un traitement de deuxième ou de troisième ligne (Sur 2010) (GRADE A).

La 'Nederlandse Huisartsen Genootschap' ne mentionne pas le montelukast. (NHG 2006)

Les symptômes nasaux et la qualité de vie s'améliorent par rapport au placebo. (Fiche de transparence 2008) (GRADE A)

Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes sont plus efficaces que le placebo pour ce qui concerne les symptômes nasaux et oculaires ; ils sont équivalents aux H<sub>1</sub>-antihistaminiques oraux et moins actifs que les glucocorticostéroïdes intranasaux dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière (ARIA 2008, National Guideline Clearing House 2007, GRADE A).

Aucune différence n'a été observée par rapport à la loratadine pour tous les symptômes nasaux et oculaires et de manière spécifique pour la congestion nasale. L'association des deux médicaments n'a pas apporté d'avantage par rapport aux deux molécules séparément.

L'activité du montelukast n'est pas influencée par la concentration de pollen. Le montelukast n'est pas toujours plus actif que le placebo. On peut obtenir une amélioration tant des symptômes nasaux que bronchiques. (ARIA 2008) (GRADE A).

### **b) Que disent les études ?**

Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes sont légèrement plus efficaces que le placebo dans le traitement de la rhinite allergique. La plupart des études ont été effectuées avec le montelukast. On a rapporté une seule étude avec le zafirlukast. Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes sont pratiquement aussi efficaces que les antihistaminiques oraux (comparaison avec la loratadine, la fexofénadine, la cétirizine), et moins efficaces que les corticostéroïdes intranasaux en termes d'amélioration des symptômes et de la qualité de vie chez les patients souffrant de rhinite allergique saisonnière. En association avec la loratadine, le résultat est similaire à celui obtenu avec les corticostéroïdes intranasaux (Wilson 2004) (GRADE B).

Nayak & Langdon (2007) fournissent un bilan de synthèse des différentes études à petite et grande échelle. Le montelukast a été étudié en monothérapie et en association avec des antihistaminiques dans la rhinite allergique saisonnière et persistante. L'association de montelukast + loratadine a réduit le score symptômes de façon plus cohérente, ce qui plaide en faveur du recours à cette association. Cela étant, les performances de cette dernière sont moins bonnes que celle du propionate de fluticasone. L'association montelukast + loratadine présentait une efficacité comparable à celle de fexofénadine + pseudo-éphédrine, mais montelukast + loratadine a amélioré davantage la qualité du sommeil. Les associations de montelukast avec la cétirizine, la lévocétirizine ou la desloratadine ont donné de meilleurs résultats que le montelukast seul. L'écoulement nasal, les éternuements et l'irritation oculaire et nasale ont été pris comme critères. Montelukast + cétirizine a donné des résultats comparables à ceux de la mométasone et du budésonide en intranasal et de l'association de béclo méthasone inhalée et intranasale. Les deux traitements (montelukast + cétirizine et fluticasone) ont eu un effet comparable sur l'irritation nasale, les éternuements et l'écoulement nasal, mais pas sur la congestion nasale (Nayak 2007) (GRADE B).

En cas d'asthme comme comorbidité, le montelukast a amélioré les symptômes des deux pathologies (Nayak 2007) (GRADE C: très faible niveau de preuve en l'absence de données concrètes).

Il existe certaines preuves d'une diminution des symptômes nasaux de 3,4% (IC 95% 2,5 to 4,2%) pour le montelukast en comparaison avec le placebo. Le montelukast n'est pas aussi efficace que les corticostéroïdes et les antihistaminiques. Pour cette raison, il doit être considéré comme traitement de deuxième ligne. (Grainger 2006) (GRADE B)

Le montelukast en monothérapie convient surtout aux patients présentant des troubles légers et en tant que traitement adjuvant des corticostéroïdes intranasaux (budésonide) et/ou des antihistaminiques (desloratadine, lévocétirizine, fexofénadine) chez les patients dont les symptômes sont plus sévères. Le montelukast est associé à la loratadine chez l'enfant (7-14 ans). Chez l'enfant de 2 à 6 ans, le montelukast a amélioré les symptômes nasaux, la résistance nasale, la qualité du



sommeil nocturne, l'irritation et l'hyperhémie de la conjonctive. En outre, le montelukast a également amélioré le score pour la qualité de vie dans la rhino-conjonctivite. Le montelukast et la cétirizine ont réduit le pourcentage d'éosinophiles dans les frottis nasaux. On a constaté un avantage significatif pour la cétirizine en ce qui concerne l'irritation nasale et pour le montelukast au niveau de la qualité du sommeil nocturne (Storms 2007) (GRADE C: très faible qualité en raison d'un manque de données concrètes et d'un mélange avec des avis d'expert).

#### *Données des études cliniques de départ*

Les études cliniques confirment dans une large mesure les données des articles de synthèse et des guides de pratique. Le montelukast améliore mieux que le placebo la qualité de vie spécifique des patients souffrant de rhinite allergique. Les événements-cibles concernent les symptômes oculaires et nasaux, les symptômes non-oculaires et non-nasaux, la qualité du sommeil, les activités diurnes et les émotions (Cingi 2010) (GRADE B).

L'association de loratadine + montelukast (L/M) a induit une amélioration rapide des symptômes, notamment de la congestion nasale chez les patients souffrant de rhinite allergique saisonnière. L'association L/M a aussi amélioré les paramètres objectifs de même que la perméabilité (patency). La fréquence des effets indésirables est faible et aucun effet indésirable grave n'a été observé (Horak 2010) (GRADE B).

L/M (10 mg de chaque) a eu une efficacité comparable à celle de la pseudo-éphédrine (PSE 240 mg), la référence orale traditionnelle en cas de congestion nasale. Les patients enrôlés souffraient de rhinite allergique saisonnière. La durée du traitement était de 15 jours. L'association était plus sûre et mieux tolérée que la pseudo-éphédrine. L/M constitue une précieuse option de rechange aux formulations contenant de la PSE, en raison de son activité large sur tous les symptômes de la rhinite allergique, de sa bonne tolérance et de l'absence de risque d'abus (Prenner 2009) (GRADE A).

L'efficacité de L/M (10 mg de chaque) peut être acceptée en tant que traitement de la rhinite allergique. Les résultats ont été comparés à ceux de la phényléphrine. Les patients ont été exposés à du pollen (ambrosie). Le traitement garantit une complémentarité pharmacologique. L'association était supérieure à celle avec la phényléphrine pour ce qui est du soulagement de la congestion nasale et était bien tolérée (Day 2009) (GRADE A).

Lorsque les patients ont été exposés à du pollen (ambrosie), la lévocétirizine (5 mg) a donné plus rapidement des résultats thérapeutiques que 10 mg le montelukast : 2,5 heures après l'administration des médicaments, un effet a été observé pour la lévocétirizine. L'efficacité a été conservée durant les deux journées de traitement. L'objectif pris en compte était le symptôme prépondérant (Patel 2008) (GRADE A).

Ces résultats sont confirmés dans une autre étude réalisée sur des patients qui étaient également sensibles au pollen d'herbacées (ambrosie). Pendant l'observation de 24 heures, la lévocétirizine (5 mg) a présenté une efficacité thérapeutique supérieure à celle du montelukast (10 mg). Le symptôme prépondérant a été évalué en tant qu'issue primaire. Par ailleurs, le montelukast représente également une option plus onéreuse que la lévocétirizine. Les deux traitements présentaient un profil de sécurité satisfaisant (Day 2008) (GRADE A).

L/M (10 mg de chaque) montre une complémentarité thérapeutique chez les enfants (6-15 ans) souffrant de rhinite allergique persistante. Le traitement versus placebo a duré 3 semaines (1 semaine de démarrage et 2 semaines de traitement). En raison du faible nombre de patients, le niveau de preuve est faible (Watanasomsiri 2008) (GRADE C).

#### *Utilisation en cas de pathologie mixte: rhinite allergique et l'asthme*

Le traitement d'appoint par montelukast est efficace dans la maîtrise de l'asthme et de la rhinite allergique chez les patients asthmatiques ( $\geq 15$  ans) dont la pathologie n'est pas maîtrisée avec les corticostéroïdes inhalés ou une association de corticostéroïdes inhalés et de bêtamimétiques de longue durée d'action. L'étude a duré 8 semaines. Les symptômes de l'asthme ont été évalués sur la base de questionnaires normalisés et validés, ce qui accroît la validité interne de l'étude. Le montelukast (1x jour) était bien toléré. Le niveau de preuve est faible en raison de la méthodologie ouverte de l'étude (Keith 2009) (GRADE C).

Le montelukast et la pseudo-éphédrine améliorent la qualité de vie et le débit nasal chez les patients souffrant de rhinite allergique saisonnière. Le montelukast bloque l'action des cystéine-leucotriènes, ce qui n'est pas le cas des corticostéroïdes. Il existe des preuves de l'efficacité du montelukast, qui serait équivalent aux antihistaminiques et à la pseudo-éphédrine dans la rhinite allergique saisonnière et persistante et aussi dans l'asthme. L'efficacité augmenterait encore lorsque la concentration d'allergènes est plus élevée (Kim 2008) (GRADE C: très faible qualité en raison d'un manque de données concrètes et d'un mélange avec des avis d'expert).

On ne dispose pas de véritables études du rapport coût-efficacité, même si dans une étude, la lévocétirizine (5 mg) présente une efficacité thérapeutique supérieure à celle du montelukast (10 mg) tandis que, par ailleurs, le montelukast constitue une option plus onéreuse que la lévocétirizine. (Day 2008) (GRADE A).

Une évaluation économique a montré que la lévocétirizine est plus efficace et moins chère que les autres antihistaminiques, que le montelukast, un antagoniste des récepteurs des leucotriènes (Goodman 2008) (GRADE B).

## **Durée du traitement**

### ***a) Que disent les guides de pratique ?***

Certaines sources plaident en faveur du montelukast en usage préventif. Le montelukast en association avec la cetirizine et instauré 6 semaines avant la saison des pollens, s'est révélé efficace dans la prévention des symptômes de la rhinite allergique. L'association a soulagé l'inflammation de la muqueuse nasale lorsque les patients avaient été exposés à l'allergène (ARIA 2008) (GRADE A).

### ***b) Que disent les études ?***

Le montelukast agirait déjà à partir du deuxième jour avec prise journalière unique (Weinstein 2005) (GRADE C).

L'association fixe loratadine/ montelukast (L/M; 10 mg de chaque) soulage les symptômes de la rhinite allergique saisonnière. Les patients ont été artificiellement exposés à du pollen (ambrosie). L'effet est apparu dans l'heure et demie suivant la prise (score total symptômes nasaux, écoulement nasal, éternuements, irritation du nez, score total symptômes non nasaux). L'association L/M a augmenté le débit nasal de pointe. L'association était bien tolérée et les effets indésirables étaient comparables au placebo (Day 2009) (GRADE A).

## **Sécurité**

### ***Que disent les études ?***

Les effets indésirables du montelukast sont comparables au placebo, tant du point de vue qualitatif que quantitatif. L'effet indésirable le plus rapporté est la céphalée (environ 5% des patients, montelukast et placebo). D'autres effets indésirables sont mentionnés, tant avec le montelukast qu'avec le placebo: infections des voies respiratoires aériennes, sécheresse buccale, asthénie/fatigue, prurit, sinusite, rhinopharyngite, vertiges et érythème. Aucun élément n'indiquait une quelconque interaction entre le montelukast et les médicaments auxquels il était associé.

Il existe des rapports isolés de vasculite auto-immune (syndrome de Churg-Strauss) chez les patients asthmatiques traités par montelukast et d'autres médicaments, notamment le propionate de fluticasone, le budésonide, le cromoglicat de sodium, le pranlukast et le zileuton (Nayak 2007) (GRADE B).

L'association loratadine/montelukast (L/M 10 mg de chaque) ne provoque pas davantage de somnolence diurne que le placebo. De même, les capacités psychomotrices sont comparables au placebo. L'étude a toutefois été réalisée avec des volontaires sains. L'association L/M avait clairement

moins d'influence sur la vigilance que la diphenhydramine (50 mg). Le niveau de preuve de ce constat est faible (Valk 2009; cf. enrôlement d'un nombre limité de volontaire sains) (GRADE C).

### 1.3.2. Avis de l'expert

La place des antagonistes des récepteurs des leucotriènes dans le traitement de la rhino-conjonctivite allergique peut se retrouver dans l'algorithme de l'ARIA (Bousquet 2008) (voir figure 1 – pag. 18).

Molécules : antagonistes des récepteurs des leucotriènes (montelukast et zafirlukast) et antagonistes de la synthèse des leucotriènes (zileuton).

Remarques particulières :

- Option de traitement de deuxième ligne spécifique dans la rhinite allergique + traitement d'appoint dans l'asthme allergique.
- Blocage de l'action des leucotriènes, ce qui n'est pas le cas avec les corticostéroïdes ou les anti-H<sub>1</sub>.
- Délai d'action : le deuxième jour d'un traitement à prise journalière unique.
- Pas aussi efficace que les corticostéroïdes topiques ou les antihistaminiques oraux.
- Le traitement d'appoint avec le montelukast aux corticostéroïdes inhalés est efficace pour contrôler la rhinite et l'asthme.
- Pas d'effet bénéfique associé à l'ajout d'antihistaminiques oraux aux antagonistes des leucotriènes.

Avantages :

- Efficace au niveau de l'obstruction nasale, de la rhinorrhée et des symptômes conjonctivaux.
- Efficace au niveau des symptômes bronchiques chez les patients souffrant de rhinite allergique.
- Généralement bien toléré.

Inconvénients :

- Efficacité non constante.
- Rapports ponctuels d'effets indésirables tels que la céphalée, les symptômes gastro-intestinaux, l'érythème et le syndrome de Churg-Strauss.

### 1.3.3. Conclusion du jury

Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes sont plus efficaces que le placebo pour ce qui concerne les symptômes nasaux et oculaires, éventuellement équivalents aux antihistaminiques H<sub>1</sub> oraux et moins actifs que les glucocorticostéroïdes intranasaux dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière (GRADE A, forte recommandation).

Il convient de noter que, selon certaines recommandations, le montelukast n'est pas toujours plus actif que le placebo, mais que les symptômes aussi bien nasaux que bronchiques peuvent s'améliorer (GRADE A, forte recommandation).

En association avec la loratadine, les résultats sont comparables aux corticostéroïdes intranasaux (GRADE B, faible recommandation).

Le montelukast n'est pas aussi efficace que les corticostéroïdes et les antihistaminiques nasaux. Il doit dès lors être considéré comme un second choix et un traitement de deuxième ligne (GRADE B, faible recommandation).

Le montelukast convient surtout en traitement d'appoint des corticostéroïdes intranasaux (budésonide) et/ou des antihistaminiques (desloratadine, levocetirizine, fexofenadine) chez les patients présentant des symptômes plus sévères (GRADE C, faible recommandation).

La levocetirizine (5 mg) possédant une efficacité thérapeutique supérieure à celle du montelukast (10 mg) et le montelukast étant plus onéreux que la levocetirizine, le montelukast est considéré comme moins efficient (GRADE A, forte recommandation).

En deuxième ligne, le traitement d'appoint avec le montelukast est efficace pour maîtriser l'asthme et la rhinite allergique chez les patients asthmatiques ( $\geq 15$  ans) qui ne sont pas sous contrôle avec les corticostéroïdes inhalés ou une association de corticostéroïdes inhalés et de bêtamimétiques de longue durée d'action (GRADE C, forte recommandation).

L'utilisation préventive pré-saisonnière du montelukast en association avec un antihistaminique oral est efficace dans la prévention des symptômes de la rhinite allergique (GRADE C, forte recommandation).

Les effets indésirables du montelukast sont comparables au placebo, tant au niveau quantitatif que qualitatif (GRADE C, forte recommandation).

En Belgique, le traitement de la rhino-conjonctivite allergique ne constitue pas une indication enregistrée dans la notice des antagonistes des récepteurs de leucotriènes.

## 1.4. Utilisation du cromoglicatate dans la rhino-conjonctivite allergique

**Quelle est la place de du cromoglicatate dans le traitement de la rhino-conjonctivite allergique ? (efficacité (comparative), efficience, durée du traitement, sécurité)**

### 1.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

#### Efficacité réelle / efficience

##### a) *Que disent les guides de pratique ?*

Le cromoglicatate de sodium est modérément efficace dans les symptômes nasaux et efficace dans les symptômes oculaires. Le niveau de preuve est de GRADE A pour la rhino-conjonctivite allergique saisonnière et persistante chez l'adulte. Chez l'enfant, le niveau de preuve atteint le GRADE A pour la rhino-conjonctivite allergique saisonnière et le GRADE B pour la rhino-conjonctivite allergique persistante (ARIA 2008).

Bien que le cromoglicatate de sodium soit plus efficace que le placebo, son action est moins forte que celle des corticostéroïdes intranasaux. L'effet apparaît après quelques jours de traitement (National Guideline Clearinghouse 2007, Fiche de transparence 2008) (GRADE A).

Le cromoglicatate de sodium n'agit pas contre la congestion nasale (Fiches de transparence 2008) (GRADE A).

##### b) *Que disent les études ?*

L'azelastine et le cromoglicatate de sodium étaient plus efficaces que le placebo chez les patients souffrant de rhinite allergique saisonnière. La durée de l'étude était de 14 jours. Les symptômes conjonctivaux ont été évalués. Les symptômes se sont améliorés de manière significative après 3 jours de traitement et l'effet s'est maintenu pendant le reste de la durée de l'étude. Aucune différence n'a été observée entre les deux traitements actifs. Le niveau de preuve est faible en raison de la courte durée du traitement et d'une méthode en simple aveugle. (Ouïmes 2003) (GRADE C).

Le furoate de mometasone intranasal était plus efficace que la levocabastine ou le cromoglicatate de sodium pour ce qui concerne les symptômes nasaux, l'évaluation globale de l'efficacité thérapeutique et la concentration de la protéine cationique des éosinophiles nasaux. De même, le débit inspiratoire de pointe s'est amélioré de manière significative par rapport au cromoglicatate de sodium. Le niveau de preuve est très faible en raison du nombre limité de participants, de la durée limitée de l'étude et de la méthodologie ouverte (Lange 2005) (GRADE C).

Il n'y a pas d'études relatives à l'efficience.

## Durée du traitement

Le cromoglicatate de sodium est disponible pour l'usage intranasal et oculaire. Il peut être utilisé comme alternative par les patients qui ne tolèrent pas les corticostéroïdes. Il doit être utilisé de manière préventive. L'effet apparaît après quelques jours de traitement. Son schéma posologique est quelque peu compliqué. (National Guideline Clearinghouse 2007, Fiche de transparence sur le rhume des foins 2008, Sur 2010) (GRADE A).

## Sécurité

Le cromoglicatate de sodium peut être utilisé en toute sécurité chez l'adulte et chez l'enfant souffrant de rhino-conjonctivite allergique (ARIA 2008, Fiche de transparence sur le rhume des foins 2008) (GRADE A).

### 1.4.2. Avis de l'expert

La place du cromoglicatate de sodium dans la rhino-conjonctivite allergique figure dans l'algorithme thérapeutique de l'ARIA. (Bousquet 2008) (voir figure 1 – pag. 18)

Molécules : cromoglicatate de sodium et nedocromil sodium, pour usage intranasal ou oculaire

Remarques :

- Recommandé pour les enfants souffrant de rhinite allergique et pour les adultes souffrant de rhinite allergique modérée.
- Moins puissant que les corticostéroïdes, sans effet sur la congestion.

Avantages :

Traitement sûr ayant un effet sur les symptômes nasaux associés à une rhinite allergique, un faible effet sur les symptômes nasaux et un effet plus fort sur les symptômes oculaires.

Inconvénients :

- Plusieurs applications par jour.
- Faible effet sur les symptômes de la rhinite allergique.

### 1.4.3. Conclusion du jury

Le cromoglicatate de sodium est modérément efficace pour les symptômes nasaux, et efficace pour les symptômes oculaires. La recommandation est de niveau 1A (GRADE A, forte recommandation) pour la rhino-conjonctivite allergique saisonnière et persistante chez l'adulte. Pour les enfants, la recommandation atteint le niveau 1A (GRADE A, forte recommandation) pour la rhino-conjonctivite allergique saisonnière et le niveau 1B (GRADE B, forte recommandation) pour la rhino-conjonctivite allergique persistante.

Le cromoglicatate de sodium agit moins fortement que les corticostéroïdes intranasaux. L'effet se produit après quelques jours de traitement et n'agit pas contre la congestion nasale (GRADE A, forte recommandation).

Le cromoglicatate de sodium peut être utilisé comme option de rechange par les patients qui ne tolèrent pas les corticostéroïdes. Il doit être utilisé de manière préventive (GRADE A, forte recommandation).

Le cromoglicatate de sodium peut être utilisé en toute sécurité chez l'adulte et chez l'enfant souffrant de rhino-conjonctivite allergique (GRADE A, forte recommandation).

## 1.5. Utilisation des décongestionnants, AINS, corticostéroïdes systémiques (corticostéroïdes de longue durée d'action inclus), ipratropium et associations dans la rhino-conjonctivite

Est-ce que les décongestionnants, AINS, corticostéroïdes systémiques (corticostéroïdes de longue durée d'action inclus), ipratropium et associations ont une place dans le traitement de la rhino-conjonctivite allergique ?

### 1.5.1. Décongestionnants

Que dit l'étude de la littérature ?

#### a) Que disent les guides de pratique ?

Les décongestionnants intranasaux possèdent une efficacité à court terme dans la congestion nasale associée à une rhinite allergique et non allergique. D'autre part, ils n'apportent aucune amélioration au niveau de l'irritation nasale, des éternuements et de l'écoulement nasal. Peu d'études randomisées ont été réalisées sur les décongestionnants et les études cliniques existantes sont à petite échelle. Dans quelques études, la résistance nasale est évaluée. Un usage prolongé des décongestionnants nasaux peut induire une tachyphylaxie, un gonflement accru de la muqueuse nasale et une rhinite d'origine médicamenteuse (ARIA 2008) (GRADE A).

#### b) Que disent les études ?

Des patients souffrant de rhinite allergique saisonnière ont été traités avec une dose simple de phényléphrine (12 mg). Leur congestion nasale ne s'est pas améliorée par rapport au placebo et aux valeurs de départ. La pseudo-éphédrine (60 mg) s'est toutefois révélée plus efficace que le placebo. Ces doses simples n'ont pas induit d'effets indésirables importants et ont été bien tolérées. Le niveau de preuve de ces constats est faible (Horak 2009) (GRADE C: faible nombre de patients, paramètres subjectifs et dose simple).

La pseudo-éphédrine induit une élévation modérée de la tension systolique et de la fréquence cardiaque, et ce indépendamment de la dose administrée. Ce sont les formulations à libération immédiate, à doses élevées et à usage de courte durée qui donnent l'effet le plus marqué. La pression diastolique n'a pas été mesurée. Les patients présentant une hypertension stable sous contrôle médicamenteux ne courent pas de risque accru d'hypertension médicamenteuse. D'une part, le nombre de patients était limité et, d'autre part, l'étude a également enrôlé des patients souffrant d'hypertension préexistante. Pour ces raisons, nous pouvons considérer les preuves comme étant d'un niveau modéré (Salerno 2005) (GRADE B).

### Avis de l'expert

#### Décongestionnants nasaux

Molécules: éphédrine, pseudo-éphédrine et xylométazoline

Avantages :

- Puissants agents vaso-constricteurs qui agissent sur la congestion nasale uniquement.
- Délai d'action rapide (dans les 10 minutes).

Inconvénients :

- L'usage abusif est courant.
- Développement d'une rhinite médicamenteuse après un usage prolongé.
- Effets indésirables occasionnels, notamment une irritation nasale et une augmentation de la rhinorrhée.

## **Décongestionnants oraux**

Molécule: pseudo-éphédrine

Avantages :

- Atténue uniquement l'obstruction nasale.
- Disponible en association avec un antihistaminique dans certains pays – mais n'est pas meilleure que les antihistaminiques seuls après quelques jours.

Inconvénients :

Fréquents rapports d'effets secondaires du type hypertension, insomnie, agitation, tachycardie.

### **Conclusion du jury**

Les décongestionnants nasaux sont efficaces à court terme contre la congestion nasale dans la rhinite allergique et non allergique (GRADE B, forte recommandation). Ils ont une place très limitée dans le traitement de la rhinite allergique et peuvent être utilisés pendant une courte durée ou en traitement d'appoint.

Une utilisation prolongée des décongestionnants nasaux peut provoquer une tachyphylaxie, un gonflement accru de la muqueuse nasale et une rhinite d'origine médicamenteuse (GRADE B, forte recommandation).

La pseudo-éphédrine orale 60 mg améliore l'obstruction nasale et s'accompagne d'effets secondaires du type hypertension, insomnies, agitation et tachycardie, surtout en cas d'usage de courte durée à des doses supérieures et de recours à des préparations non-retard (GRADE C, forte recommandation).

La phényléphrine orale 12 mg n'est pas plus efficace que le placebo (GRADE C, faible recommandation).

### **1.5.2. AINS (Anti-inflammatoires non stéroïdiens)**

#### **Que dit l'étude de la littérature ?**

Une méta-analyse a été effectuée avec du ketorolac en administration oculaire chez des patients souffrant de conjonctivite allergique. Une amélioration significative a été observée pour ce qui concerne l'irritation de la conjonctive, le larmoiement et la rougeur de la conjonctive. La sensation de brûlure, la douleur au niveau des yeux, le gonflement des paupières, la photophobie et l'impression d'avoir une poussière dans l'œil ne se sont pas améliorés de manière significative. Lors de l'instillation de gouttes de ketorolac dans l'œil, les patients se sont davantage plaints d'une sensation de brûlure qu'avec le placebo (Swamy 2007) (GRADE B).

#### **Conclusion du jury**

L'administration oculaire d'un AINS ne soulage que partiellement les symptômes, avec parfois une irritation iatrogène locale (GRADE C, faible recommandation).

### **1.5.3. Corticostéroïdes systémiques**

#### **Que dit l'étude de la littérature ?**

L'administration systémique et intramusculaire est également possible dans les cas graves de rhinite allergique saisonnière mais pas en cas de rhinite allergique persistante (ARIA 2008) (GRADE A).

Lorsque les patients ne répondent pas suffisamment à la thérapie classique, un traitement avec des glucocorticoïdes systémiques peut être nécessaire pendant quelques jours (par exemple, de la

prednisolone avec une dose initiale de 20-40 mg par jour). Il n'existe pas d'études comparatives pour déterminer la juste posologie, préciser le mode d'administration optimal et définir une relation dose-réponse.

Les glucocorticoïdes peuvent également être pris par voie orale ou être injectés par voie parentérale en tant que préparations à libération retardée (« dépôt ») / (par exemple, méthylprednisolone 40–80 mg par injection). En cas de prise prolongée (plus de quelques semaines) des formes orales de prednisolone ou même d'administration intramusculaire, il convient de tenir compte des effets secondaires systémiques des corticostéroïdes qui sont mentionnés (ARIA 2008).

### **Avis de l'expert**

Molécules : hydrocortisone, prednisolone

Avantages :

- Médicament de secours le plus puissant avec des effets bénéfiques sur tous les symptômes, y compris l'obstruction nasale.
- Traitement anti-inflammatoire systémique.

Inconvénients :

- Effets indésirables associés à un traitement par corticostéroïdes oraux.
- Uniquement pour un usage à court terme.

NOTE : l'injection IM de corticostéroïdes « dépôt » est considérée comme obsolète !

### **Conclusion du jury**

Dans les cas graves de rhinite allergique saisonnière, lorsque les patients ne répondent pas suffisamment au traitement classique, on peut avoir recours aux glucocorticoïdes systémiques en tant que médicaments de secours pendant quelques jours (GRADE A, forte recommandation)

L'injection intramusculaire est considérée comme obsolète (GRADE C, forte recommandation).

### **1.5.4. Ipratropium**

#### **Que dit l'étude de la littérature ?**

Dans des études en double aveugle contrôlées contre placebo, le bromure d'ipratropium s'est révélé plus efficace pour soulager l'écoulement nasal et la congestion nasale dans la rhinite allergique saisonnière et persistante. Des effets indésirables anticholinergiques locaux peuvent survenir. Leur intensité est fonction de la dose administrée (ARIA 2008) (GRADE A).

### **Avis de l'expert**

Molécule : bromure d'ipratropium

Avantages :

- Bon effet sur la rhinorrhée uniquement.
- Traitement nasal avec des effets indésirables limités.

Inconvénients :

- Trois applications par jour.
- Rapports occasionnels d'effets indésirables du type sécheresse nasale, épistaxis, rétention urinaire et glaucome.



## Conclusion du jury

Le bromure d'ipratropium est surtout efficace pour soulager l'écoulement nasal et, dans une mesure moindre, la congestion nasale. Des effets secondaires anticholinergiques peuvent survenir. (GRADE A, forte recommandation)

## 1.6. Est-ce que les principales recommandations des guides de pratique restent d'application à la lumière de la littérature récente?

### 1.6.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Pour répondre à cette question, nous prendrons en compte les paramètres patients, interventions et résultats.

#### Patients

Tant les adultes que les enfants ont plusieurs traitements possibles à leur disposition. Les guides de pratique font souvent la différence entre la forme saisonnière et la forme persistante de la rhino-conjonctivite allergique. Cette distinction tient surtout compte de la cause possible de cette rhinite, la rhinite saisonnière étant surtout provoquée par divers pollens, tandis que la rhinite continue est principalement causée par les acariens. Les guides de pratique actuels font surtout la différence entre rhinite saisonnière et persistante, quelle que soit leur cause. Cette classification aura des implications pour la sélection des patients dans les études futures.

Pour le reste, les guides de pratique ne tiennent que peu/pas compte des femmes enceintes, de même que la présence ou non de polypes nasaux n'est généralement pas prise en compte.

#### Interventions

Les guides de pratique restent vagues en ce qui concerne la thérapie continue ou la thérapie intermittente. Différentes sources donnent différents résultats en ce qui concerne le délai d'action du médicament.

Une prise une fois par jour serait plus avantageuse que plusieurs prises par jour. Ici les antihistaminiques oraux donnent les meilleurs résultats, bien qu'il existe actuellement de nouveaux corticoïdes intranasaux qui peuvent également n'être pris qu'une fois par jour.

#### Résultats

Les corticoïdes intranasaux restent le premier choix, ils sont efficaces et sûrs chez les adultes comme chez les enfants. Il existe une certaine discussion dans les guides de pratique et la littérature sur les effets thérapeutiques oculaires. Les antihistaminiques ont aussi certainement leur place à côté des corticoïdes intranasaux, mais leur efficacité sur la congestion nasale est encore débattue. La littérature plus récente examine l'effet des antihistaminiques sur les symptômes oculaires et les effets seraient garantis pour la loratadine, cétirizine, fexofénadine en lévocétirizine. Le montelukast (souvent en combinaison avec un antihistaminique) et le cromogliclate de sodium sont considérés comme des thérapies de seconde ou troisième ligne. Les décongestionnants systémiques peuvent être considérés comme une solution efficace et de courte durée contre la congestion. Ici aussi, les guides de pratique sont en ligne avec la littérature récente.

En ce qui concerne les antihistaminiques, le possible prolongement QT retient beaucoup d'attention, on y consacre dans la littérature récente plus d'intérêt que dans les guides de pratique.

La possible influence des corticoïdes intranasaux sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-corticosurrénale est aussi un sujet traité régulièrement dans la littérature récente. Globalement on

peut dire que la sécurité est assurée, mais l'on plaide pour une limitation de l'usage dans le temps de ces corticoïdes.

En fin de compte, l'on peut également noter que l'effet placebo monte jusqu'à 40% dans certains essais cliniques.

## 1.6.2. Conclusion du jury

A la lumière de la littérature récente, les recommandations des guides de pratique restent d'application à l'heure actuelle.

Certains points nécessitent toutefois d'être clarifiés ou développés.

### Patients

Une terminologie uniforme devrait être appliquée en ce qui concerne la symptomatologie: utilisation des termes forme intermittente/persistante plutôt que saisonnière et pérenne.

Les recommandations ne s'expriment pas en ce qui concerne le cas particulier de la grossesse.

Les études portant sur la rhinite allergique ne mentionnent pas de manière claire si les patients sont atteints d'une sinusite chronique, avec ou sans polypes.

### Interventions

En ce qui concerne la durée du traitement, il n'est pas clair si le patient bénéficierait davantage d'une thérapie continue/intermittente, ceci en particulier pour la rhinite allergique saisonnière. L'usage préventif devrait également être mieux défini.

Le délai d'action ainsi que le nombre d'administrations quotidiennes optimal doivent être mieux défini.

Les recommandations pourraient davantage prendre en compte l'efficacité du traitement (coût-efficacité).

### Résultats

L'efficacité des corticostéroïdes intranasaux au niveau oculaire et celle des antihistaminiques au niveau de la congestion nasale devrait faire l'objet d'études plus approfondies.

Les études actuelles ne permettent pas de faire une distinction entre les différents antihistaminiques oraux en ce qui concerne l'allongement de l'espace QT.

Les effets éventuels de l'utilisation de corticostéroïdes intranasaux sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-corticosurrénale constituent également un sujet discuté dans la littérature récente.

Globalement on peut dire que la sécurité est assurée, mais l'on plaide pour une limitation de l'usage dans le temps de ces corticoïdes.

Enfin, un effet placebo considérable, atteignant jusqu'à 40% dans certains essais cliniques chez des patients souffrant de rhinite allergique, peut être souligné.

## 2. Immunothérapie spécifique dans la rhino-conjonctivite allergique

### 2.1. Quelle est la place de l'immunothérapie spécifique dans le traitement de la rhino-conjonctivite allergique ? (efficacité (comparative), efficience, durée du traitement, sécurité)

#### 2.1.1. Efficacité thérapeutique

##### L'immunothérapie par voie sous-cutanée (SCIT)

##### Que dit l'étude de la littérature ?

Selon les données disponibles, il existe de fortes preuves de l'efficacité thérapeutique de la SCIT tant chez l'adulte que chez l'enfant dans le traitement de la rhinite/conjonctivite allergique saisonnière et non saisonnière.

Une vaste méta-analyse de 51 publications, pour un total de 2.871 participants (Calderon 2009), a montré des réductions significatives des scores de symptômes et du recours aux médicaments avec une immunothérapie d'une durée comprise entre 3 jours et 3 ans. Une amélioration de la qualité de vie a été mise en évidence dans le groupe traité (GRADE A).

Une autre étude (Malling 2008) a montré une réduction des symptômes de 40% associée à la SCIT dans la rhinite allergique saisonnière et non saisonnière. Quelque 80 % de toutes les études jusqu'en 2007 montraient une efficacité manifeste de la SCIT. Il s'agissait d'une population mixte de patients, tant des adultes que des enfants. (GRADE A)

Un bilan de l'efficacité de la SCIT spécifiquement chez l'enfant consistait en 6 études (Röder 2008), dont une seulement était un RCT de qualité élevée. Les auteurs ont conclu que les preuves de l'efficacité de la SCIT chez l'enfant sont contradictoires.

##### Avis de l'expert

En conclusion : l'immunothérapie par voie sous-cutanée (SCIT) est efficace dans la rhinite allergique aux pollens de graminées, d'arbre, d'ambrosie, d'acariens chez l'adulte. Les études montrent une réduction très significative des scores symptômes, une réduction de l'utilisation des médicaments anti-allergiques, du score combiné symptômes et médicamenteux, des scores nasaux, des scores bronchiques, des scores oculaires mais également de la qualité de vie liée à la rhino-conjonctivite.

En ce qui concerne l'enfant, bien que les études soient moins nombreuses et surtout incluant moins de patients que pour l'immunothérapie par voie sublinguale (SLIT), l'expérience montre une efficacité pour les pollens de graminées, d'arbre, d'ambrosie et pour les acariens. Pour les autres allergènes, les données sont plus parcellaires mais néanmoins positives.

##### Conclusion du jury

En guise de conclusion, on peut dire que l'effet de la SCIT dans la rhinite allergique a été mis en évidence chez les adultes. (GRADE A) A propos de la SCIT chez l'enfant, on dispose de moins de données mais la tendance semble néanmoins positive pour les pollens de graminées, d'arbres, d'herbacées et pour les acariens.

## L'immunothérapie par voie sublinguale (SLIT)

### Que dit l'étude de la littérature ?

Selon les guides de pratique existants, l'immunothérapie par voie sublinguale avec des doses élevées d'allergène se révèle elle aussi efficace dans le traitement de rhinite allergique saisonnière et non saisonnière aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte.

Dans une synthèse méthodique (Wilson 2005), les auteurs se sont intéressés à l'efficacité de la SLIT dans le traitement de la rhinite allergique. On a observé une nette diminution des symptômes et de la prise concomitante de médicaments dans les études chez l'adulte, cette diminution étant moins manifeste dans les études chez l'enfant, le nombre de patients étant dans ce cas trop faible pour tirer des conclusions valables. (GRADE A)

Sur la base d'autres bilans et méta-analyses, il semble que les résultats de la SLIT chez l'enfant présentent pas mal de variations.

Une méta-analyse concernant la SLIT chez l'enfant (Penagos 2006), a montré une réduction significative du score de symptômes et du recours aux médicaments (GRADE B). Il s'agissait d'une méta-analyse d'études cliniques randomisées, contrôlée contre placebo et une hétérogénéité pertinente a cependant été observée entre les études.

Larenass-Linnemann ont conclu qu'une prise quotidienne de comprimés fortement dosés en pollens de graminées est apparue efficace dans le traitement de la rhinite allergique chez l'enfant. En revanche, l'administration de gouttes fortement dosées en pollens de graminées toutes les deux semaines est restée sans efficacité (Larenass-Linneman 2009). (GRADE B)

Une étude prospective d'Agostinos (Agostinis 2009), a également montré une amélioration des symptômes, après le traitement de 20 enfants avec la SLIT.

Un bilan de 11 études chez l'enfant (Röder 2008) n'a montré aucune preuve de l'efficacité de la SLIT.

Van Wijk (van Wijk 2008) a abouti à la même conclusion sur la base de 13 RCT et de synthèses méthodiques (GRADE A). Il ressort des bilans que davantage de recherches sont nécessaires.

Dans une méta-analyse de 5 études relatives à la SLIT en cas d'allergie aux acariens chez l'enfant (Compalati 2009), aucun effet significatif de l'immunothérapie n'a pu être mis en évidence. (GRADE A)

### Avis de l'expert

L'efficacité de la SLIT est bien documentée, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant.

### Conclusion du jury

En conclusion, on peut dire que l'efficacité de la SLIT dans la rhinite allergique chez l'adulte a clairement été mise en évidence. Cet effet a été constaté aussi bien pour l'hypersensibilité aux pollens de graminées que pour celle aux acariens. (GRADE A, forte recommandation)

Les données relatives à l'efficacité de la SLIT dans la rhinite allergique chez l'enfant étaient contradictoires. Certains éléments indiquent qu'une SLIT présaisonnière avec une dose journalière élevée de pollens de graminées est efficace dans le traitement de la rhinite allergique chez l'enfant. (GRADE A, forte recommandation)

## L'immunothérapie intranasale locale (LNIT)

### Que dit l'étude de la littérature ?

Sur la base des données disponibles, la LNIT avec des doses élevées d'allergène est efficace dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière chez l'adulte.

Ce sont surtout les doses élevées qui semblent efficaces, aussi bien les extraits aqueux que sous forme de poudre. (Passalacqua 1997)

Andri et ses collaborateurs (Andri 1997) ont confirmé ces effets cliniques de la LNIT, aussi bien pour les pollens de graminées, d'arbres et d'herbacées que pour les acariens et le chat. Ils insistent sur la bonne tolérance et l'efficacité des extraits sous forme de poudre, alors que les extraits aqueux sont entachés de quelques inconvénients, notamment une moins bonne tolérance et une moins bonne reproductivité.

L'effet bénéfique de la LNIT avec des extraits secs sous forme de poudre a également été établie par Cook (Cook 1998), tant pour les pollens de graminées, d'arbre et d'herbacées que pour les acariens.

Une étude d'Ascione (Ascione 2003) a confirmé une atténuation patente des symptômes cliniques et de la consommation de médicaments grâce à la LNIT.

Dans un bilan de Röder (Röder 2008), dans trois études sur quatre, une atténuation des symptômes a été mise en évidence après une LNIT, mais une étude seulement était d'une qualité suffisamment élevée.

La LNIT avec un extrait sec sous forme de poudre est aussi efficace que les solutions aqueuses d'allergène, mais elle est mieux tolérée.

### Avis de l'expert

L'expert ne se prononce pas.

### Conclusion du jury

En guise de conclusion, on peut dire que la LNIT est efficace dans le traitement de la rhinite allergique, tant chez l'adulte que chez l'enfant. (GRADE A chez l'adulte, GRADE B chez l'enfant (Röder 2008)), mais qu'il existe une mauvaise tolérance aux extraits aqueux.

En Belgique, le produit est rarement utilisé ou pas du tout.

## 2.1.2. Efficacité comparative

### Que dit l'étude de la littérature ?

La plupart des études relatives à l'efficacité de l'immunothérapie sont des études contrôlées contre placebo. Il y a peu d'études qui comparent l'immunothérapie et le traitement classique.

Dans une étude de Malling et Bousquet (Malling 2008), c'est l'efficacité clinique de l'immunothérapie contre le pollen de bouleau qui a été étudiée, en comparaison avec un corticostéroïde nasal. Les scores de symptômes étaient comparables, de même que les scores médicamenteux. Une immunothérapie de courte durée qui précède la saison des pollens a obtenu dans ce cas un résultat aussi bon qu'une dose élevée de corticostéroïde nasal.

### Avis de l'expert

L'efficacité (théorique) de la SCIT est identique voire supérieure à celle des corticostéroïdes intranasaux et elle est supérieure à celle des antihistaminiques et des antileucotriènes.

Il ne fait aucune différence entre la SCIT et la SLIT pour ce qui concerne l'efficacité (réelle).

### Conclusion du jury

L'efficacité (théorique) de la SCIT est identique à celle des corticostéroïdes intranasaux. Pour ce qui concerne l'efficacité (réelle) de la SCIT et de la SLIT dans le traitement de l'hypersensibilité aux pollens de graminées, il ne paraît pas y avoir de différence significative. Pour les autres allergènes, la SCIT semble supérieure à la SLIT. (GRADE A, forte recommandation)

### 2.1.3. Efficience

#### Que dit l'étude de la littérature ?

L'immunothérapie par voie sublinguale et sous-cutanée est vraisemblablement efficace au long terme par rapport à l'approche médicamenteuse.

#### Avis de l'expert

La SLIT présente l'avantage de ne pas nécessiter de consultation médicale pour l'administration de l'immunothérapie.

### Conclusion du jury

Davantage d'études bien étayées sont nécessaires. On peut considérer que l'immunothérapie est efficace après un certain nombre d'années, en raison de l'élimination du traitement médicamenteux.

### 2.1.4. Durée du traitement

#### Que dit l'étude de la littérature ?

Un bilan portant sur la durée de l'immunothérapie (Cox 2007) a montré qu'une période de trois ans mène à une efficacité clinique à long terme. (GRADE A)

Dans certaines études, une recrudescence significative de l'allergie a été mise en évidence après l'arrêt du traitement. Les auteurs en ont conclu que, aussi longtemps que l'on ne disposera pas d'un test spécifique permettant de prévoir de manière fiable chez quelles personnes l'allergie réapparaîtra et chez lesquelles il est question d'une rémission de longue durée, la décision de suspendre ou de poursuivre l'immunothérapie sera prise au cas par cas.

Chez l'enfant (3-18 ans), il a été établi (Penagos 2006) qu'une SLIT pendant 18 mois était déjà efficace mais ne l'était pas pour un traitement de moins de 18 mois (GRADE A).

#### Avis de l'expert

La plupart des études ayant montré une efficacité clinique et médicamenteuse ont duré au minimum 3 ans.

### Conclusion du jury

Pour obtenir un effet à long terme chez l'adulte, une durée de traitement d'au moins trois ans est préconisée. L'arrêt de l'immunothérapie doit être décidé au cas par cas. Chez l'enfant, une durée de traitement minimal de 18 mois est conseillée.

## 2.1.5. Dose

### Que dit l'étude de la littérature ?

SCIT: Dans le cas d'une allergie au pollen, la dose d'entretien efficace était de 5 à 20 µg ; pour les acariens 5 à 7 µg. Chez l'enfant, la dose efficace pour les acariens était comprise entre 0,5 et 11,5 µg. (Incorvaia 2006) La dose cumulée était de 150 µg. (Calderon 2009)

SLIT: La dose cumulée pour la SLIT dans la rhinite allergique varie entre 1,9 et 4 mg. (Didier 2007, Durham 2008, Dahl 2006)

### Avis de l'expert

Les doses efficaces pour la SLIT sont toujours plus élevées que pour la SCIT.

### Conclusion du jury

Le jury se rallie aux conclusions de la littérature et de l'expert.

## 2.1.6. Schéma thérapeutique

Avec la SLIT, on n'a pas observé de différence significative au niveau du score de symptômes entre les différents schémas thérapeutiques, allant du traitement perannuel au traitement cosaisonnier, en passant par l'ultra-rush ou la montée des doses classiques. (Sieber 2010)

Dans la LNIT non plus, aucune différence n'a été constatée entre la dose croissante et la dose constante (Senna 2000). En raison de sa simplicité, un schéma avec une dose constante recueille la préférence.

## 2.1.7. Sécurité

### Immunothérapie par voie sous-cutanée (SCIT)

#### Que dit l'étude de la littérature ?

Dans une méta-analyse portant sur l'efficacité de la SCIT dans la rhinite allergique (Calderon 2009), les différents types d'effets indésirables suivants ont été observés (GRADE B) :

- Réactions locales n'exigeant pas de traitement (92% des patients traités avec le produit actif)
- Réactions locales exigeant un traitement (10% des patients traités avec le produit actif)
- Réactions systémiques précoces de niveau 2 (22% des patients traités avec le produit actif)
- Réactions systémiques précoces de niveau 3 (7% des patients traités avec le produit actif)
- Réactions systémiques précoces de niveau 4 (0,72% des patients traités avec le produit actif)
- Réactions systémiques retardées, mais sans précision sur la sévérité, la seule précision donnée étant le délai d'apparition des réactions, supérieur à 30 minutes après l'injection. (89% des patients traités avec le produit actif).

L'administration d'adrénaline n'a été nécessaire que dans 0,13% des cas seulement.

Dans une étude par observation rétrospective (Serrano 2009), des réactions systémiques ont été identifiées chez 3,4% des patients, et aucune réaction de niveau 4 n'a été observée.

### Avis de l'expert

Des réactions locales ont été observées dans 24 études sur 51 avec l'immunothérapie sous-cutanée (92%), placebo (33%). Des réactions locales nécessitant un traitement dans 7 études (10% pour l'immunothérapie et 4% avec le placebo). Quant aux réactions systémiques graves, l'adrénaline a été

utilisée 19 fois dans 13 études pour le groupe immunothérapie (0,13%) et dans 0,01% dans le groupe placebo.

### **Immunothérapie par voie sublinguale (SLIT)**

#### **Que dit l'étude de la littérature ?**

Dans aucune étude évaluée par Wilson (Wilson 2005), on ne mentionne de réaction systémique.

Dans un bilan de Kay (Kay 2007) des effets indésirables locaux bénins sont également mentionnés.

Dans son bilan, Gidaro (Gidaro 2005) ne rapporte pas non plus de réaction systémique indésirable sévère.

Dans une étude par observation chez l'enfant, Van Wijk (Van Wijk 2008) ne rapporte pas d'effets indésirables sévères.

Ariano n'a rapporté que quelques réactions locales et des réactions systémiques bénignes, à l'exception d'une crise d'asthme. (Ariano 2009)

#### **Avis de l'expert**

En ce qui concerne l'immunothérapie sublinguale, dans les différentes méta-analyses étudiant la SLIT dans la rhinite allergique aucune réaction mortelle ou systémique sévère n'a été rapportée. Cependant, dans les suivis post-marketing, bien qu'exceptionnels, des cas d'ulcération sévère du plancher de la bouche ou des réactions systémiques à type de rhinite ou d'asthme ou de douleurs abdominales peuvent être exceptionnellement rencontrées.

### **Immunothérapie intranasale locale (LNIT)**

#### **Que dit l'étude de la littérature ?**

Aucune réaction systémique n'a été rapportée. (Passalacqua 1997)

Les extraits secs sous forme de poudre sont mieux tolérés que les extraits aqueux.

#### **Avis de l'expert**

C'est question n'a pas été débattue.

### **Conclusion du jury**

Le profil de sécurité de la SLIT est plus favorable que celui de la SCIT en raison de l'absence de réactions systémiques. La LNIT également ne s'accompagne que d'effets indésirables locaux mineurs.

## **2.2. Quelles sont les différences entre les voies sous-cutanée, sublinguale et orale ? (efficacité et délais, efficience, durée du traitement, sécurité)**

### **2.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?**

Dans un bilan de Reider (Reider 2005) l'efficacité de la SLIT a été comparée à celle de la SCIT. Les résultats de ces quatre études n'étaient pas cohérents.



Une étude de Durham (Durham 2008) a comparé la SLIT pour les pollens de graminées à la SCIT. La réduction des scores de symptômes et des scores médicamenteux pour deux modalités étaient comparables. L'amélioration de la qualité de vie était supérieure dans le groupe traité par la SCIT.

Une étude en double aveugle contrôlée contre placebo chez des patients allergiques au pollen d'arbre (Cypressus) n'a pas montré de différence significative entre la SCIT et la SLIT au niveau de l'amélioration des symptômes cliniques. (Ventura 2009)

Aucune comparaison avec la LNIT n'a été rapportée.

### **2.2.2. Avis de l'expert**

Il n'existe que 4 études comparatives entre la SCIT et la SLIT, et les résultats sont très hétérogènes.

S'agissant de l'allergie aux pollens et de l'hypersensibilité aux acariens, la SLIT est aussi efficace que la SCIT.

L'avantage de la SLIT est que le traitement peut s'effectuer à domicile, mais l'observance thérapeutique peut par contre poser problème. Pour cette raison, il est dès lors conseillé de prévoir une durée de traitement aussi courte que possible. Des études sont en cours qui doivent prouver l'efficacité de la SLIT pour les pollens en commençant le traitement deux mois au lieu de quatre mois avant la saison des pollens. Un autre avantage important de la SLIT par rapport à la SCIT est la faible fréquence des effets indésirables.

Il n'y a pas de différence en termes d'efficacité entre la SLIT administrée juste avant la saison des pollens ou la SLIT administrée toute l'année. En revanche, des doses plus élevées donnent de meilleurs résultats. En ce qui concerne l'immunothérapie par voie orale, certaines larges études concernant les pollens d'ambrosie n'ont pas démontré une efficacité tant sur le plan clinique que médicamenteux. D'autres études sont en cours.

### **2.2.3. Conclusion du jury**

Il n'y a pas de différence patente en termes d'efficacité entre la SCIT et la SLIT pour les pollens de graminées et les acariens. Néanmoins, le profil de sécurité de la SLIT de même que sa facilité d'emploi sont plus favorables. Les doses sont plus élevées pour la SLIT que pour la SCIT.

A ce jour, les études sont encore en nombre insuffisant pour effectuer une comparaison avec l'immunothérapie perorale.

## **2.3. Pour quels allergènes spécifiques y a-t-il des preuves scientifiques ?**

### **2.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?**

#### **L'immunothérapie par voie sous-cutanée (SCIT)**

Nous n'avons pas trouvé de données spécifiques relatives à une différence d'efficacité de la SCIT pour les allergènes.

Dans un bilan de Calderon (Calderon 2009), on a comparé 51 études s'agissant de l'efficacité de la SCIT dans la rhinite allergique saisonnière (GRADE A).

Dans une étude sur l'efficacité de la SCIT dans la rhinite allergique saisonnière et non saisonnière (Malling 2008), des recherches ont été réalisées sur l'effet de la SCIT en cas d'allergie aux pollens, aux acariens et aux phanères d'animaux.

## L'immunothérapie par voie sublinguale (SLIT)

Un certain nombre d'articles de synthèse ont étudié l'efficacité de la SLIT dans l'hypersensibilité aux pollens de graminées. A chaque fois, on observe une nette réduction du score symptômes et du recours aux médicaments.

- Penagos 2006 : 10 études chez l'enfant.
- Mosges 2007 : étude en double aveugle, randomisée et contrôlée contre placebo.
- Moreno-Ancillo 2007 : étude en double aveugle, randomisée et contrôlée contre placebo.
- Kay 2007 : 4 études relatives au rhume des foins chez l'adulte.
- Durham 2008 : 2 études, SLIT 4 mois avant la saison des pollens.
- Malling 2008 : étude de suivi.
- de Blay 2007
- Panzner 2008 : étude en double aveugle, randomisée et contrôlée contre placebo.
- Pfaar 2008
- Skoner 2010 : étude en double aveugle, randomisée et contrôlée contre placebo.
- Okubo 2008 : étude en double aveugle, randomisée et contrôlée contre placebo.

S'agissant de l'effet de la SLIT dans le traitement de l'allergie aux acariens, une étude a été citée (Compalati 2009). On a observé une diminution du score de symptômes et il existait une hétérogénéité inter-études pertinente.

## Immunothérapie intranasale locale (LNIT)

Pour ce qui concerne la LNIT avec des extraits sous forme de poudre, les différents auteurs ont trouvé une réduction significative du score symptômes et du score de recours aux médicaments pour l'allergie non saisonnière aux acariens et aux chats, de même que pour l'allergie saisonnière aux pollens de graminées, au pollen de bouleau et de pollen d'herbacées. (Andri 1997, Cook 1998, Ascione 2003)

### 2.3.2. Avis de l'expert

Pour les pollens de graminées, l'effet est établi aussi bien pour la SLIT que pour la SCIT, tant chez l'adulte que chez l'enfant.

Un effet de la SLIT et de la SCIT est également montré pour le pollen de bouleau.

S'agissant des pollens d'herbacées, les études disponibles sont moins nombreuses mais à ce niveau aussi, l'effet de la SCIT en et de la SLIT sur le score clinique et médicamenteux est mis en évidence.

Dans le cas des acariens, tant avec la SLIT que la SCIT, on observe une réduction des symptômes et du recours aux médicaments. Un effet qui n'a toutefois pas été constaté chez l'enfant.

S'agissant des allergènes du chat, un effet est établi aussi bien pour la SLIT que pour la SCIT, mais des études de grande envergure ne sont pas réalisées sur le sujet.

Pour le chien, le cheval, le rat et la souris, les résultats sont très variables.

En conclusion, l'expert déclare que l'efficacité de l'immunothérapie est établie pour les pollens de graminées, le pollen de bouleau et les acariens. Chez l'enfant, aucun effet n'a été observé sur le score de symptômes et le score médicamenteux pour les acariens.

### 2.3.3. Conclusion du jury

Il existe un effet manifeste de la SCIT et de la SLIT chez l'adulte pour les pollens de graminées, le pollen de bouleau et les acariens. Chez l'enfant, un tel effet n'a été mis en évidence que pour les pollens de graminées.

## **2.4. Quels sont les effets à long terme de l'immunothérapie spécifique par comparaison avec le traitement médicamenteux ?**

### **2.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?**

#### **Immunothérapie par voie sous-cutanée (SCIT)**

Tant dans la rhinite allergique saisonnière que non saisonnière, une amélioration a été observée au niveau du score symptômes et du score médicamenteux jusqu'à 6 à 12 ans après l'arrêt de l'immunothérapie. (Malling 2008) (GRADE B)

Le risque de développement de nouvelles sensibilisations chez l'enfant diminuerait également. De même, le risque d'acquérir un asthme allergique chez les personnes souffrant de la rhinite allergique baisserait lui aussi. (Cox 2008)

#### **L'immunothérapie par voie sublinguale (SLIT)**

Une diminution des nouvelles sensibilisations a été mise en évidence, de même qu'une réduction du risque de développer un asthme. (Van Wijk 2008)

Une durée de traitement de 2 ans est insuffisante pour obtenir un effet à long terme. (Leonardi 2009)

Un effet clinique de la SLIT a été montré au cours des trois années de traitement et a perduré jusqu'à un an après l'arrêt de celui-ci. (Durham 2010, GRADE B)

### **2.4.2. Avis de l'expert**

A long terme, l'immunothérapie réduit la sensibilisation aux autres allergènes de même que le risque de développer un asthme chez l'enfant. C'est surtout le cas pour les pollens de graminées et le pollen de bouleau.

En revanche, pour aucun traitement médicamenteux, on n'a pu établir une protection contre le développement de nouvelles allergies.

L'immunothérapie réduit également l'hyperréactivité bronchique aspécifique pendant et en dehors de la saison.

### **2.4.3. Conclusion du jury**

Chez l'enfant, l'immunothérapie réduit la sensibilisation à de nouveaux allergènes de même que le risque de développer un asthme.

Tant chez l'adulte que chez l'enfant, on observe une diminution de l'hyperréactivité bronchique aspécifique.

A l'arrêt de l'immunothérapie, il subsiste encore un effet net sur le score de symptômes et le score médicamenteux jusque 6 à 12 ans après la suspension de la thérapie, aussi bien dans l'allergie saisonnière que non saisonnière.

## **2.5. A partir de quel âge peut-on commencer une immunothérapie spécifique dans la rhino-conjonctivite allergique ?**

### **2.5.1. Que dit l'étude de la littérature ?**

Tant la SCIT que la SLIT ont été étudiées chez l'enfant.

On peut déjà entamer une SLIT chez les enfants de moins de 5 ans. (van Wijk 2008)

### 2.5.2. Avis de l'expert

L'immunothérapie peut être entreprise à partir de l'âge de 3 ans. Certes, à cet âge, il faut être extrêmement vigilant lors de la pose du diagnostic d'une rhinite allergique.

### 2.5.3. Conclusion du jury

L'immunothérapie peut être entamée à partir de l'âge de 3 ans, à condition qu'un diagnostic d'allergie très clair soit posé.

## 2.6. Quels sont les critères à respecter pour débiter une immunothérapie de manière correcte ?

### 2.6.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Aucune donnée n'a été avancée.

### 2.6.2. Avis de l'expert

L'immunothérapie dans la rhinite allergique constitue un traitement de deuxième ligne, qui est instauré après l'échec du traitement médicamenteux symptomatique, en cas de mauvaise tolérance aux médicaments ou d'une aggravation de l'asthme associé.

Le diagnostic d'une allergie est posé sur la base d'une anamnèse fouillée, de tests cutanés et/ou de RAST-test.

L'anamnèse clinique seule ne suffit pas.

En cas de tests cutanés, il est important que les extraits d'allergènes soient de bonne qualité, autrement dit, standardisés, et que les tests soient interprétés par un médecin expérimenté possédant des connaissances en allergologie.

Eventuellement, un test de provocation nasale peut être pratiqué (certainement en cas de doute), bien que ce type de test ne soit, en fonction des critères utilisés, positif que dans 70 à 90% des cas.

L'ensemble de ces éléments fait que l'immunothérapie ne peut être entreprise qu'en deuxième ligne, après la pose du diagnostic d'allergie par un médecin ayant reçu une formation en allergologie, sur la base des tests précités.

### 2.6.3. Conclusion du jury

L'instauration d'une immunothérapie doit se faire en deuxième ligne, par un médecin ayant reçu une formation en allergologie, après un diagnostic approfondi fondé sur une anamnèse, des tests cutanés, un RAST-test et éventuellement un test de provocation en cas de doute.

L'immunothérapie n'est indiquée qu'en cas d'efficacité insuffisante du traitement symptomatique, d'effets indésirables importants du traitement médicamenteux et de survenue concomitante d'un asthme allergique.

## 3. Immunothérapie spécifique dans l'asthme

### 3.1. Quelle est la place de l'immunothérapie spécifique dans le traitement de l'asthme ? (efficacité (comparative), efficience, durée du traitement, sécurité)

#### 3.1.1. Efficacité, généralités

##### Que dit l'étude de la littérature ?

##### **Immunothérapie par voie sous-cutanée (SCIT)**

Selon des guidelines récentes (National Guideline Clearinghouse 2007, ARIA 2008, GINA 2009), il y a de fortes preuves d'une efficacité de la SCIT contre l'asthme allergique saisonnier et non saisonnier, prouvée par des RCT (GRADE A).

Dans une méta-analyse d'Abramson (Abramson 2010), une diminution du score de symptômes a été mise en évidence entre le groupe traité et le groupe-témoin. Par ailleurs, une baisse significative de la consommation de médicaments a été établie après une immunothérapie. Les études présentaient cependant une forte hétérogénéité entre elles. Dans l'ensemble, il est apparu nécessaire de traiter quatre patients par immunothérapie pour prévenir un seul cas de dégradation de l'asthme (nombre de patients à traiter (NNT) = 4). De cette méta-analyse, il est par ailleurs ressorti que l'immunothérapie entraîne une baisse significative de l'hyperréactivité bronchique spécifique à un allergène, avec également une réduction limitée de l'hyperréactivité non spécifique. Aucune différence n'a été observée entre les groupes pour ce qui concerne le volume expiratoire maximal seconde (VEMS) et le débit expiratoire de pointe (DEP); il existait cependant une hétérogénéité significative entre les études. (GRADE A)

Dans un bilan sur l'immunothérapie aux allergènes et l'asthme (Cox 2008), on souligne le fait que le NNT, comme le mentionne la méta-analyse d'Abramson et al, est comparable au NNT pour les corticostéroïdes nasaux (NNT = 4,4), et nettement meilleur que le NNT pour les antihistaminiques dans la rhinite (NNT = 15,2). Des améliorations significatives ont été observées pour ce qui concerne les symptômes de l'asthme, la fonction pulmonaire, la protection contre la sensibilisation bronchite (bronchial challenge), de même que la consommation de médicaments. L'immunothérapie a été jugée efficace dans 72% des études. (GRADE A)

##### **Immunothérapie par voie sublinguale (SLIT)**

Les guides de pratique sur le recours à la SLIT dans l'asthme allergique se contredisent quelque peu (National Guideline Clearinghouse 2007, ARIA 2008, GINA 2009, SIGN 2009, CMA 2005, NHG 2006, Practice parameters for sublingual immunotherapy 2006). Selon certains guides de pratique, l'immunothérapie par voie orale avec des doses élevées d'allergène est efficace dans le traitement tant de l'asthme allergique saisonnier que non saisonnier chez les adultes et les enfants; d'autres guides de pratique ne préconisent pas le recours à la SLIT pour le traitement de l'asthme en routine.

Dans l'étude de Calamita 2006, de manière générale, une amélioration significative a été constatée; le NNT pour prévenir une aggravation de l'asthme était de 3,7. On n'a observé aucune réduction significative des symptômes de l'asthme, mais bien une diminution significative de la consommation de médicaments de secours. On a constaté une hétérogénéité significative entre les études. Une analyse de sensibilité n'a cependant pas modifié la signification statistique des résultats. (GRADE B)

La Grutta 2007 a montré une diminution supérieure du score de symptômes et de la consommation de médicaments dans le groupe SLIT par rapport au groupe-témoin. La valeur de PD20 pour le test à la métacholine ne s'est améliorée que dans le groupe SLIT. En outre, dans le groupe traité, on a constaté une réduction significative du nombre d'éosinophiles. (GRADE C)

Nelson 2009: Ces données montrent qu'une administration progressive de plusieurs allergènes peut être cliniquement efficace, à condition que les allergènes soient sélectionnés de manière approfondie et

qu'un traitement soit maintenu avec une dose suffisamment élevée et pendant une période assez longue. Pas de niveau de preuve évaluable.

### Avis de l'expert

L'immunothérapie spécifique (ITS) est recommandée dans le traitement de l'asthme allergique dans GINA 2009 et National guideline Clearinghouse 2007 par un niveau de recommandation grade 1A.

Les multiples études contrôlées reprises par le groupe bibliographique attestent d'une efficacité de la ITS dans l'asthme, reflétée par une réduction des symptômes (dans certaines études) et de manière plus consistante une réduction du recours aux bronchodilatateurs de secours. Les effets sur la fonction respiratoire (débit expiratoire de pointe {DEP}, volume expiratoire maximal seconde {VEMS}) sont moins constants, alors que plusieurs études documentent une diminution des réponses asthmatiques au test de provocation spécifique (allergénique) et, dans certaines études, aux tests d'hyperréactivité bronchique non-spécifique (histamine, métacholine).

En ce qui concerne l'amplitude de l'effet thérapeutique dans l'asthme :

De manière nuancée à la rhinite allergique (où une diminution de 35% des symptômes similaire à la pharmacothérapie optimale est notée), l'amplitude des effets bénéfiques de la SCIT dans l'asthme est variable selon les études et difficile à comparer avec les autres traitements. On peut toutefois noter que le nombre de patients à traiter (number needed to treat, NNT) pour éviter une détérioration (exacerbation) d'asthme est égal à 4, ce qui est un effet légèrement inférieur à celui des corticostéroïdes inhalés (NNT 2-3), similaire aux corticoïdes nasaux dans la rhinite allergique et nettement supérieur à l'impact de l'addition d'un Long Acting Beta Agonist (LABA)aux corticoïdes inhalés dans l'asthme (NNT 41) ou aux AH<sub>1</sub> dans la rhinite (NNT 15).

Pour la SLIT, les études sont plus hétérogènes (en particulier en ce qui concerne la posologie). Les effets sont plus nets sur la diminution du recours aux médicaments de secours (bronchodilatateurs) et plus modestes sur les symptômes. Le NNT pour prévenir une détérioration asthmatique est de 3,7.

### Conclusion du jury

Pour la SCIT, l'efficacité a été démontrée dans le traitement de l'asthme allergique saisonnier et non saisonnier (GRADE A, recommandation forte). Une amélioration significative des scores de symptômes et des scores médicamenteux, ainsi qu'une diminution limitée de l'hyperréactivité bronchique non spécifique ont été observées. (GRADE A, recommandation forte)

Pour la SLIT, les premières études n'indiquent pas de diminution significative des symptômes de l'asthme, mais indiquent une diminution significative de l'utilisation de médication de secours. Mais les études les plus récentes avec les comprimés oro-dispersibles montrent des résultats qui tendent à se rapprocher de ceux de la SCIT en termes de symptômes. (GRADE B, recommandation forte)

### 3.1.2. Efficacité comparative

#### Que dit l'étude de la littérature ?

L'efficacité de la SLIT par rapport à la SCIT a été étudiée dans un bilan par Reider (Reider, 2005). Les résultats de ces études n'étaient pas cohérents et se contredisaient. (GRADE B)

Cox 2008: les preuves pour la SCIT dans l'asthme sont supérieures à celles pour la SLIT. La SCIT réduit de manière significative les symptômes de l'asthme et le recours aux médicaments, alors que les réductions observées avec la SLIT ne sont pas statistiquement significatives. (GRADE A)

Marogna 2010: une étude comparative sur l'effet du montelukast (antileucotriène) par rapport à la SLIT, administrée en appoint d'un traitement standard, montre que l'administration de la SLIT en appoint d'un traitement standard dans l'asthme induit par une allergie au pollen de bouleau, a un avantage clinique supérieur à l'adjonction du montelukast. (GRADE B)

Marogna 2009: les patients ont reçu soit du budésonide à raison de 800 µg/jour pendant la saison des pollens, soit une SLIT aux graminées pendant cinq ans. Les scores des symptômes bronchiques et de recours aux bronchodilatateurs ont affiché une baisse de manière significative dans les deux groupes, mais l'amélioration était supérieure dans le groupe SLIT. Les symptômes nasaux et le recours aux corticostéroïdes nasaux se sont améliorés uniquement dans le groupe SLIT, et la différence par rapport au groupe budésonide était toujours significative. (GRADE C)

Cox 2008: chez 72 patients souffrant d'asthme bénin à modéré consécutif à une allergie aux acariens, il a été montré que la SCIT va de pair avec une diminution significative du nombre de personnes ayant besoin de bronchodilatateurs d'action rapide, avec une élévation du débit expiratoire de pointe, tant le matin que le soir, avec une baisse de la sensibilité aux acariens (mesurée avec des tests cutanés). Il n'y avait pas d'effet significatif sur la dose cumulée de corticostéroïdes inhalés, les symptômes de l'asthme ou la réaction bronchique à la metacholine. (GRADE A)

### Avis de l'expert

Peu d'études ont directement comparé ces deux voies d'administration (et sans démontrer de différence significative d'efficacité), mais les données indirectes (e.a. des méta-analyses) indiquent un léger avantage d'efficacité pour la SCIT et un avantage de sécurité (et d'aspect pratique) pour la SLIT (cf. revue Pilette C. Rev Franç d'Allergologie 2009 ; 49 : 481-486). Ceci doit cependant être révisé dans le cas de l'allergie pollinique, à la lumière des données récentes du traitement par comprimés de pollens de graminées qui semble atteindre une efficacité proche de la SCIT (Durham SR. Communication orale lors du congrès EAACI 2010 (liste des abstracts)). Ceci étant, la présence d'un asthme fera pencher la balance risque/bénéfice vers la SLIT, ainsi que les aspects pratiques (prescription de >75% de SLIT en Belgique). L'immunothérapie orale s'est enrichie des comprimés orodispersibles de pollens de graminées : phléole, mix 5 graminées ; des études préliminaires sont en cours pour les acariens.

### Conclusion du jury

Il se détache uniquement des comparaisons indirectes (Méta Analyses), une légère supériorité en termes d'efficacité de la SCIT sur la SLIT. Selon l'expert, ceci devrait néanmoins être révisé à la lumière de données récentes, qui indiqueraient que les nouvelles formes sublinguales oro-dispersibles contre les allergies aux graminées semblent atteindre des résultats équivalents à la SCIT, et ce avec un profil de tolérance, voire de risque inhérent au traitement, qui est fort différent et à l'avantage de la voie sublinguale en tablettes. (GRADE B, recommandation forte)

L'ITS (SLIT ou SCIT) est un traitement 'add-on' de seconde ligne dans la prise en charge thérapeutique d'un asthme allergique. Il permet de diminuer la dose de corticostéroïdes intranasaux, ce qui dans certains cas peut être intéressant.

Les modalités de prescription de l'ITS, notamment par rapport à l'intensité du traitement qui conditionne la sévérité de l'asthmatique seront définies plus tard.

### 3.1.3. Cost-effectiveness

#### Que dit l'étude de la littérature ?

Pour l'asthme seul : une étude (Creticos 1996) évalue le coût-efficacité de l'ITS dans l'asthme et montre que celui-ci n'est pas meilleur que le traitement médicamenteux. Selon cette étude, les effets de l'immunothérapie étaient limités et n'étaient pas maintenus pendant une période de deux ans.

Le surplus des coûts de l'immunothérapie n'était pas compensé par les moindres coûts de médication.

Niveau de preuve non évaluable : étude pharmaco économique.

Pour l'asthme associé à la rhinite allergique, l'immunothérapie durant 3 années est 'coût-efficace' en comparaison avec la pharmacothérapie et ceci, aussi bien pour la SCIT que le SLIT, et aussi bien pour les adultes que les enfants et adolescents, pour les rhinites saisonnières et per annuelles. Et ceci d'autant plus quand on tient compte des effets à long terme après arrêt de l'immunothérapie, ainsi que si l'on prend une vue sociétale analysant les coûts de perte de productivité que l'on évite par ce traitement. Cf Ariano 2006 : Niveau de preuve non évaluable : étude pharmaco économique et Cf Ariano 2009 : Niveau de preuve non évaluable : étude pharmaco économique.

Il n'y a pas de comparaison de coût-efficacité entre SLIT versus SCIT.

### Avis de l'expert

Une seule étude de coût-efficacité (Creticos 1996), négative, de patients avec asthme allergique à l'ambrosie (37 ragweed SCIT versus 40 contrôles pharmacothérapie seule) a montré une réduction du coût pharmaceutique (200 US\$) dépassé par le coût des vaccins (500 \$), mais l'efficacité était limitée dans cette étude (en particulier durant la deuxième année). La cost-effectiveness s'est cependant confirmée sur le moyen/long terme (coût supérieur 1ère année, similaire 2ème année, inférieur années ultérieures 3 à 5) dans 5 études de SLIT chez des enfants et adultes allergiques aux acariens ou aux pollens prenant en compte à la fois la rhinite et l'asthme: coût total à 5 ans = 3.800 € versus 5.000 € (70 allergiques aux acariens : Ariano 2009) ; coût sociétal à 6 ans = 4.000 € versus 6.000 €, coût patient 1.900 € versus 2.400 € (1.000 patients allergiques aux pollens – Berto, 2006). Des résultats similaires ont été observés dans des études de SLIT, italienne (Berto 2005), française (Omnes 2007) et anglaise (Nasser 2008), ainsi que dans d'autres études de SCIT (Ariano 2006, Omnes 2007, Brüggjenjürgen 2008). Une analyse sélective pour les données 'asthme' n'a pas été effectuée à partir de ces études.

### Conclusion du jury

Dans l'asthme seul, peu de données sont disponibles et celles-ci indiquent que le coût/efficacité de l'immunothérapie dans l'asthme n'est pas supérieur au traitement médicamenteux.

Dans l'asthme associé à la rhinite allergique, l'immunothérapie semble, dès la troisième année, être efficient, surtout quand on tient compte des effets à long terme, après arrêt de l'ITS (ce qui n'est pas rencontré avec les traitements pharmacologiques, dont l'effet disparaît rapidement à leur arrêt). Cette cost-effectiveness semble présente à la fois pour la SCIT et pour la SLIT, tenant compte du coût sociétal indirect global. (GRADE B, recommandation forte)

### 3.1.4. Durée du traitement

#### Que dit l'étude de la littérature ?

Pas d'analyse fournie par la revue bibliographique.

### Avis de l'expert

Un traitement de 2 à 3 ans devrait donner des effets positifs jusqu'à 12 ans après l'arrêt de traitement, cela est démontré pour la SCIT, et pour la SLIT les données sont incomplètes. (GRADE B)

### Conclusion du jury

Une SCIT doit être prescrite au minimum de 3 à 5 ans, afin d'avoir une dose totale efficace et un effet rémanent persistant au moins 6 à 12 ans. Pour la durée de la SLIT, il faut attendre les études. (GRADE B, recommandation forte)

Pour la SLIT, l'efficacité à long terme et la durée optimale de traitement restent à définir. Des études complémentaires sont nécessaires. (GRADE B, recommandation forte)



### 3.1.5. Sécurité

#### Que dit l'étude de la littérature ?

##### Pour la SCIT :

Cox 2008: le risque de réactions systémiques est fonction du schéma d'administration de la SCIT. L'immunothérapie en « cluster » (deux ou trois injections avec des doses croissantes par consultation) est associée à un risque identique ou légèrement accru de réactions systémiques que la SCIT conventionnelle (une seule augmentation de dose par consultation). Les schémas d'immunothérapie de type « rush » (administration de doses croissantes de l'allergène à un intervalle de 15-60 minutes sur 1-3 jours) sont associés à un risque significativement supérieur d'apparition d'effets indésirables systémiques dans le cas où aucune prémédication n'est administrée. (GRADE A)

La « American Academy of Allergy, Asthma and Immunology » (AAAAI) a calculé que le risque estimé de réactions fatales dans l'asthme allergique pour la SCIT est égal à 1 sur 2,5 millions d'injections, ce qui correspond à une moyenne de 3,4 décès par an. Sur les 17 réactions fatales qui avaient été documentées, 15 se sont produites chez patients asthmatiques, dont la majorité n'étaient pas traités de façon optimale. Sur la base de ce constat, Cox a conclu que l'asthme peut constituer un facteur de risque pour la survenue de réactions systémiques sévères. (GRADE A)

L'idée selon laquelle l'asthme peut représenter un facteur de risque indépendant d'effets indésirables sévères durant un traitement avec la SCIT a également été confirmée dans un bilan de Malling et Bousquet (Malling 2008). Ils ont calculé qu'un choc anaphylactique était rapporté dans 6% des études relatives à la rhinite et dans 20% des études concernant l'asthme. (GRADE B)

##### Pour la SLIT :

Selon Cox 2008, la SLIT serait associée à une plus faible incidence de réactions systémiques : aucune réaction fatale n'a été vue dans 1.181.000 doses données. L'incidence de réactions systémiques est estimée à 0,56/1000 doses SLIT. (GRADE A)

#### Avis de l'expert

L'existence d'un asthme augmente fortement le risque de l'ITS, en particulier injectable (des cas de détérioration d'asthme ont également été rapportés dans la SLIT, mais ces réactions sont moins graves et assez rares) Des cas de rhinite, ou des ulcérations sévères du plancher de la bouche, douleurs abdominales ont également été rapportés dans la SLIT. Les indices à prendre en considération dans l'asthme incluent : antécédents de crise sévère ou d'asthme instable, asthme symptomatique et/ou avec fonction respiratoire obstructive (Vems <70% de la valeur prédite), ainsi qu'une Hyper Réactivité Bronchique (HRB) non-spécifique importante (PC20 histamine ou métabolite < 0,5mg/mL) et pendant (ou juste après) la saison pollinique. L'asthme représente ainsi le facteur de risque principal de réaction anaphylactique lors de l'administration du vaccin par voie injectable : le risque d'anaphylaxie grave est faible (<1%) mais réel, et le risque de réaction létale est estimé à 1 sur 2,5 million d'injections à partir des données anglaises (26 cas rapportés en 1986 dans le BMJ sur 30 ans de pratique) et américaines (41 décès rapportés entre 1990-2001) (Cox bibliographie ; Bernstein et al. J Allergy Clin Immunol 2004 ; 113 : 1129-1136). L'asthme sévère représente ainsi actuellement une contre-indication absolue à l'ITS. D'une manière générale, les candidats à ce traitement sont des patients de moins de 50 ans (et de plus de 5 ans), sans affection cardiovasculaire (comorbidités à évaluer, traitement par bêtabloquants, discuter IECA, Sartans) ou immunologique / auto-immune chronique significative, avec une allergie réaginique (IgE) confirmée dont les symptômes y sont clairement attribuables et insuffisamment contrôlés (ou avec trop d'effets secondaires) par les mesures d'éviction et un traitement de fond adéquat.

## Conclusion du jury

La sécurité du traitement par ITS dépend tout d'abord d'une bonne sélection du patient et varie d'abord selon le type d'ITS (SCIT versus SLIT), mais aussi suivant le schéma thérapeutique utilisé (rush,...).

Les contre – indications sont e.a.: antécédents de crise sévère ou d'asthme instable, une fonction respiratoire obstructive (Vems <70% de la valeur prédite), une HRB non-spécifique importante (PC20 histamine ou métacholine < 0,5mg/mL). (GRADE B, recommandation forte)

### SCIT :

L'asthme constitue un facteur de risque indépendant pour l'apparition d'effets indésirables sévères (réaction anaphylactique) lors d'un traitement par SCIT (Malling 2008) (GRADE B).

En raison de ce risque d'anaphylaxie majoré chez l'asthmatique pour la SCIT, son emploi doit être réalisé par un médecin apte à gérer une réaction anaphylactique (disponibilité de matériel de première réanimation : adrénaline, oxygène, ballon, perfusion, trousse d'urgence). Il faut assurer après l'injection une surveillance de 30 minutes avec prise de peak-flow, et des symptômes. (GRADE C, recommandation forte)

### SLIT :

La SLIT semble être associée à une plus faible incidence de réactions systémiques, pas de réactions anaphylactiques fatales et quelques réactions locales.

En cas d'asthme, le profil de sécurité de la SLIT peut être plus intéressant.

Le profil de sécurité de la SLIT semble plus 'safe', mais les critères de prescription restent les mêmes. (GRADE B, recommandation forte)

De manière générale pour les deux modalités d'ITS, il faut utiliser des extraits allergéniques standardisés par des firmes compétentes et expérimentées dans ce domaine. (GRADE C, recommandation forte)

## 3.2. Existent-ils des aspects particuliers pour l'utilisation de l'immunothérapie spécifique dans la prise en charge de l'asthme chez les enfants ?

### 3.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

#### SLIT

La Méta-Analyse de Penagos 2008, étudiant l'efficacité de la SLIT appliquée aux enfants, a montré une diminution significative des symptômes et de la médication, mais il y avait une hétérogénéité importante pour ces deux critères d'évaluation. (GRADE B)

L'étude de Stelmach 2009 avec un schéma ultra rush en pré saisonnier à des enfants souffrant d'asthme bronchique dû à une allergie aux pollens des herbes montre une diminution des symptômes nasaux et une diminution de l'utilisation de médication de secours. Après la deuxième saison, on constatait une amélioration non significative de l'Hyper Réactivité Bronchique Non Spécifique. (GRADE B)

#### SCIT

pas d'analyses fournies.

### 3.2.2. Avis de l'expert

D'une manière générale, et malgré l'absence de moyen de prouver formellement ce concept, il est suggéré qu'une immunothérapie sera d'autant plus efficace que démarrée précocement (e.a : enfant versus adulte) dans l'évolution d'une allergie. De plus, la SCIT est peu utilisée chez les enfants. Les aspects pratiques et la sécurité supérieure de la SLIT s'appliquent a fortiori mieux à la pédiatrie, Et ce même pour les acariens. D'autre part, la SLIT et les comprimés de graminées sont efficaces dans la rhino-conjonctivite et l'asthme allergique aux pollens de l'enfant.

### 3.2.3. Conclusion du jury

Les aspects pratiques et la sécurité supérieure de la SLIT s'appliquent a fortiori mieux à la pédiatrie. (GRADE A, recommandation forte)

## 3.3. A partir de quel âge peut-on commencer une immunothérapie spécifique pour la prise en charge de l'asthme ?

### 3.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

SCIT et SLIT, et formes des comprimés oro-dispersibles furent étudiées chez enfants à partir de 5 ans, parfois plus jeunes (mais plus petites séries, Di Rienzo 2005).

### 3.3.2. Avis de l'expert

Enfant : A partir de 5 ans, pour plusieurs raisons : avant cet âge de 5 ou 6 ans, il est hypothétique de statuer sur la persistance d'une maladie asthmatique, et une allergie pollinique se sera (très) rarement déjà confirmée (sur au moins 2 saisons, ce qui est un pré-requis à une ITS) à cet âge ; difficulté d'administration, même en sublingual (avec maintien 2 minutes, et adhérence sur plusieurs années). (GRADE A)

Certaines études de SLIT ont cependant rapporté des résultats positifs chez le très jeune enfant, < 5 ans (Di Rienzo 2005). (GRADE A)

### 3.3.3. Conclusion du jury

Pour les enfants, on pourrait proposer une SLIT (plutôt qu'une SCIT) à partir de l'âge de 5 ans, après un diagnostic correct, et après au moins 2 saisons symptomatiques. (GRADE A, recommandation forte)

## 3.4. Pour quels allergènes spécifiques y a-t-il des preuves scientifiques ?

### 3.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

#### SCIT

Abramson 2010: la SCIT avec *les allergènes d'acariens et de pollens* a induit une diminution significative du score symptômes. On n'a cependant pas observé d'amélioration significative après une SCIT avec des allergènes de chat, de chien et d'origine mixte. (GRADE A)

L'efficacité de la SCIT dans l'asthme induit par *les acariens*, a été abondamment débattue dans le bilan de Malling et Bousquet (Malling 2008) (GRADE B). Sur la base des symptômes cliniques et des scores médicamenteux, l'efficacité clinique est documentée pour l'immunothérapie avec des vaccins à base de *Dermatophagoides pteronyssimus* et de *Dermatophagoides farinae*. Une dose adéquate

d'allergène est nécessaire (effet maximal avec une dose de 21 µg Der p 1). Bien évaluer la sévérité de l'asthme avant le traitement est déterminant pour la réussite de l'immunothérapie.

## SLIT

L'efficacité des comprimés *d'allergènes de pollens de graminées* a été étudiée chez 114 patients souffrant d'asthme et de rhino-conjonctivite (Dahl 2006). Les différences au niveau des scores des médicaments pour l'asthme et des scores de symptômes entre le groupe actif traité et le groupe placebo étaient négligeables. Une diminution significative des symptômes de rhino-conjonctivite et de la consommation connexe de médicaments a néanmoins été observée. (GRADE B)

Larenass-Linnemann ont trouvé une forte preuve d'amélioration de la maîtrise des symptômes dans l'asthme allergique saisonnier chez les enfants qui prenaient des *comprimés de pollens de graminées* (Larenas-Linnemann 2009). On n'a observé aucune réduction des scores médicamenteux. (GRADE B)

Une méta-analyse de neuf essais avec la SLIT dans l'asthme allergique aux *acariens* chez l'adulte a montré une réduction significative des symptômes bronchiques et de la consommation de médicaments (Compalati 2009). Pour les deux issues, on a constaté une hétérogénéité pertinente entre les études.

Dans cette méta-analyse, les auteurs ont également analysé les données relatives à huit études ayant étudié la SLIT pour l'asthme allergique aux *acariens* chez l'enfant et ont trouvé une réduction significative du score symptômes et de la consommation de médicaments. (GRADE B)

### 3.4.2. Avis de l'expert

Allergènes per annuels: acariens (*Dermatophagoides pteronyssinus* et/ou *farinae*)

Allergènes saisonniers:

- pollens de graminées (phéole, mix 3 ou 5 graminées)
  - pollens d'arbres : bétulacées/bouleau, cyprès, olivier
  - pollens d'herbacées/composées : armoise, ambroisie, pariétaire.
- (GRADE A, recommandation forte)

L'expérience est beaucoup plus limitée (pas d'études contrôlées de qualité suffisante pour conclure) pour certaines moisissures *Alternaria*, *Cladosporium*, ainsi que les phanères de chat (et de chien) ou encore le latex.

La toute grande majorité des immunothérapies concernent en Belgique les acariens (Der p et/ou Der f) et les pollens de graminées et/ou de bétulacées. Les autres allergènes sont rarement pris en charge en Belgique, essentiellement pour des raisons d'exposition (excepté l'armoise).

ITS multi-allergénique ? L'évidence d'une efficacité de la vaccination avec plus de 2 types d'allergènes est limitée à 5 études dont 3 montrent un effet positif (> placebo) (Nelson 2009). Les recommandations sont de ne pas dépasser 2 allergènes (Bousquet et al. OMS position paper 2009). (GRADE B, recommandation forte)

### 3.4.3. Conclusion du jury

En ce qui concerne le choix des allergènes à utiliser, le jury renvoie à l'avis de l'expert.

Nous conseillons de ne pas dépasser plus de 2 allergènes non liés lors d'une immunothérapie mixte, afin d'atteindre des doses cumulées d'allergènes efficaces (SLIT 4mg, SCIT 150 µg). (GRADE A, recommandation forte)

Il y a lieu aussi de rappeler les difficultés pour 'cibler' un ou plusieurs allergènes qui sont réellement responsables des manifestations allergiques du patient, et dont l'immunothérapie amènera une

amélioration de cette maladie. En effet des études montrent que l'anamnèse seule ne permet pas de discriminer l'allergène responsable. S'y rajoute aussi le problème des polysensibilisations fréquentes que présentent les patients et qui peuvent donc rendre le choix de l'allergène ou des allergènes à désensibiliser difficile. Il convient donc de maîtriser les notions de sensibilisations cutanée, biologique et clinique afin de proposer le traitement adéquat.

Compte tenu de ces aspects spécifiques du diagnostic (identification précise des allergènes en cause) et de la prise en charge (évaluation risque/bénéfice), l'immunothérapie spécifique dans l'asthme doit être prescrite par un médecin ayant une formation spécifique dans ce domaine (Bousquet 1994 et OMS 2009). (GRADE A, recommandation forte)

### **3.5. Y a-t-il des aspects particuliers pour l'utilisation de l'immunothérapie dans le traitement de l'asthme associé à la rhino-conjonctivite allergique ?**

#### **3.5.1. Que dit l'étude de la littérature ?**

Pas d'analyses fournies par le groupe bibliographique.

#### **3.5.2. Avis de l'expert**

La plupart des études d'ITS dans l'asthme allergique ont évalué des patients présentant également une rhinite (ou une rhino-conjonctivite) ; autrement dit : un nombre très limité de patients inclus dans les études ont un asthme isolé (sans rhinite). De même, en pratique clinique, l'immunothérapie est surtout considérée dans l'asthme chez des patients qui présentent aussi des symptômes nets de rhinite (constants dans l'allergie pollinique, très fréquents dans l'allergie aux acariens).

#### **3.5.3. Conclusion du jury**

Les meilleurs effets de l'immunothérapie chez les patients asthmatiques sont rencontrés chez ceux présentant en même temps une rhinite allergique et qui bénéficieront donc doublement de l'effet systémique de l'immunothérapie. L'effet cost-efficace est plus marqué encore dans ce cas. Il n'est pas nécessaire de prendre des précautions supplémentaires. (GRADE B, recommandation forte)

### **3.6. Quel est l'effet à long terme de l'immunothérapie spécifique par comparaison avec le traitement médicamenteux ?**

#### **3.6.1. Que dit l'étude de la littérature ?**

SCIT : review de Cox 2008 : 3 études montrent les effets à long termes de la SCIT qui diminue le développement de nouvelles sensibilisations dans le futur auprès de patients qui étaient allergiques à un seul allergène. (GRADE A)

SLIT : Pas de données fournies par le groupe bibliographique.

#### **3.6.2. Avis de l'expert**

Un bénéfice clinique persistant après l'arrêt du traitement représente une spécificité de l'immunothérapie, résultant de la mémoire de l'empreinte immunologique du traitement qui est actuellement le seul à pouvoir modifier l'histoire naturelle d'une maladie allergique. Malgré leur efficacité sur les symptômes d'asthme, la fonction respiratoire et la prévention des exacerbations, ainsi que dans une certaine mesure sur le déclin fonctionnel pulmonaire à long terme (Lange 2006 et Dijkstra 2006), les traitements de fond pharmacologiques comme les corticostéroïdes inhalés n'ont pas d'effets rémanents après leur arrêt.

Par contraste, un bénéfice sur les symptômes reste évident après immunothérapie, jusque 6 à 12 ans après l'arrêt du traitement (étude pilote de Durham 1999). Les études plus récentes de SLIT indiquent une même tendance à un effet persistant, mais dont la durée reste à préciser.

En rapport avec un effet immunologique 'étiologique' de l'ITS, les effets à moyen voire long terme incluent également dans différentes études (surtout rétrospectives) de SCIT une réduction du risque de nouvelles sensibilisations et de développement d'asthme (chez des enfants présentant au départ une rhino-conjonctivite isolée). Il existe une évidence modeste que cet effet préventif est également observé après SLIT, mais cela nécessite confirmation dans de plus larges études prospectives (e.a. étude GAP avec Grazax).

Les effets de la SCIT incluent des effets préventifs, initialement documentés en études rétrospectives ; d'une part : réduction des nouvelles sensibilisations et d'autre part (chez des enfants mono sensibilisés avec rhino conjonctivite) : un potentiel effet préventif sur le développement ultérieur d'asthme. Quelques études suggèrent que ces effets sont également observés avec la SLIT, mais de plus larges études prospectives sont attendues. Une amélioration du syndrome oral allergique à certains fruits (ex. : la pomme chez l'allergique au bouleau) est parfois observée après ITS au pneumoallergène (bouleau), mettant en exergue la sensibilisation croisée (Bet v1 et homologues) causale.

### 3.6.3. Conclusion du jury

Il ressort de manière claire qu'il existe un effet à long terme de l'ITS, jusque 6 à 12 ans après son arrêt (les données se rapportent principalement concernant la SCIT, mais pour la SLIT des résultats préliminaires encourageants sont à confirmer par de plus amples études), en terme de protection contre de nouvelles sensibilisations, diminution de l'HRBNS, et du besoin médicamenteux futurs, ce qui ne se voit pas dans le cas du traitement pharmacologique, lorsqu'on les arrête. (GRADE A, recommandation forte)

## Conclusions générales

L'ITS intervient de manière efficace en traitement de deuxième ligne, prescrit par un médecin compétent en allergologie, pour une rhino conjonctivite seule ou associée à un asthme non sévère mais insuffisamment contrôlé, ni par des moyens d'évictions adéquats (quand réalisables), ni par une médication chronique prise correctement. (GRADE A, recommandation forte) La SCIT présente, dans le cas d'un asthme associé un risque d'anaphylaxie majoré, qui nécessite à la fois une prescription adéquate (tenant compte des risques éventuels et bénéfices escomptés) par un médecin compétent en allergologie, mais qui demande également une administration sécurisée par un médecin apte à gérer une réaction anaphylactique. La SLIT semble être associée à une plus faible incidence de réactions systémiques; les critères de prescription restent cependant les mêmes que pour la SCIT.

L'immunothérapie est donc contre-indiquée pour un asthme sévère. (GRADE A, recommandation forte)

Efficacité : cf. questions 3.1.1 et 3.1.2.

Allergènes utilisés : cf. question 3.4, de plus, les allergènes utilisés doivent être validés et les extraits utilisés doivent être standardisés. (GRADE A, recommandation forte)

La SLIT semble être plus facile (réalisation pratique et sécurité) pour les enfants, mais pas pour tous les allergènes. (GRADE A, recommandation forte)

## 4. Immunothérapie spécifique et venins d'hyménoptères

### 4.1. Quelle est l'indication pour débiter l'immunothérapie spécifique pour les venins d'hyménoptères ?

#### 4.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

##### Indication

L'étude de la littérature a trouvé deux guides de pratique concernant l'indication de l'immunothérapie dans l'allergie au venin d'hyménoptère (Venom Immunotherapy - VIT) dans deux articles. Les deux guides de pratique avancent que l'immunothérapie est très efficace en tant que traitement chez les patients ayant des antécédents de réactions systémiques consécutives à des piqûres d'hyménoptères, essentiellement dans le cas où la réaction systémique était accompagnée de symptômes respiratoires et/ou cardiovasculaires et où le patient possédait des anticorps IgE spécifique contre le venin d'hyménoptère.

Dans le premier article de synthèse de Bonifazi (2005), on propose un schéma qui définit quand instaurer une immunothérapie:

Tableau 3:

Type de réaction	Test diagnostique (test cutané et/ou IgE)	Décision par rapport à l'immunothérapie
Symptômes respiratoires et cardiovasculaires	Positif	Oui
idem	Négatif	Non
Urticaire en cas de facteurs de risque ou de 'diminution de la qualité de vie '	Positif	Oui
idem	Négatif	Non
Réaction locale importante	Positif ou négatif	Non
Réaction inhabituelle	Positif ou négatif	Non

S'agissant des contre-indications possibles, l'article affirme que la grossesse ne constitue pas une raison pour arrêter l'immunothérapie, à condition que le traitement ait déjà été entamé et soit bien toléré. En revanche, il ne faut pas entreprendre une immunothérapie durant la grossesse. Par ailleurs, les contre-indications pour la VIT sont les mêmes que pour l'immunothérapie avec d'autres allergènes.

Dans un second article de synthèse de Bilo et Bonifazi (2007), les mêmes guides de pratique sont utilisés mais en soulignant également le fait que les recommandations relatives à la VIT varient d'un pays à l'autre. Il y aurait un bon consensus selon lequel la VIT est indiquée en cas de réactions systémiques sévères, mais il existe une moins grande convergence de vues quant à savoir si les adultes et les enfants présentant des réactions systémiques légères doivent également être traités.

##### Efficacité réelle

Dans une méta-analyse de Ross (2000), huit études ont été évaluées (1966-1996, pour un total de 453 patients, dont la plupart étaient des études ouvertes non contrôlées contre placebo). Après une 'repiqûre', quelques 79% des patients traités par immunothérapie spécifique (ITS) étaient protégés contre les réactions systémiques sévères, contre 36% dans le groupe témoin.

Sur la base de quatre de ces études analysées par méta-analyse, l'ITS a été considérée comme étant efficace ( $p < 0,05$ ) dans le traitement de l'hypersensibilité au venin d'hyménoptère. On a également

observé une réduction significative des IgE spécifiques et une augmentation des IgG spécifiques avec l'ITS.

Dans une synthèse méthodique de Watanabe (2010), quatre études randomisées et contrôlées ont été revues (1978-2003) et deux ont été soumises à une méta-analyse. Ces 2 études étaient ciblées de manière spécifique sur les enfants (2-16 ans) présentant une réaction allergique généralisée accompagnée de manifestations cutanées et un test cutané positif. Le 'odds ratio' pour une réaction systémique après une piqûre déclenchante était de 0,29 (IC 0,10-0,87). L'incidence de réaction systémique dans le groupe traité était de 5% versus 20% dans le groupe témoin.

Une limitation de ces études était qu'elles n'étaient pas contrôlées en double-aveugle, si bien que l'effet du traitement est peut-être surestimé. Conclusion : l'ITS est efficace chez l'enfant présentant des réactions systémiques circonscrites à la peau mais l'avantage n'était pas significatif lorsque la sévérité de la réaction après la piqûre déclenchante était prise en considération.

On recommande d'avoir recours à l'ITS chez l'adulte avec des réactions systémiques et chez l'enfant présentant des réactions modérées à sévères, mais il n'est par contre pas nécessaire de traiter les enfants qui présentent uniquement des réactions cutanées après une piqûre, surtout si l'exposition est sporadique.

#### 4.1.2. Avis de l'expert

L'expert présente un tableau résumant les indications de VIT pour les adultes et les enfants:

**Tableau 4: Indications de la VIT chez l'adulte**

Réaction	Décision VIT	
Importante réaction locale	Non, sauf en cas:	- d'exposition professionnelle - d'augmentation de la réaction chez les apiculteurs (ou les membres de leur famille) - d'élévation du taux sérique de tryptase
Réaction systémique:		
Urticaire uniquement	Non, sauf en cas :	- de patient à haut risque (forte exposition, pathologie cardiovasculaire, élévation du taux sérique de tryptase, phobie)
Angio-œdème	Oui, sauf en cas:	- d'allergie aux abeilles chez un non-apiculteur (piqûre accidentelle)
Symptômes respiratoires/cardiovasculaires	Oui, sauf en cas:	- de test cutané et de test CAP négatifs

**Tableau 5: Indications de la VIT chez l'enfant**

Réaction	Décision VIT	
Importante réaction locale	Non	
Réaction systémique:		
Uniquement urticaire	Non	
Angio-œdème	Non, sauf en cas :	- d'allergie aux abeilles chez les enfants d'un apiculteur - élévation de la tryptase - urticaire pigmentosa - enfant (ou parents) phobiques
Symptômes respiratoires/cardiovasculaires	Oui, sauf en cas :	- test cutané et test CAP négatifs



Les schémas ci-dessus constituent une aide, la décision d'entreprendre une VIT restant bien entendu individuelle.

Avant de prendre la décision d'une VIT, il convient de conseiller aux patients présentant des réactions systémiques sévères de toujours avoir sous la main un traitement d'urgence à l'adrénaline (EpiPen®).

Dans la prise de décision individuelle d'entamer une VIT, il faut tenir compte de facteurs de risque déterminés, notamment l'âge, le niveau d'exposition, la sévérité de la réaction systémique et l'angoisse du patient.

Ces différents facteurs de risque sont également repris dans un tableau (Golden 2006):

#### **RISQUE ÉLEVÉ**

- > 2 réactions systémiques après une piqûre d'abeille
- Violentes réactions à la piqûre
- Mastocytose
- Pathologies cardiovasculaires ou respiratoires
- Age > 60 ans
- Nécessité d'un traitement avec un bêta-bloquant ou un inhibiteur de l'ECA
- Forte sensibilisation lors d'un CAP-RAST (>100 kU/mL)
- (+) test cutané positif ( $\geq 10^{-6}$  µg/mL)
- Intensification de la réaction locale et niveau élevé d'exposition
- Angoisse

#### **RISQUE FAIBLE**

### **4.1.3. Conclusion du jury**

A partir des données disponibles dans l'article de Bonifazi (2005), il nous est malaisé de déterminer clairement ce que l'on entend par facteurs de risque dans l'urticaire et comment se définit précisément la 'diminution de la qualité de vie'.

L'immunothérapie est très efficace en tant que traitement chez les patients ayant des antécédents de réactions systémiques suite à des piqûres d'hyménoptères, surtout lorsque la réaction systémique était accompagnée de symptômes respiratoires et/ou cardiovasculaires, et dans le cas où le patient possède des anticorps IgE spécifiques contre le venin d'hyménoptère.

En cas d'importantes réactions locales, la VIT peut être indiquée lorsqu'il est question de perte de productivité, par exemple, en cas d'exposition professionnelle ou de perte fonctionnelle d'un membre, ou encore d'élévation du taux sérique de tryptase. (Forte recommandation)

Dans les réactions systémiques, il existe une indication en cas d'angio-œdème ou de réactions plus sévères avec des symptômes cardiovasculaires et/ou respiratoires. (Forte recommandation) Les réactions sous forme d'urticaire ne sont éligibles pour un traitement par la VIT que chez les patients à haut risque (voir le tableau ci-dessus). (Forte recommandation)

## **4.2. A partir de quel âge peut-on commencer une immunothérapie spécifique pour les venins d'hyménoptères ?**

### **4.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?**

Dans la méta-analyse de Ross (2000) (voir plus haut), deux études ont été incluses qui ne comprenaient que des enfants dans leur population (mais le matériel présenté ne contenait pas d'informations à propos de l'âge de ces enfants), et 5 études avec des patients de tous les âges.

Dans la synthèse méthodique de Watanabe (2010), une méta-analyse a été réalisée sur deux études dont la population ne comptait que des enfants (âgés de 2 à 16 ans).

#### 4.2.2. Avis de l'expert

Chez l'enfant, la VIT n'est recommandée que s'il s'est produit une réaction mettant en péril le pronostic vital (à l'exception des réactions bénignes chez les enfants appartenant à des groupes à haut risque). (Bonifazi 2005, Golden 2006)

L'expert cite aussi une étude mexicaine (Rodriguez 2006) à propos de la VIT chez le jeune enfant (1-5 ans). De son étude de la littérature, il ressort que le plus jeune âge auquel une VIT a été administrée était de un an. Cette étude ne décrit qu'une seule réaction systémique chez un enfant âgé de 36 mois. En conséquence, la VIT à un jeune âge n'est donc pas associée à un risque accru à un très jeune âge par rapport aux enfants plus âgés ou aux adultes. Dans une publication plus récente (Houliston 2011), le recours à la VIT a été considéré comme sûr chez les enfants dont le plus jeune était âgé de 2 ans.

De l'avis de l'expert également, l'utilisation de la VIT chez l'enfant est donc sûre et efficace, bien que l'on ne dispose pas d'orientations claires quant à l'âge à partir duquel la VIT peut être entreprise.

#### 4.2.3. Conclusion du jury

Le recours à la VIT chez l'enfant a été considéré comme sûr et efficace aussi bien dans la littérature que par l'expert. (Forte recommandation)

L'utilisation de l'immunothérapie spécifique a donc été étudiée (et considérée comme efficace) chez l'enfant, bien que l'on n'ait pas trouvé de recommandations spécifiques à propos de l'âge à partir duquel le traitement peut être utilisé. (GRADE C, forte recommandation)

### 4.3. Quelle durée d'immunothérapie spécifique pour les venins d'hyménoptères ?

#### 4.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Dans une revue réalisée par Cox et Cohn (2007), six études randomisées et contrôlées (1991-2000, pour un total de 565 patients) relatives à la durée de l'immunothérapie ont été débattues. La durée de traitement dans les diverses études était comprise entre  $\leq 2$  ans et 10 ans. Sur la base de ces différentes études, les auteurs sont parvenus à la conclusion selon laquelle chez les patients avec un niveau IV de réaction systémique, la durée de traitement doit être de 5 ans.

Dans le cas des patients chez qui, après le traitement par VIT, il n'existe plus d'IgE décelables, on peut considérer qu'il s'agit d'un facteur prédictif de protection pérenne.

Chez les patients ayant fait une réaction systémique durant un traitement par VIT, cette réaction est elle aussi considérée comme un facteur de risque de nouvelle réaction systémique en cas de 'repiqûre'.

Par ailleurs, les auteurs ont conclu qu'un risque résiduel de réaction systémique de 5 à 10% existe après l'arrêt d'un traitement de 5 à 6 ans par VIT.

Chez les patients ayant été victimes d'une nouvelle réaction systémique, dans l'ensemble, celle-ci était plus faible que précédemment et rarement grave.

#### 4.3.2. Avis de l'expert

L'expert est d'avis que la durée de traitement optimale n'est pas connue mais que l'on s'accorde à reconnaître que le traitement de fond classique de 100  $\mu\text{g}$  d'injection de venin toutes les 4 à 6

semaines peut être arrêté lorsque les tests cutanés aux venins ou les IgE spécifiques des venins sont devenus négatifs. Il n'y a toutefois aucune garantie d'absence de symptômes en cas de 'repiqûre'.

Une négativation complète des deux tests est cependant rare et c'est la raison pour laquelle on propose de suspendre le traitement après une durée déterminée, indépendamment des tests cutanés ou IgE.

Une durée de traitement de 3 à 5 ans est actuellement considérée comme suffisamment longue pour la majorité des patients. Il existe néanmoins un risque de 5 à 10% de réaction d'hypersensibilité après une 'repiqûre' au cours des trois premières années qui suivent l'arrêt du traitement. (Bonifazi 2005, Cox 2007)

Golden 2010 a récemment déclaré qu'en général, le risque de réaction systémique après une 'repiqûre' peut atteindre 17% lorsque cette piqûre se produit plus de 10 ans après l'arrêt de la VIT.

L'expert est d'avis que chez les patients avec des antécédents de grave anaphylaxie, de mastocytose ou d'élévation du taux sérique de tryptase, de même que chez les patients qui font des réactions systémiques durant le traitement par VIT, chez ceux qui souffrent d'allergie au venin d'abeille, chez les personnes âgées et les patients sous traitement par bêta-bloquants, ainsi que chez les patients dont le test cutané reste fortement positif de manière permanente, il existe un risque accru de nouvelles réactions systémiques après une 'repiqûre'. L'expert estime que chez ces patients, un traitement par VIT à vie doit être envisagé. (Niedoszytko 2009)

### 4.3.3. Conclusion du jury

Le jury constate qu'il n'existe pas de recommandations fixes en matière de durée de traitement. La durée doit être déterminée individuellement par patient.

## 4.4. Faut-il répéter une immunothérapie spécifique pour les venins d'hyménoptères ?

### 4.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Dans le matériel soumis, nous n'avons trouvé aucune information relative à une éventuelle répétition d'une immunothérapie spécifique.

### 4.4.2. Avis de l'expert

Dans le matériel soumis par l'expert, nous n'avons pas non plus retrouvé de données portant sur une éventuelle répétition de l'immunothérapie. Une carence qui s'explique par le fait que l'expert suit son propre schéma thérapeutique qui fait que le traitement est soit au long cours, soit à vie.

A ce propos, l'expert revoie à Baenkler (2005) qui a montré que la VIT suivant un intervalle d'entretien de 6 mois procure une protection chez les patients allergiques au venin d'abeille et de guêpe. Elle constitue une option de rechange sûre et efficace par rapport aux protocoles standards actuels.

### 4.4.3. Conclusion du jury

La littérature ne contenant pas d'indications claires à propos d'une éventuelle répétition du traitement, aucune conclusion ne peut en être tirée.

De l'expérience de l'expert, il ressort qu'une poursuite du traitement au long cours ou à vie (avec un intervalle de 6 mois) procure une protection et est sûre. Une telle approche est dès lors à envisager dans les groupes à haut risque. (GRADE C, forte recommandation)

## 4.5. Quels sont les dangers de l'immunothérapie spécifique pour les venins d'hyménoptères et quelles sont les mesures de précaution à prendre ?

### 4.5.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Dans une étude de Gorska (2008) les effets indésirables, les facteurs de risque supplémentaires et l'impact d'un prétraitement avec des antihistaminiques ont été étudiés chez 118 patients (essai contrôlé) qui avaient été traités par VIT avec un protocole 'rush' pour ensuite être soumis à un traitement d'entretien.

Au cours de la phase 'rush', des effets indésirables étaient présents chez 18 patients (15 %), dont 12 ont développé une réaction anaphylactique (67%) le quatrième jour du traitement. Un pourcentage significativement plus élevé que les autres jours.

Durant la phase d'entretien, 8 patients ont été victimes d'effets indésirables, mais le pourcentage d'effets indésirables sur le nombre total d'injections était bas (0,46% de toutes les injections dans la phase d'entretien).

C'est au début de la phase d'entretien que l'on a observé le plus souvent des effets indésirables locaux (érythème, gonflement et douleur au niveau du site d'injection).

Une prémédication avec montelukast versus desloratidine a été étudiée dans une recherche de Wöhrl (2007, prospective, en double aveugle, randomisée et contrôlée contre placebo; 15 patients). Par comparaison avec le placebo, le montelukast a réduit de manière significative ( $p=0,0048$ ) la survenue d'une réaction locale supérieure à 3 centimètres.

Avec la desloratidine, on n'a pas observé de différence significative par rapport au placebo.

La sécurité et la tolérabilité des extraits purifiés et non purifiés du venin de frelon et d'abeille ont été étudiées dans une étude récente de Bilo (2009). Les patients qui étaient traités avec des extraits purifiés présentaient moins de réactions locales sévères que les patients traités avec des extraits non purifiés. Aucune différence n'a été observée au niveau de la survenue des réactions systémiques.

### 4.5.2. Avis de l'expert

L'expert décrit deux types de réactions durant le traitement : les réactions locales importantes et les réactions systémiques.

- En cas de réactions locales importantes, il est question d'une *réaction immédiate*, survenant dans les 30 minutes et qui se présente sous la forme d'une papule et d'un érythème au niveau du site d'injection. Chez certains patients, la réaction disparaît en quelques heures, alors que chez d'autres, la réaction gagne en intensité dans les 6 à 12 heures et persiste pendant plus de 24 heures. De nombreux cliniciens considèrent une réaction locale importante de plus de 10 cm de diamètre comme un signal d'avertissement dont il faut tenir compte dans le dosage suivant afin d'éviter une réaction systémique.

Il existe aussi la *réaction locale retardée*, accompagnée d'un gonflement sous-cutané, de prurit ou d'une douleur. Cette réaction locale retardée va rarement de pair avec des symptômes systémiques. Ce sont principalement les patients traités par des inhibiteurs de l'ECA qui se trouvent exposés à un risque accru d'importantes réactions locales.

- Les réactions systémiques surviennent dans les 15-30 minutes qui suivent l'injection et s'observent le plus souvent durant la 'phase d'adaptation'. Il s'agit généralement d'un prurit ou de paresthésies au niveau des paumes des mains, d'un 'flushing' et d'un écoulement nasal mais des réactions plus sévères peuvent également se produire.

Pour ces raisons, il est conseillé qu'un matériel de réanimation complet ainsi qu'un médecin formé aux procédures de réanimation puissent être immédiatement présents. La plupart des réactions sont toutefois bénignes et n'exigent aucun traitement.

Dans l'étude la plus récente (Ruëff 2010, multicentrique, 680 patients) sur les effets indésirables durant la 'phase d'adaptation', un traitement d'urgence s'est révélé nécessaire chez 8,4% des patients ayant fait une réaction systémique.

Différents auteurs ont observé que la survenue d'effets indésirables systémiques sévères était significativement plus élevée avec le venin d'abeille par rapport au venin de guêpe.

La prise d'alcool, un effort physique violent, la prise de médicaments antihypertenseurs ou un processus infectieux augmentent le risque et la sévérité de l'effet indésirable systémique et doivent dès lors être évités.

#### 4.5.3. Conclusion du jury

C'est surtout dans la phase d'adaptation qu'il convient de tenir compte de la possibilité d'effets indésirables.

Il s'agit le plus souvent de réactions locales (érythème, gonflement et douleur au niveau du site d'injection). Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'entreprendre un traitement spécifique. Le montelukast peut être administré préventivement aux patients ayant déjà présenté une réaction locale de plus grande envergure. (GRADE A, forte recommandation)

Les réactions systémiques (modérées ou sévères) peuvent également survenir, surtout durant la phase d'adaptation. Pour cette raison, il est conseillé qu'un matériel de réanimation complet ainsi qu'un médecin formé aux procédures de réanimation puissent être immédiatement présents

Dans le cas où la phase d'adaptation suit un protocole 'rush', il est nécessaire d'hospitaliser le patient durant cette phase. (Forte recommandation)

Les effets indésirables sévères durant la phase d'entretien sont rares. Il convient néanmoins d'être vigilant chez les patients ayant présenté des réactions sévères durant la phase d'adaptation.

**NB** : Etant donné que l'on ne retrouve pas de scores GRADE dans les études de la littérature, le jury n'est toujours pas en mesure de formuler des recommandations en la matière.

Les données de la littérature trouvées sont néanmoins cohérentes et plaident en faveur de l'efficacité et de la sécurité de la VIT, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant.

L'immunothérapie contre le venin d'hyménoptère permettant de prévenir des situations qui mettent en péril le pronostic vital et améliorant fortement la qualité de vie des patients, on ne peut dès lors que vivement la recommander.

## 5. Anaphylaxie

### 5.1. Quelle est la définition de l'anaphylaxie de l'adulte ?

#### 5.1.1. Avis de l'expert

##### 5.1.1.1. Définition

Différents groupements ont formulé une définition du concept d'anaphylaxie, sans faire de distinction entre les adultes et les enfants:

- Choc anaphylactique : présence de symptômes muco-cutanés (prurit, urticaire, angio-œdème, conjonctivite) + 1 ou plusieurs de symptômes suivants :
  - Respiratoires (rhinite, gonflement de la langue, du pharynx et de la lèvre, stridor, dyspnées, wheezing)
  - Cardiovasculaires ((pré)syncope, perte de connaissance, hypotension)
  - Gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée) (Klein 1995)
- La 'World Allergy Organisation' (WAO) définit l'anaphylaxie comme étant « *une réaction d'hypersensibilité généralisée ou systémique qui met en péril le pronostic vital* » (Johansson 2004)
- Dans un colloque commun, le 'National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID)' et le 'Food Allergy and Anaphylaxis Network' (FAAN) définissent l'anaphylaxie comme une '*violente réaction allergique survenant rapidement après le contact avec le déclencheur et pouvant être mortelle*'. (Sampson 2006)

Ces définitions ne mentionnent pas de causes possibles et dans un grand nombre de cas, la cause n'est pas identifiée.

##### 5.1.1.2. Critères cliniques

Pour parvenir à une identification prompte et concordante des patients présentant une réaction anaphylactique, un groupe de travail d'experts internationaux a défini des critères cliniques pour le diagnostic de l'anaphylaxie (Tableau 6) (Sampson 2006, Muraro 2007). A ce propos, les experts ont reconnu que, sur la base de critères cliniques rapidement applicables, on ne pourra jamais atteindre une sensibilité et une spécificité à 100%. Ils étaient néanmoins d'accord pour dire qu'avec les critères définis, plus de 95% des réactions anaphylactiques devraient être correctement identifiées.

## Tableau 6. Critères cliniques pour le diagnostic de l'anaphylaxie

Il est très vraisemblablement question d'une anaphylaxie lorsque l'un des trois critères suivants est satisfait:

1. Survenue aiguë de phénomènes pathologiques (en une question de minutes à quelques heures) avec une atteinte de la peau et/ou des muqueuses (par exemple : urticaire généralisée, prurit ou flushing, gonflement des lèvres, de la langue, de la luvette) et au minimum un des critères suivants :
  - a. Atteinte des voies respiratoires (par exemple : dyspnée, bronchospasme, stridor, hypoxie)
  - b. Atteintes cardiovasculaires (par exemple : hypotension, collapsus)
2. Deux ou plus des symptômes suivants, d'apparition brutale (de quelques minutes à quelques heures) après l'exposition à l'allergène probablement causal chez le patient:
  - a. Atteinte de la peau et/ou des muqueuses (par exemple : urticaire généralisée, prurit, flushing, gonflement)
  - b. Atteinte des voies respiratoires (par exemple : dyspnée, bronchospasme, stridor, hypoxie)
  - c. Atteintes cardiovasculaires (par exemple : hypotension, collapsus)
  - d. symptômes gastrointestinaux persistents (par exemple : crampes abdominales, vomissements)
3. Hypotension après une exposition à l'un des allergènes causaux connus pour le patient (dans un délai de minutes à quelques heures):

Pour les enfants, l'hypotension se définit comme une tension systolique de:

  - de 1 mois à 1 an : < 70 mmHg
  - de 1 à 10 ans: [ $< 70 \text{ mmHg} + (2 \times \text{l'âge en années})$ ]
  - de 11 à 17 ans: < 90 mmHg

Pour les adultes, la pression systolique est < 90 mmHg ou accuse un fléchissement de 30% par rapport aux valeurs de base.

---

Adapté de Sampson 2006 et Muraro 2007 (GRADE C)

Une réaction anaphylactique se subdivise en 3 stades. Cette classification a été élaborée par la EAACI Taskforce on Anaphylaxis in Children.

**Tableau 7 : Classification de l'anaphylaxie (Muraro 2007)**

Stades	Peau	Système gastro-intestinal	Système respiratoire	Système cardiovasculaire	Système neurologique
Stade 1	Démangeaisons au niveau des yeux et du nez, prurit généralisé, flushing, urticaire, angio-œdème	Prurit oral, picotements dans la bouche, léger gonflement des lèvres, nausées ou vomissements, douleurs abdominales bénignes	Obstruction nasale et/ou éternuements, rhinorrhée, sensation prurigineuse dans la gorge, sensation d'oppression, léger wheezing	Tachycardie (élévation > 15/minute)	Modification de l'activité et angoisse
Stade 2	Idem stade 1	Idem stade 1, également avec des douleurs abdominales de type crampes, diarrhée, vomissements à répétition	Idem stade 1, raucité, toux aboyante, déglutition difficile, stridor, dyspnée, wheezing modéré	Idem stade 1	Tête vide, impression de grand danger
Stade 3	Idem stade 1	Idem stade 2, avec également une perte de contrôle sur les intestins	Idem stade 2 + cyanose ou saturation < 92%, arrêt respiratoire	Hypotension et/ou collapsus, dys-rhythmie, bradycardie et/ou arrêt cardiaque	Confusion, perte de connaissance

### 5.1.2. Conclusion du jury

Les définitions telles que formulées ci-dessus sont claires et peuvent être retenues. De même, une classification uniforme de la réaction en différents stades est souhaitable parce qu'elle précise la sévérité de la réaction tout en montrant bien qu'une réaction anaphylactique peut évoluer en termes de sévérité.

La présentation clinique ne varie pas chez l'enfant et l'adulte, sauf en ce qui concerne les définitions de l'hypotension (voir tableau 6).

## 5.2. Quels sont les principaux agents étiologiques chez les adultes et chez les enfants ?

### 5.2.1. Avis de l'expert

L'anaphylaxie grave a une incidence de 1 cas sur 3 pour 10.000 années-personnes. La mortalité est de 0,65-2%, soit 1-3 cas pour 1.000.000 années-personnes. Il existe probablement une sous-évaluation parce qu'en Belgique, il n'y a pas de réseau d'enregistrement, que le diagnostic est difficile à confirmer et qu'il est difficile de transposer l'anaphylaxie en stades. Si l'on extrapole à la Belgique, cela signifie entre 1.000 et 3.000 cas par an et plusieurs dizaines de cas mortels chaque année. (Sheikh 2008)

La prévalence de l'anaphylaxie est la plus élevée durant les premières années de vie, suivies juste après par l'adolescence. (De Swert 2008, Moneret-Vautrin 2005)

Dans toutes les études pédiatriques, l'anaphylaxie est plus fréquente chez les garçons que chez les filles, ce qui correspond au fait que durant l'enfance, les affections allergiques sont en général plus fréquentes chez les garçons. (Muraro 2007, Moneret-Vautrin 2005)



## Facteurs de risque

Les facteurs de risque importants d'anaphylaxie sont: un antécédent de réaction anaphylactique secondaire, surtout à un aliment, au latex ou à une piqûre d'insectes, une anaphylaxie idiopathique (GRADE B), une anaphylaxie d'effort (GRADE B). S'agissant des autres facteurs de risque, certains sont spécifiques au patient : âge, co-morbidité (par exemple, une mastocytose (GRADE B) et un asthme persistant chez un enfant atteint d'une allergie alimentaire primaire (GRADE C) (Muraro 2007, De Swert 2008, Simons 2007, Mullins 2003, Brockow 2008), des pathologies cardiovasculaires, la prise de médicaments (bêta-bloquants, inhibiteurs de l'ECA) (GRADE B)), tandis que d'autres facteurs de risque sont liés à l'allergène (tableau 8).

Dans les populations pédiatriques chez un patient sur trois présentant une anaphylaxie, l'allergène causal était déjà connu. (De Swert 2008, Lee 2000, Dibs 1997)

### Tableau 8. Facteurs de risque pour l'anaphylaxie

Antécédent d'anaphylaxie, surtout s'il s'agit d'une anaphylaxie:  
à un aliment, au latex ou aux piqûres d'insectes  
idiopathique  
d'effort

Co-morbidité:

Mastocytose  
Asthme persistant chez un patient souffrant d'une allergie alimentaire primaire  
Pathologies cardiovasculaires  
Pathologie à médiation IgE  
Pathologie de la thyroïde  
Hyperhistaminémie  
Infection aiguë  
...

Prise de médicaments / de substances chimiques

Bêta-bloquants  
Inhibiteurs de l'ECA  
Inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II  
Sédatifs / hypnotiques / toxicomanie

Âge: Incidence supérieure chez les nourrissons et les adolescents  
Risque de fatalité plus élevé chez les adolescents et les jeunes adultes

Allergènes associés à un risque intrinsèque de déclenchement d'une anaphylaxie:

Aliment : arachide, fruits oléagineux, lait de vache, oeuf, poisson, crustacés, sésame  
Allergènes par inhalation: épithélium de chat, de cheval, de hamster ; pollens de graminées et d'arbres  
Latex  
Médicaments : antibiotiques bêta-lactames, substances curarisantes

---

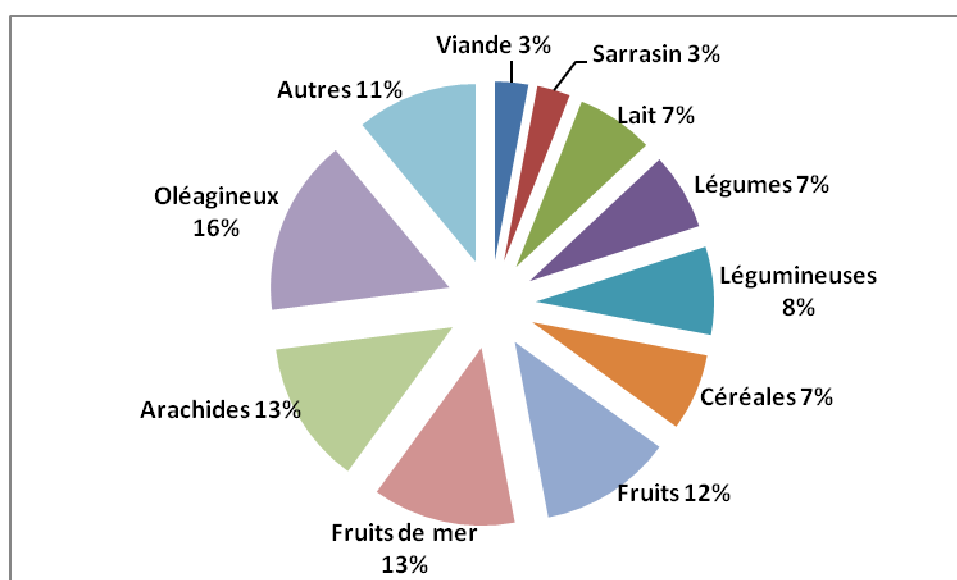
Adapté de Simons 2007.

**Tableau 9: Facteurs déclenchants**

Facteur déclenchant	Adultes (Lieberman 2010)	Enfants (Muraro 2007, De Swert 2008, De Swert 2005)
Allergie alimentaire	25 à 35%	25 % à 75 %
Médicaments	20 à 40%	6 % à 22 %
Piqûres d'insectes	5 à 15%	6 % à 15 %
Autres causes		
Latex (asthme professionnel)	15%	0 % à 27 %
Effort (souvent en association avec un aliment)	10%	9 %
Idiopathique (cause inconnue)	10%	4,7 % à 14,8 %

### Aliments

Les allergènes alimentaires qui constituent chez l'adulte la cause la plus fréquente d'anaphylaxie sont résumés dans la figure suivante. (Beaudouin 2010)

**Figure 3: allergènes alimentaires**

Chez l'enfant, il s'agit principalement des arachides, des oeufs, des fruits oléagineux, du lait de vache et, dans une moindre mesure, également du kiwi, de la pomme, du poisson, du blé, du lupin (De Swert 2008). Chez les jeunes enfants (0 – 2 ans), l'anaphylaxie la plus fréquente est celle au lait de vache et elle est plus courante que chez les enfants plus âgés.

Les aliments constituent une cause très fréquente d'anaphylaxie, surtout chez les adolescents. En effet ceux-ci deviennent plus indépendants mais ne possèdent encore qu'une connaissance limitée de leur maladie allergique.

La fréquence relative de l'allergie alimentaire est influencée par les schémas alimentaires locaux et nationaux et peut difficilement être extrapolée à d'autres populations. En règle générale, c'est chez l'enfant que l'allergie alimentaire est la plus fréquente. Une anaphylaxie à cause d'un aliment touche surtout les adultes et est responsable de 30% des cas de mortalité associés à l'anaphylaxie. Certains facteurs de risque supplémentaires sont présents dans 60% des cas d'allergie alimentaire. Ces facteurs de risque sont les suivants (Moneret-Vautrin 2006):

- L'asthme (surtout non contrôlé)
- La consommation d'alcool

- L'effort physique
- La prise de bêta-bloquants, d'aspirine, d'AINS, d'inhibiteurs de l'ECA.

### Médicaments et autres causes iatrogènes

Pour ce qui concerne les médicaments, les pénicillines constituent la cause la plus fréquente d'anaphylaxie médicamenteuse. Les céphalosporines représentent une cause moins fréquente mais peuvent également avoir des réactions croisées avec les pénicillines. Le deuxième groupe le plus fréquent comprend les antalgiques et les anti-inflammatoires (acide acétylsalicylique et médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens), le paracétamol pouvant de temps à autre également provoquer une allergie dans ce groupe de patients (chez 5,3 à 40% des patients avec une intolérance aux AINS). Les autres causes fréquentes d'allergie médicamenteuse sont les drogues d'anesthésie (surtout les curarisants ou les myorelaxants, mais aussi les barbituriques, le propofol, les neuroleptiques, le droperidol, etc.), les macromolécules (les dextrans), les enzymes (chymopapaïne ou streptokinase), l'héparine, les hormones, la protamine, les produits de chimiothérapie, les vaccins (surtout contre la fièvre jaune, le tétanos, la rubéole), les vitamines (B1, B6, B12), les anticorps monoclonaux (omalizumab), les produits de contraste contenant de l'iode, la substance de contraste pour l'IRM. S'agissant des produits pour l'immunothérapie, l'incidence des réactions systémiques est estimée à 0,25-1,3 %. La fréquence des réactions (presque) fatales est de 1 sur 2,5 millions d'injections. (Lieberman 2010)

En principe, tous les médicaments peuvent provoquer une réaction allergique mais une analyse exhaustive sort de l'objet du présent rapport.

Référence utile : Vervloet 2006.

### Venins d'abeille et de guêpe

Les réactions allergiques après une piqûre d'abeille ou de guêpe vont d'une réaction locale étendue à une réaction anaphylactique sévère ou mortelle. L'incidence des réactions systémiques est estimée de 0,35 % à 5 % (Mueller 1990), selon les populations étudiées. La prévalence des décès est comprise entre 0,1 et 0,5 par an et par million de personnes, soit 1 à 5 cas par an en Belgique. Les réactions graves surviennent surtout chez le sujet adulte (les décès concernent essentiellement des personnes âgées de 30 à 75 ans).

### Anaphylaxie d'effort

L'anaphylaxie d'effort représente une entité particulière qui n'est reconnue que depuis la fin des années 70. Il s'agit d'une anaphylaxie (pouvant également être sévère à mortelle) qui est déclenchée par l'effort physique. On parle d'anaphylaxie d'effort d'origine alimentaire lorsque l'anaphylaxie survient en cas d'association de l'effort avec la consommation d'un aliment donné quelques heures avant ou après l'effort. L'aliment le plus souvent responsable est le blé, mais d'autres denrées ont également été décrites. Cette forme anaphylaxie, dont la cause reste encore non élucidée, semble devenir plus fréquente. (Maulitz 1979, Sheffer 1980)

### Latex

Un premier cas historique d'allergie au latex a été décrit en 1927. A partir de 1979 et des années qui suivent, un nombre croissant de cas ont été rapportés. Cette épidémie d'allergie semble clairement associée à la propagation de particules de latex dans l'air, ces particules se liant à la fécule de maïs utilisée pour poudrer les gants en latex. L'allergie au latex serait responsable d'environ 20% des cas d'anaphylaxie périopératoire. Il semblerait qu'elle soit en diminution depuis que l'on utilise des gants en latex non poudrés, des gants en latex lavés (pauvre en particules libres de latex) et des gants sans latex. (Niggeman 2010)

## Anaphylaxie idiopathique

On entend par anaphylaxie idiopathique, les formes d'anaphylaxie dans lesquelles aucune cause n'a pu être mise en évidence avec les moyens diagnostiques disponibles. Environ 10 à 15% des cas d'anaphylaxie sont idiopathiques, mais ce pourcentage diminue progressivement à mesure que nos connaissances et nos possibilités techniques progressent.

### 5.2.2. Conclusion du jury

Les causes de l'anaphylaxie ont été décrites de manière fouillée par les experts. On estime qu'il y aurait annuellement en Belgique quelque 1.000 à 3.000 cas d'anaphylaxie grave, avec une dizaine de cas mortels par an. Toutefois, on ne dispose pas de chiffres exacts en Belgique et un réseau d'enregistrement du cas d'anaphylaxie est nécessaire.

Les causes d'allergie les plus fréquentes chez l'adulte et chez l'enfant (il y a peu de différences) sont, par ordre décroissant : les aliments, les médicaments et les piqûres d'insectes. C'est surtout chez les adolescents qu'un aliment constitue une importante cause d'anaphylaxie. Une prise en charge spécifique de ce groupe d'âge est dès lors souhaitable. L'anaphylaxie d'effort constitue une entité particulière qui n'est reconnue que depuis les années 70. Il s'agit d'une anaphylaxie (pouvant également être grave à mortelle) qui est provoquée par l'effort physique. On parle d'anaphylaxie d'effort d'origine alimentaire lorsque l'anaphylaxie survient en cas d'association avec l'ingestion d'un aliment déterminé quelques heures avant ou après un effort.

L'allergie au latex était responsable d'environ 20% des cas d'anaphylaxie périopératoire. La prévalence de l'allergie au latex est en baisse en raison de l'utilisation de gants en latex non poudrés et de gants pauvres en latex ou n'en contenant pas du tout.

Dans 10 à 15% des réactions anaphylactiques, la cause n'est pas élucidée (anaphylaxie idiopathique).

## 5.3. Quels médicaments faut-il utiliser pour réduire les manifestations anaphylactiques ? Quelle est leur disponibilité et quelle est l'intervention de l'INAMI pour ces médicaments en Belgique ?

### 5.3.1. Avis de l'expert

Dans tout épisode anaphylactique, une prise en charge rapide est cruciale. (Sampson 2006, Muraro 2007, Simons 2010)

#### 5.3.1.1. L'adrénaline (ou épinéphrine)

L'adrénaline constitue le médicament de premier choix dans le traitement de l'anaphylaxie (GRADE C) et est indiquée dans tous les cas d'anaphylaxie accompagnée de symptômes respiratoires et/ou cardiovasculaires modérés à sévères (Simons 2010).

Les preuves relatives au recours à l'adrénaline dans ces circonstances se fondent sur son utilisation depuis plus de 100 ans, sur des études des cas mortels d'anaphylaxie, sur des données épidémiologiques et sur des études prospectives. Il n'est pas possible de tenter d'atteindre un niveau de preuve supérieur pour le recours à l'adrénaline, car, pour des raisons éthiques, il n'est pas responsable d'organiser des études randomisées portant sur son utilisation.

En cas de doute à propos de la cause de l'anaphylaxie, il est cependant préférable d'injecter de l'adrénaline plutôt que de ne pas le faire car le risque de réaction grave s'élève si le produit n'est pas administré à temps et que l'adrénaline est bien tolérée. (GRADE C) (Simons KJ 2010, Simons FE 2010)

### 5.3.1.1.1. Mode d'administration

L'adrénaline doit de préférence être administrée en injection intramusculaire : par cette voie, elle est rapidement disponible, avec des concentrations maximales qui sont atteintes dans les 10 minutes qui suivent l'administration. Comme site d'injection, on préconise généralement le musculus vastus lateralis et non pas le musculus deltoïdeus car la résorption est plus rapide dans la cuisse (Simons 2001). L'EpiPen® doit être laissé en place pendant 10 secondes avant d'être enlevé.

L'administration d'adrénaline diluée à 1/10.000 par voie intraveineuse est préconisée en cas d'anaphylaxie grave ne répondant pas à l'adrénaline IM ou en cas de collapsus cardiovasculaire. Cette injection doit être pratiquée au service des urgences ou en soins intensifs sous monitoring constant de la pression artérielle et des fonctions cardiaques (GRADE B).

L'adrénaline via inhalation est utile en cas de signes de gonflement de la gorge (stridor, raucité, déglutition difficile) et de la cavité buccale. Elle n'est cependant pas efficace dans le traitement de l'anaphylaxie systémique en raison d'une biodisponibilité systémique insuffisante.

### 5.3.1.1.2. Dose

#### **Voie intramusculaire**

Adultes: 0,5 mg (soit 0,5 mL d'une ampoule de 1mg/mL)

Enfants: 0,01 mg/kg jusqu'à un maximum de 0,5 mg

A répéter après 5-10 minutes en cas de réponse insuffisante

#### **Voie intraveineuse** (uniquement en cas d'anaphylaxie sévère et sous monitoring constant)

Adultes: adrénaline

IV bolus: 1 µg/kg de poids corporel

IV en perfusion continue: démarrer avec 0,05 µg/kg de poids corporel /minute et augmenter la dose en fonction de la pression artérielle

Enfants: adrénaline 0,1 µg/kg/minute

### 5.3.1.1.3. Présentations disponibles

L'adrénaline est disponible en ampoules à une concentration de 0,4 mg/mL, 0,8 mg/mL et 1mg/mL (= 1/1000).

En situation d'urgence, le stylo d'adrénaline auto-injectable représente le premier choix car un temps précieux est perdu à prélever le produit à la seringue dans une ampoule d'adrénaline. (GRADE C)

En Belgique, l'adrénaline auto-injectable (EpiPen ®) est disponible en 2 doses: 0,15 mg et 0,3 mg. En conséquence, on ne trouve pas sur le marché une adrénaline auto-injectable adaptée aux enfants de moins de 15 kilos. Si l'on tient compte d'un léger surdosage, qui ne semble pas présenter de risque chez des enfants par ailleurs en bonne santé, on peut considérer qu'EpiPen ® 0,15 mg peut être utilisée chez l'enfant de 12 kg à 30 kg. Dans le cas des enfants d'un poids inférieur à 12 kg, on pourrait prévoir une ampoule d'adrénaline. Avec néanmoins un risque d'erreur au niveau de la dose mais aussi un risque de voir cette procédure prendre beaucoup trop de temps dans une situation aiguë. Voilà pourquoi, dans le 'Position Paper' de l'EAACI, il est dit qu'il est sans doute préférable d'administrer à des bébés par ailleurs en bonne santé à partir de 7,5 kg de poids corporel, une EpiPen ® 0,15 mg, ce qui résulterait en une dose maximale de 20 µg /kg de poids corporel (Muraro 2007).

L'EpiPen ® coûte 53,04 euros et n'est à ce jour par remboursée par l'INAMI. La durée de conservation maximale est limitée à 18 mois. L'EpiPen ® peut se conserver à température ambiante. Les patients ont fréquemment besoin de deux EpiPen ® (par exemple, un à l'école et un au domicile). En Belgique, le coût de toutes les présentations d'adrénaline utilisées en dehors du milieu hospitalier est entièrement à charge du patient. Chez nos voisins, les présentations auto-injectables d'adrénaline sont en revanche remboursées (France, Allemagne, Suisse). Il serait souhaitable que la Belgique leur emboîte le pas.

#### 5.3.1.1.4. Indications pour la prescription

Il y a six indications absolues pour la prescription d'adrénaline auto-injectable (Sampson 2006, Shoefkh 2008, Brockow 2008, Lieberman 2010):

- Une réaction anaphylactique antérieure avec atteinte cardiovasculaire ou respiratoire imputable à un aliment, une piqûre d'insecte ou au latex (surtout lorsque la réaction au latex survient en dehors du milieu hospitalier)
- Une anaphylaxie d'effort
- Une anaphylaxie idiopathique
- Une mastocytose cutanée étendue; une mastocytose systémique
- Un asthme persistant et sévère chez un enfant souffrant d'une allergie alimentaire primaire.
- Un antécédent de réaction anaphylactique à un produit avec lequel on peut entrer en contact en dehors du milieu hospitalier.

Les indications relatives à la prescription d'adrénaline auto-injectable sont (Sampson 2006):

- Une réaction antérieure aiguë, éventuellement aussi légère, à une arachide ou à un fruit oléagineux
- Une réaction à une quantité minimale d'allergène alimentaire, y compris via contact cutané ou inhalation
- Souffrir d'une allergie connue à haut risque d'anaphylaxie et habiter très loin des infrastructures médicales
- Une allergie alimentaire primaire chez les adolescents.

Par ailleurs, une dermatite atopique isolée consécutive à une allergie alimentaire et un syndrome d'allergie orale ne constituent pas des indications pour la prescription d'adrénaline auto-injectable.

Certains situations sont également en faveur de la prescription de deux stylos d'adrénaline auto-injectable (en cas d'indication pour la prescription d'une adrénaline auto-injectable) : être un enfant de plus de 45 kg et habiter très loin de toute infrastructure médicale. D'autre part, les données suggèrent que 20 % des patients qui ont utilisé l'adrénaline auto-injectable ont reçu une deuxième dose d'adrénaline. En outre, les études de cas montrent qu'une seule dose d'adrénaline auto-injectable est sans doute souvent insuffisante pour prévenir une réaction fatale. Chez les enfants soignés pour une anaphylaxie suite à une allergie alimentaire, il est apparu que 12 % d'entre eux ont dû recevoir une seconde dose d'adrénaline (Simons KJ 2010). Enfin, certaines considérations pratiques sont à noter, au niveau de la prescription de deux stylos d'adrénaline, notamment la mise à disposition permanente d'une dose à l'école. En cas d'obésité également, il peut être utile d'administrer deux doses.

#### 5.3.1.1.5. Contre-indications

Il n'y a pas de contre-indications absolues à l'administration d'adrénaline ni chez l'adulte, ni chez l'enfant.

#### 5.3.1.2. Supplémentation hydrique

En cas d'anaphylaxie grave, on observe fréquemment un collapsus cardiovasculaire pour lequel, en plus de l'administration d'adrénaline, on préconise aussi une supplémentation hydrique. Pour ce faire, on recommande du sérum physiologique ou une solution de remplissage colloïdale. Chez l'adulte, on commencera avec un bolus de 500 mL et en fonction de la réponse, on administrera jusqu'à 20 mL/kg. Chez l'enfant, on débutera avec 20 mL/kg sur 10-20 minutes.

#### 5.3.1.3. Bêta-2-agonistes via inhalation

L'administration de bêta-2-agonistes en inhalation, avec un spacer ou par nébulisation, est recommandée au moindre signe de bronchospasme. Il convient toutefois de tenir compte du fait qu'en cas de bronchospasme très aigu et sévère, l'efficacité des bêta-2-agonistes en inhalation peut être inadéquate et que l'administration d'adrénaline via la voie systémique reste alors le premier choix.

#### 5.3.1.4. Oxygène

L'oxygène, à administrer de préférence via un non-rebreathing mask, doit être administré à tout patient présentant des symptômes respiratoires sévères et/ou une hypotension dans le cadre d'une anaphylaxie.

#### 5.3.1.5. Antihistaminiques H<sub>1</sub>

Les antihistaminiques H<sub>1</sub> sont à administrer directement lorsqu'un patient est exposé à un allergène causal où lorsque des signes ou des symptômes cliniques d'une réaction allergique sont apparus (érythème, angio-œdème, urticaire). Il n'y a toutefois pas de preuves de leur efficacité en cas d'anaphylaxie (GRADE C) et leur utilisation ne peut en aucun cas induire un retard ou report dans l'administration d'adrénaline. Pour l'administration perorale, on optera de préférence pour des antihistaminiques à action rapide et non sédatifs (utilisés sous forme liquide chez l'enfant).

L'association de diphenhydramine 25-50 mg + ranitidine 50 mg IM est supérieure à la diphenhydramine seule mais ne remplace jamais l'adrénaline (GRADE C). Pour l'administration IM, on peut utiliser la prométhazine 0,5 mg à 1mg/kg avec un maximum de 25 à 50 mg chez l'enfant, et 50 mg IM chez l'adulte.

#### 5.3.1.6. Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes ne constituent pas des médicaments de première ligne dans le traitement de l'anaphylaxie. Ils n'agissent pas assez rapidement. Ils sont souvent utilisés dans le but de réduire le risque de réactions tardives, mais leur efficacité à cette fin n'est pas clairement démontrée (GRADE C). Pour une administration intramusculaire ou intraveineuse, on préconise l'hydrocortisone ou la méthylprednisolone, tandis que pour l'administration perorale, on optera pour la bêtaméthasone ou la méthylprednisolone.

#### 5.3.1.7. Autres modalités thérapeutiques

Chez l'adulte, on peut administrer du glucagon en cas d'anaphylaxie résistante au traitement par adrénaline, à un dosage de 1 à 5 mg, en IV lente. (Thomas 2005)

L'utilisation des antihistaminiques H<sub>2</sub> en intraveineuse et du glucagon, telle que préconisée chez l'adulte, a été insuffisamment testée chez l'enfant pour pouvoir se prononcer de manière générale à propos de leur place dans la prise en charge de l'anaphylaxie.

### 5.3.2. Conclusion du jury

Sur la base des textes fournis par les experts, il ressort que l'adrénaline est la pierre angulaire du traitement de l'anaphylaxie. L'adrénaline est disponible en ampoules. Le fait que le liquide doive d'abord être aspiré de son ampoule de verre avant de pouvoir être injecté rend cette modalité pratique peu commode pour un usage en dehors d'un cabinet médical.

Il existe toutefois aussi une forme auto-injectable d'adrénaline qui est commercialisée en Belgique. Certains patients (voir le point 5.3.1.1.4) doivent toujours avoir ces médicaments sur eux. Bien qu'ils soient de première nécessité, ces médicaments ne sont pas remboursés par l'INAMI. Le remboursement est indispensable pour cette pathologie mettant en péril le pronostic vital, surtout pour les indications reprises au point 5.3.1.1.4.

Deux stylos devraient être prescrits par patient car il peut parfois être conseillé de disposer d'un stylo à des endroits différents (par exemple, à la maison ou à l'école). L'EpiPen® doit être renouvelé tous les ans puisque sa durée de conservation maximale est de 18 mois à compter de la date de production.

Les bêta 2 mimétiques sont recommandés dans le traitement des bronchospasmes et sont remboursés par l'INAMI.

Les antihistaminiques H<sub>1</sub> sont également administrés en cas de réaction anaphylactique mais ne remplacent pas l'adrénaline et ne peuvent en aucun cas mener à un report de l'administration d'adrénaline.

Les corticostéroïdes ne constituent pas un traitement de première ligne de l'anaphylaxie mais sont administrés pour prévenir des réactions tardives. Les preuves sont toutefois limitées.

Le glucagon est administré chez l'adulte dans les cas où l'anaphylaxie ne réagit pas suffisamment à l'adrénaline. Pour les enfants, les preuves sont insuffisantes.

L'oxygène et un remplissage volémique par voie intraveineuse sont administrés en tant que mesures de soutien.

## **5.4. Quelle doit être la prise en charge urgente de l'anaphylaxie en pratique ambulatoire ?**

### **5.4.1. Avis de l'expert**

#### **5.4.1.1. En dehors de l'hôpital**

En cas d'épisode d'anaphylaxie, il est extrêmement important d'avertir les services de secours. Le patient ne peut pas être laissé seul et ne peut fournir aucun effort physique. Lorsque le risque d'anaphylaxie est connu (peu importe que la cause en soit connue ou pas), l'adrénaline doit être administrée dès l'apparition des symptômes 'mettant en péril le pronostic vital' (GRADE C). Le patient doit donc toujours avoir de l'adrénaline sur lui.

Il est important d'apprécier les circonstances et les causes possibles, de même que la sévérité (monitoring des fonctions vitales) de l'épisode. Si possible, il faut éliminer l'agent causal et placer le patient dans une position qui garantit une respiration et une circulation optimales.

En cas d'anaphylaxie accompagnée d'une atteinte respiratoire modérée à sévère (raucité, problèmes de déglutition, stridor, dyspnée, wheezing modéré) ou d'une atteinte cardiovasculaire (hypotension, collapsus, dysrythmie, bradycardie, arrêt cardiaque) ou de troubles gastro-intestinaux sévères (douleurs abdominales, crampes, diarrhée, vomissements à répétition), l'adrénaline sera administrée en IM, après quoi on sollicitera une aide médicale (supplémentaire). Un recours plus rapide à l'adrénaline peut être indiquée dans un cas spécifique : par exemple, chez un patient connu pour des épisodes récurrents d'anaphylaxie à un allergène donné ; en cas d'anaphylaxie chez un patient asthmatique.

S'agissant de l'utilisation des bêta-2-agonistes via inhalation, des antihistaminiques H<sub>1</sub> oraux et des corticostéroïdes, les indications et réflexions ci-dessus sont valables.

Après un choc anaphylactique, il est conseillé de faire admettre le patient dans un service d'urgences et de le garder en observation pendant 4 à 24 heures, en fonction de la gravité de son état. (GRADE C). (Muraro 2007)

#### **5.4.1.2. Aux urgences**

Un bilan rapide de la situation respiratoire et cardiovasculaire est établi, de même que de la gravité de l'épisode anaphylactique. Il est souhaitable de faire un prélèvement sanguin le plus rapidement possible après l'incident, avec dosage sérique de la tryptase (GRADE C), une élévation de celle-ci constituant un signe d'activation mastocytaire. Le traitement est instauré en suivant les indications décrites ci-dessus. L'état du patient est contrôlé régulièrement et la prise en charge ultérieure est adaptée en conséquence. Les patients souffrant d'hypotension ou de collapsus doivent rester en observation pendant au moins 24 heures dans une unité de soins intensifs, et en cas d'urticaire,



d'angio-œdème: 4 heures ; en cas de stridor/wheezing: au minimum 6-8 heures après la résolution des symptômes, toujours sur surveillance intensive.

Avant la sortie, les patients et, dans le cas d'un enfant, ses parents, doivent recevoir des instructions relatives à l'utilisation de l'adrénaline auto-injectable et être informés de la possibilité de réactions tardives. Par ailleurs, on leur remet des médicaments de sortie, une lettre de sortie ainsi qu'un renvoi prioritaire vers un médecin/pédiatre spécialisé dans les allergies.

Chez l'adulte, les médicaments de sortie consistent en des antihistaminiques H<sub>1</sub> à prise perorale à raison de 2 comprimés/jour et en de la méthylprednisolone à raison de 32 mg/jour pendant 3 jours. Chez l'enfant, 1 à 2 comprimés/jour d'antihistaminique H<sub>1</sub> et de la prednisolone (0,8 à 1,6 mg/kg/jour) (ou une dose équivalente de bétaméthasone), sont administrés pendant 72 heures. Il n'y a pas de preuves à ce propos.

#### 5.4.2. Conclusion du jury

Dans le cadre de la prise en charge d'un épisode d'anaphylaxie en dehors de l'hôpital, il est essentiel de prévenir les services de secours. Le patient ne peut pas être laissé seul et ne peut fournir aucun effort physique. Lorsque le risque d'anaphylaxie est connu (peu importe que la cause en soit connue ou pas), l'adrénaline doit être administrée dès l'apparition des symptômes (respiratoires, cardiovasculaires ou gastro-intestinales) 'mettant en péril le pronostic vital' (GRADE C).

Il est important d'apprécier les circonstances et les causes possibles, de même que la sévérité (monitoring des fonctions vitales). Si possible, il faut éliminer l'agent causal et placer le patient dans une position qui garantit une respiration et une circulation optimales.

Après un choc anaphylactique, le patient doit être admis dans un service d'urgences pour une observation et un traitement ultérieurs (pour le traitement, nous vous renvoyons au point 5.3).

A la sortie, il convient de prescrire une forme auto-injectable d'adrénaline car le patient court le risque de faire à nouveau un choc anaphylactique. On doit donner des instructions d'emploi écrites du stylo d'adrénaline auto-injectable et aussi faire une démonstration pratique avec un modèle de démonstration.

Souvent, des antihistaminiques H<sub>1</sub> peroraux et des corticostéroïdes sont fournis en tant que médicaments de sortie. Les preuves à ce propos dans la littérature sont limitées.

Les démarches qui sont entreprises dans le traitement, la sortie et le suivi du patient doivent de préférence être décrites dans un plan de soins pour l'anaphylaxie.

### 5.5. Comment suivre une anaphylaxie après la phase aiguë ?

#### 5.5.1. Avis de l'expert

La plupart des épisodes d'anaphylaxie surviennent dans la vie de tous les jours, à la maison, lors d'un séjour dans la famille ou chez des amis, à l'école ou durant un effort. Les patients et les personnes de leur entourage immédiat doivent dès lors savoir comment ils peuvent prévenir de nouveaux épisodes d'anaphylaxie, comment ils peuvent les reconnaître et de quelle manière les prendre en charge (Sampson 2006, Muraro 2007, Simons KJ 2010).

Le médecin qui traite l'épisode aigu d'anaphylaxie doit systématiquement référer le patient afin que l'on définisse la cause de l'anaphylaxie. A cette fin, il est préférable de référer le patient vers un médecin expérimenté dans la prise en charge des réactions allergiques. On préconise d'attendre quatre semaines après le choc, car des tests effectués peu de temps après un choc anaphylactique peuvent fournir des faux négatifs en raison de la consommation d'IgE spécifiques.

Dans un premier temps, il convient d'identifier l'agent causal, de même que d'éventuels facteurs de facilitation ou d'aggravation (par exemple : un effort, un asthme) et des éléments qui contribuent à un

risque d'anaphylaxie récurrente. A cet égard, une anamnèse fouillée, attentive au lien temporel entre le contact avec des allergènes potentiels et la survenue des symptômes est très importante. De même, le diagnostic différentiel de l'anaphylaxie doit être examiné: syncope vasovagale, œdème angioneurotique héréditaire, mastocytose (pouvant également constituer un risque accru d'anaphylaxie), crise d'angoisse accompagnée d'hyperventilation, autres causes d'atteinte respiratoire ou cardiovasculaire aiguë.

Il n'existe pas de test diagnostique pour confirmer une anaphylaxie. Toutefois, le taux sérique de tryptase peut être plus élevé durant les premières heures qui suivent l'anaphylaxie, tout en sachant qu'un taux normal n'exclut en aucun cas une anaphylaxie. D'autre par le taux sérique basal de la tryptase peut être plus élevé en cas de mastocytose, surtout dans sa forme systémique, de même qu'en cas de mastocytose cutanée étendue.

La plupart des épisodes d'anaphylaxie sont IgE-médiés. Lorsque sur la base d'une anamnèse précise, un allergène causal suspect est retenu, la sensibilité à cet allergène doit être documentée par un IgE-RAST spécifique ou par des tests cutanés. Ces derniers doivent – tenant compte de la situation individuelle – être exécutés avec la prudence et rigueur, afin de diminuer le risque de provoquer une réaction généralisée, causée par les tests cutanés eux-mêmes (risque faible et variable suivant le type d'allergène en question). Tout comme pour les autres réactions allergiques, le fait de trouver un IgE spécifique ou un test cutané positif pour un certain allergène ne prouve pas encore que cet allergène soit impliqué dans la réaction anaphylactique. Par contre, on ne détecte parfois pas d'IgE spécifique pour un allergène, même fortement suspect. Dans des cas sélectionnés, il peut être indiqué d'effectuer un test de provocation afin de confirmer ou d'infirmer le rôle d'un allergène précis.

Une fois le bilan terminé, chaque patient doit recevoir un plan de traitement individualisé rédigé par le spécialiste. Il comprend les données du patient, l'allergène (les allergènes) au(x)quel(s) il a réagi. Il est également mentionné en détail quelle médication doit être administrée en cas de manifestation des symptômes.

### 5.5.2. Conclusion du jury

Après une anaphylaxie, le patient doit être référé vers un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'anaphylaxie. Il doit procéder à des investigations (anamnèse, test cutané, test sanguin) afin d'identifier l'allergène causal. Il doit également définir un plan de traitement qui précise de manière spécifique quels médicaments le patient peut prendre en cas de réaction. Lors de la prescription d'une forme auto-injectable d'adrénaline, le patient doit apprendre à utiliser le stylo auto-injecteur.

## 5.6. Existe-t-il des mesures préventives de l'anaphylaxie ?

### 5.6.1. Avis de l'expert

Après une anaphylaxie, il existe un risque élevé de récurrences. Une étude a répertorié 57 récurrences pour 100 années-personnes. Le recours à l'adrénaline semblait limité. Les trois quarts des victimes avaient leur dose d'adrénaline sur elles, pour deux tiers de ces doses, la date d'expiration n'était pas dépassée et sur ces deux tiers, une personne sur deux seulement a osé utiliser l'EpiPen®. (Simons 2007)

En cas d'anaphylaxie imputable à du venin d'abeille ou de guêpe, l'immunothérapie est possible (GRADE A), et c'est également le cas pour certains médicaments. (GRADE C) S'agissant des produits de contraste contenant de l'iode, une prémédication avec des corticostéroïdes et des antihistaminiques peut être administrée pour réduire le risque de récurrence. (GRADE C)

La principale mesure préventive consiste à informer le patient (GRADE C). Compte tenu de la complexité du problème, cette information doit être dispensée par un médecin ayant reçu une formation en la matière. Des paramètres tels que l'âge, la profession, les hobbies, le domicile (ville ou campagne), l'accès à une aide médicale, les préoccupations du patient doivent être pris en considération (GRADE C). Une consultation de contrôle annuelle est recommandée.

Même si la cause de l'anaphylaxie est connue, les stratégies visant à éviter une récurrence ne suffisent pas toujours (par exemple, un allergène dissimulé dans un aliment) et le patient doit être informé pour savoir comment prendre en charge lui-même une anaphylaxie.

## 5.6.2. Conclusion du jury

Le patient doit être informé à propos de l'évitement des allergènes et du traitement si nécessaire. En dépit d'un suivi, les récurrences restent encore fréquentes. Dans la pratique, il semble que l'EpiPen® ne soit pas toujours utilisé alors qu'il serait nécessaire d'y avoir recours.

Pour une immunothérapie au venin d'abeille et de guêpe, nous vous renvoyons à la partie du présent rapport qui y est consacrée.

## 5.7. Quel est le rôle du patient et de son entourage dans la prise en charge de l'anaphylaxie ?

### 5.7.1. Avis de l'expert

#### 5.7.1.1. Instructions pour éviter l'allergène causal

Une fois que l'allergène causal est identifié, il convient de dispenser au patient les explications nécessaires à propos de la possibilité d'une réaction anaphylactique en cas de contact avec ou d'inhalation/ d'ingestion de l'allergène, des situations qui posent un risque particulier à cet égard et la manière de les éviter. Si l'allergène incriminé est alimentaire, on conseillera également au patient de lire la liste des ingrédients afin d'éviter un allergène caché et dans certains cas, des allergènes croisés. Au niveau européen, il existe une liste de 14 allergènes qui doivent obligatoirement être déclarés.

(<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:310:0011:0014:NL:PDF>)

#### 5.7.1.2. Instructions pour la prise en charge d'une réaction anaphylactique à l'avenir

Un plan d'action pour le traitement de l'anaphylaxie sera élaboré et expliqué aux parents (et/ou aux autres responsables) et à l'enfant. Ce plan d'action mentionnera : l'identité de l'enfant et ses coordonnées, l'allergène associé à un risque potentiel d'anaphylaxie, les médicaments à utiliser (adrénaline auto-injectable (EpiPen®); antihistaminiques; beta-2-agonistes; corticostéroïdes; parfois Primatene Mist® (inhalateur d'adrénaline)), avec la dose, le mode d'administration et l'indication (signes ou symptômes cliniques) d'administration. L'explication contenue dans cette feuille de route doit également comprendre un mode d'emploi de l'EpiPen®. Une démonstration avec un stylo d'entraînement, afin de montrer comment pratiquer une « vraie » injection, est très importante si l'on veut que le stylo soit utilisé correctement et rapidement dans une situation aiguë. A ce propos, des photos peuvent aussi se révéler très pratiques. (Mullins 2003).

Dans notre pays et la plupart des pays européens, l'encadrement des enfants présentant un risque d'allergie à l'école est dans une large mesure tributaire de la bonne volonté de la direction de l'établissement scolaire et des enseignants. Une situation qui, au premier chef, est due à des aspects juridiques. Contrairement aux évolutions récentes aux Etats-Unis et en Australie, au niveau européen, il n'y a pas de règlement ayant force de loi concernant le fait de prévoir une prise en charge adéquate des enfants souffrant d'un problème d'allergie en général et présentant un risque d'anaphylaxie en particulier. Dans l'attente de telles adaptations de la législation, le groupe de travail EAACI/GA2LEN a néanmoins élaboré des recommandations "pour l'enfant allergique à l'école" (Muraro 2010).

### 5.7.2. Conclusion du jury

Le patient doit être bien informé des allergènes qu'il doit éviter et de ce à quoi il doit être particulièrement attentif. On doit lui remettre un plan d'action, de préférence en format de poche, de façon qu'il puisse toujours l'avoir sur lui.

Il est également de la plus haute importance que l'entourage du patient soit informé par écrit (via un plan d'action personnalisé par enfant) à propos de la prise en charge du problème (comment éviter les allergènes, que faire si une réaction survient malgré tout). Ce plan d'action doit être revu chaque année. Il convient également de dispenser une formation pour reconnaître les situations dans lesquelles il faut administrer de l'adrénaline mais aussi pour savoir utiliser l'EpiPen ®. En Belgique, aucune législation n'existe en la matière. En revanche, des recommandations existent au niveau européen.

## 5.8. Existe-t-il des aspects particuliers dans la prise en charge aiguë et dans la prévention de l'anaphylaxie de l'enfant ?

### 5.8.1. Avis de l'expert

#### 5.8.1.1. Aspects particuliers dans la prise en charge aiguë de l'anaphylaxie de l'enfant

Tant chez l'enfant que chez l'adulte, l'adrénaline constitue la pierre angulaire du traitement. Chez l'enfant, la posologie doit être adaptée au poids corporel :

#### **Adrénaline**

- *Intramusculaire:*

Adultes: 0,5 mg (soit 0,5 mL d'une ampoule de 1mg/mL)

Enfants: 0,01 mg/kg à maximum 0,5 mg par dose  
A répéter après 5-10 minutes en cas de réponse insuffisante

- *Intraveineuse (uniquement en cas d'anaphylaxie grave et sous monitoring en continu)*

Adultes: adrénaline

IV bolus: 1 µg/kg de poids corporel

IV perfusion continue: démarrer avec 0,05 µg/kg de poids corporel/minute) et augmenter la dose en fonction de la pression artérielle

Enfants: adrénaline 0,1 µg/kg/minute

- *Adrénaline auto-injectable (EpiPen ®)*

Adultes: 0,3 mg IM

Enfants: 0,15 mg IM

En Belgique, on ne trouve pas sur le marché une adrénaline auto-injectable adaptée aux enfants de moins de 15 kilos. Si l'on tient compte d'un léger surdosage, qui ne semble pas présenter de risque chez des enfants par ailleurs en bonne santé, on peut considérer qu'EpiPen ® 0,15 mg peut être utilisé chez l'enfant de 12 kg à 30 kg. Dans le cas des enfants d'un poids inférieur à 12 kg, on pourrait prévoir une ampoule d'adrénaline. Avec néanmoins un risque d'erreur au niveau de la dose mais aussi un risque de voir cette procédure prendre beaucoup trop de temps dans une situation aiguë. Voilà pourquoi, dans le 'Position Paper' de l'EAACI, il est dit qu'il est sans doute préférable d'administrer à des bébés par ailleurs en bonne santé à partir de 7,5 kg de poids corporel, un EpiPen ® 0,15 mg, ce qui résulterait en une dose maximale de 20 µg /kg de poids corporel (Muraro 2007).

#### **Antihistaminiques : prométhazine**

Adultes : 50 mg IM.

Enfants : 0,5 mg à 1mg/kg IM avec un maximum de 25 à 50 mg

## Glucagon

Chez l'adulte, le glucagon peut être administré en cas d'anaphylaxie résistante au traitement, à raison d'une dose de 1 à 5 mg, administrée en IV lente. (Thomas 2005)

L'utilisation d'antihistaminiques H<sub>2</sub> en intraveineuse et de glucagon, comme cela est conseillé chez l'adulte, a été insuffisamment testée chez l'enfant pour pouvoir se prononcer sur leur place dans la prise en charge de l'anaphylaxie.

## Médicaments de sortie

Adultes: antihistaminiques H<sub>1</sub> peroraux à raison de 2 comprimés/jour et méthylprednisolone à raison de 32 mg/jour pendant 3 jours.

Enfants: antihistaminique H<sub>1</sub> per os au dosage adéquat et prednisolone (0,8 à 1,6 mg/kg/jour) (ou une dose équivalente de betaméthasone), pendant 3 jours.

Il n'y a pas de preuves à ce propos.

### 5.8.1.2. Aspects particuliers de la prévention de l'anaphylaxie de l'enfant

La prévalence de l'anaphylaxie est la plus élevée au cours des premières années de vie, immédiatement suivies par les années d'adolescence. (De Swert 2008, Moneret-Vautrin 2005)

Dans toutes les études pédiatriques, l'anaphylaxie est plus fréquente chez les garçons par rapport aux filles, ce qui correspond au fait que durant l'enfance, les affections allergiques sont en général plus fréquentes chez les garçons. (Muraro 2007, Moneret-Vautrin 2005)

L'allergie alimentaire constitue la principale cause d'anaphylaxie chez l'enfant (25% à 75% des cas), suivie par l'hypersensibilité aux médicaments (6% à 22%), les piqûres d'insectes (6% à 15%); s'agissant de l'allergie au latex en tant que cause de l'anaphylaxie, les chiffres sont très divergents en fonction de la population étudiée (0 % à 27%). Chez l'enfant, les allergènes causaux associés à une anaphylaxie sont principalement les arachides, les oeufs, les fruits oléagineux, le lait de vache et, dans une moindre mesure, également le kiwi, la pomme, le poisson, le blé, le lupin. Chez les jeunes enfants (0 – 2 ans), l'anaphylaxie la plus fréquente est celle au lait de vache et à l'œuf et elle est plus courante que chez les enfants plus âgés.

Surtout chez les adolescents, un aliment constitue une cause très fréquente d'anaphylaxie parce que ce groupe d'âge devient plus indépendant mais ne possède encore qu'un éclairage limité à propos de la maladie.

Les enfants constituent un groupe très fragile car ils ne sont souvent pas capables de reconnaître à temps les symptômes d'une anaphylaxie. En outre, ils ont besoin de l'aide des adultes pour intervenir en cas d'anaphylaxie et administrer de l'adrénaline. Ce qui signifie que, en prévention, il faut non seulement remettre un plan d'action pour le traitement aux parents et à l'enfant, mais qu'il convient également de fournir les informations nécessaires aux personnes qui s'occupent de l'enfant (à la crèche, à l'école, à l'accueil, etc.). Pour faire en sorte que l'adrénaline soit toujours à portée de main, il faut prescrire plusieurs stylos Epipen® afin que l'adrénaline soit disponible dans tous les lieux fréquentés par l'enfant.

### 5.8.2. Conclusion du jury

Tant chez l'enfant que chez l'adulte, l'adrénaline constitue la pierre angulaire du traitement. Chez l'enfant, la posologie doit être adaptée au poids corporel.

La prévalence de l'anaphylaxie est la plus élevée au cours des premières années de vie, immédiatement suivies par les années d'adolescence. (De Swert 2008, Moneret-Vautrin 2005)

Dans toutes les études pédiatriques, l'anaphylaxie est plus fréquente chez les garçons par rapport aux filles, ce qui correspond au fait que durant l'enfant, les affections allergiques sont en général plus fréquentes chez les garçons. (Muraro 2007, Moneret-Vautrin 2005)

L'allergie alimentaire constitue la principale cause d'anaphylaxie chez l'enfant (25 % à 75 % des cas), suivie par l'hypersensibilité aux médicaments (6 % à 22%) et les piqûres d'insectes (6% à 15 %). Chez l'enfant, les allergènes causals associés à une anaphylaxie sont principalement les arachides, les oeufs, les fruits oléagineux et le lait de vache. Chez les jeunes enfants (0 – 2 ans), l'anaphylaxie la plus fréquente est celle au lait de vache et à l'œuf et elle est plus courante que chez les enfants plus âgés.

Surtout chez les adolescents, un aliment constitue une cause très fréquente d'anaphylaxie parce que ce groupe d'âge devient plus indépendant mais ne possède encore qu'un éclairage limité à propos de la maladie.

Les enfants constituent un groupe très fragile car ils ne sont souvent pas capables de reconnaître à temps les symptômes d'une anaphylaxie. En outre, ils ont besoin de l'aide des adultes pour intervenir en cas d'anaphylaxie et administrer de l'adrénaline. Ce qui signifie qu'il faut non seulement remettre un plan d'action pour le traitement aux parents et à l'enfant, mais qu'il convient également de fournir les informations nécessaires aux personnes qui s'occupent de l'enfant (à la crèche, à l'école, etc.). Pour faire en sorte que l'adrénaline soit toujours à portée de main, il faut prescrire plusieurs stylos EpiPen® afin que l'adrénaline soit disponible dans tous les lieux fréquentés par l'enfant.

## 6. Angio-œdème

### 6.1. Quelle est la définition de l'angio-œdème? Quelle est la différence avec l'anaphylaxie ?

#### 6.1.1. Avis de l'expert

L'angio-œdème est un gonflement (œdème) de survenue brutale du derme, des tissus sous-cutanés et des tissus muqueux et sous-muqueux qui est consécutif à une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins sous-épithéliaux.

L'angio-œdème peut constituer un risque vital lorsqu'il y a un gonflement de la langue, de la gorge ou du larynx entraînant une obstruction des voies respiratoires.

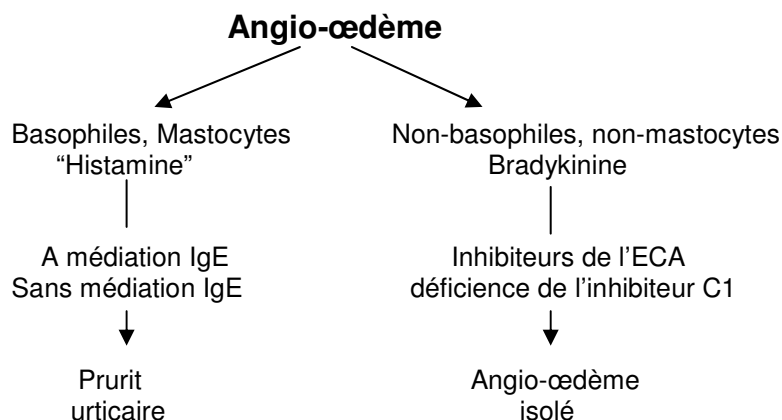
L'angio-œdème peut se produire via deux mécanismes physiopathologiques différents.

D'une part, l'angio-œdème peut être provoqué par une libération de médiateurs provenant des basophiles et des mastocytes. Ces cellules libèrent leurs médiateurs via des mécanismes immunologiques (essentiellement à médiation IgE) et non-immunologiques.

D'autre part, l'angio-œdème peut être dû à une accumulation de peptides vaso-actifs, notamment la bradykinine, comme on l'observe en cas de prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou de déficiences congénitales ou acquises de l'inhibiteur de la C1 estérase. La bradykinine est également responsable de l'angio-œdème héréditaire (AOH) de type III où il n'existe pas de déficit de la C1 estérase.

La bradykinine ne provoquant ni prurit ni urticaire, en cas d'angio-œdème isolé sans urticaire, il convient dès lors de surtout penser à un mécanisme sous-jacent à base de bradykinine. (Ebo 2010)

Figure 4



L'anaphylaxie se définit comme une réaction d'hypersensibilité aiguë, généralisée ou systémique et pouvant mettre en péril le pronostic vital. En cas d'anaphylaxie, un plusieurs symptômes différents, dont l'angio-œdème, apparaissent. Les lésions surviennent dans les quelques minutes à plusieurs heures qui suivent le contact avec le facteur déclenchant. L'angio-œdème peut dès lors constituer un élément d'une anaphylaxie mais peut aussi être isolé.

### 6.1.1.1. Tableau clinique de l'angio-œdème à médiation par la bradykinine

#### **Angio-œdème héréditaire (AOH)**

L'incidence de l'angio-œdème héréditaire est de 1 sur 50.000. On distingue trois types d'AOH. Les types I et II d'AOH sont provoqués par des mutations du gène SERPING 1 qui code pour l'inhibiteur C1. Chez 20% des patients, il s'agit d'une mutation nouvellement apparue. Dans l'AOH de type I, ces mutations induisent une baisse de la quantité d'inhibiteur C1, dans l'AOH de type II, la concentration sérique de l'inhibiteur C1 reste dans la fourchette normale, mais il existe un trouble de la fonctionnalité.

L'AOH de type III touche surtout les femmes et se caractérise par une concentration sérique et une fonctionnalité normales de l'inhibiteur C1. Cette affection serait provoquée par une mutation du gène qui code pour le facteur XII. La région promotrice de ce gène contiendrait des éléments sensibles aux oestrogènes. L'activation du facteur XII induirait également une hausse de la bradykinine. (Ebo 2010)

Une crise d'angio-œdème héréditaire se caractérise par l'apparition brutale d'un angio-œdème. Celui-ci se présente sous la forme d'un gonflement plutôt douloureux, précisément délimité de la peau et de la muqueuse qui peut survenir au niveau des membres, du visage, du larynx et de la paroi intestinale. L'angio-œdème laryngé peut constituer un risque vital car il entraîne une obstruction des voies respiratoires aériennes et peut provoquer un étouffement. Les symptômes abdominaux sont, entre autres, des coliques, des nausées, des vomissements, de la diarrhée aqueuse, une ascite et une distension de l'abdomen.

#### **L'angio-œdème acquis (AOA)**

Par angio-œdème acquis, on entend, au sens large de l'expression, toutes les formes d'angio-œdème comptant avec une anamnèse familiale négative, notamment l'angio-œdème provoqué par des piqûres d'insectes, un aliment et des médicaments. Dans cette dernière catégorie, les inhibiteurs de l'ECA constituent la cause la plus fréquente (voir ci-dessous), mais l'aspirine, les AINS, les produits de contraste, les antibiotiques, etc. peuvent également déclencher un angio-œdème.

Dans la pratique, l'expression 'angio-œdème acquis' est le plus souvent utilisée pour décrire la forme spécifique d'angio-œdème qui est provoquée par un déficit en inhibiteur C1, et c'est dans cette acception que nous l'utiliserons également dans le présent document. Cette pathologie rare non héréditaire trouve sans doute son origine dans des affections paranéoplasiques ou auto-immunes.

L'AOA peut se distinguer de l'AOH sur la base d'une série d'éléments ressortant de l'anamnèse et de l'examen clinique. Dans l'AOA, l'anamnèse familiale est négative, l'affection ne se manifeste que tardivement, le taux sérique du facteur de complément C1q accuse une baisse. L'affection réagit moins bien au traitement avec un concentré d'inhibiteur C1. Dans la prophylaxie, la réponse est meilleure aux antifibrinolytiques qu'aux androgènes. (Ebo 2010)

#### **L'angio-œdème imputable aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (= ECA)**

L'ECA est responsable de la dégradation des quinines. En cas d'inhibition de l'ECA, il se produit une accumulation de bradykinine. L'angio-œdème peut survenir chez 0,1 à 0,7% des patients qui sont sous traitement avec des médicaments. L'angio-œdème peut se produire durant la phase de démarrage du traitement mais aussi de manière tardive (après des années de traitement, voire des mois après l'arrêt de celui-ci). L'angio-œdème n'est pas prurigineux ou douloureux et se manifeste essentiellement au niveau du visage et de la langue. Un gonflement au niveau d'autres localisations cutanées est moins fréquent, et des atteintes viscérales ont également été décrites. L'œdème laryngé peut provoquer une asphyxie et risque donc d'entraîner la mort.

En remplacement des inhibiteurs de l'ECA, on peut éventuellement prescrire des sartans qui sont généralement sûrs. (Hoover 2010)



### 6.1.1.2. Diagnostic de l'angio-œdème héréditaire et acquis

On doit surtout penser à un AOH et à une AOA lorsque l'on se trouve face à un angio-œdème récidivant avec absence de prurit et d'urticaire. De même, un œdème laryngé ainsi que des douleurs abdominales et des vomissements récurrents peuvent constituer des symptômes d'alarme. Par ailleurs, il est fréquent que l'anamnèse familiale soit positive, bien que dans 20% des cas, il y ait une mutation de novo, l'anamnèse familiale étant de ce fait négative. (Ebo 2010)

Dans l'AOH de type I et de type II, on observe une baisse de l'inhibiteur C4 et de l'inhibiteur fonctionnel C1, tandis que le complément C1q est normal. Si ces valeurs sont normales mais qu'il existe une forte suspicion, ces dosages doivent être répétés pendant la crise. Dans l'AOH de type III et l'angio-œdème imputable aux inhibiteurs de l'ECA, les paramètres précités sont normaux.

Dans l'AOA, on observe une baisse du C4, de l'inhibiteur fonctionnel C1 ainsi que la plupart du temps du complément C1q.

### 6.1.2. Conclusion du jury

L'angio-œdème est un gonflement (œdème) de survenue brutale du derme, des tissus sous-cutanés et des tissus muqueux et sous-muqueux qui est consécutif à une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins sous-épithéliaux.

L'angio-œdème peut constituer un élément d'une anaphylaxie mais peut aussi être isolé. L'angio-œdème constitue un risque vital seulement lorsqu'il y a un gonflement de la langue, de la gorge ou du larynx entraînant une obstruction des voies respiratoires.

Il existe deux formes d'angio-œdème, d'une part, la forme à médiation par l'histamine et, d'autre part, la forme à médiation par la bradykinine. Ces deux affections ont un tableau clinique différent et il convient de les distinguer l'une de l'autre car elles exigent une prise en charge différente.

Parmi les formes à médiation par la bradykinine, on distingue l'AOH (3 types), l'AOA et l'angio-œdème imputable aux inhibiteurs de l'ECA.

Les types I et II d'AOH sont provoqués par des mutations du gène SERPING 1 qui code pour l'inhibiteur C1. L'AOH de type III touche surtout les femmes et est provoqué par une mutation dans le gène qui code pour le facteur XII.

Une crise d'angio-œdème héréditaire se caractérise par l'apparition brutale d'un angio-œdème. Celui-ci se présente sous la forme d'un gonflement plutôt douloureux, précisément délimité de la peau et de la muqueuse qui peut survenir au niveau des membres, du visage, du larynx et de la paroi intestinale. L'angio-œdème laryngé peut constituer un risque vital car il entraîne une obstruction des voies respiratoires aériennes et peut provoquer un étouffement. Les symptômes abdominaux sont, entre autres, des coliques, des nausées, des vomissements, de la diarrhée aqueuse, une ascite et une distension de l'abdomen.

Dans l'AOH de type I et de type II, on observe une baisse de l'inhibiteur C4 et de l'inhibiteur fonctionnel C1, tandis que le complément C1q est normal. Si ces valeurs mais qu'il existe une forte suspicion, ces dosages doivent être répétés pendant la crise. Dans l'AOH de type III, les paramètres précités sont normaux.

Généralement, l'expression 'angio-œdème acquis' est le plus souvent utilisée pour décrire la forme spécifique d'angio-œdème qui est provoquée par un déficit acquis en inhibiteur C1. Cette pathologie rare non héréditaire trouve sans doute son origine dans des affections paranéoplasiques ou auto-immunes.

L'AOA peut se distinguer de l'AOH sur la base d'une série d'éléments ressortant de l'anamnèse et de l'examen clinique. Dans l'AOA, l'anamnèse familiale est négative et l'affection ne se manifeste que tardivement. Le taux sérique du C4, de l'inhibiteur fonctionnel C1 ainsi que du complément C1q accusent une baisse. L'affection ne réagit pas bien au traitement avec un concentré d'inhibiteur C1. Dans la prophylaxie, la réponse est meilleure aux antifibrinolytiques qu'aux androgènes. (Ebo 2010)

L'angio-œdème peut survenir chez 0,1 à 0,7% des patients qui sont sous traitement avec des inhibiteurs de l'ECA. L'angio-œdème peut se produire durant la phase de démarrage du traitement mais aussi de manière tardive (après des années de traitement, voire des mois après l'arrêt de celui-ci). L'ECA est responsable de la dégradation des quinines. En cas d'inhibition de l'ECA, il se produit une accumulation de bradykinine. L'angio-œdème n'est pas prurigineux ou douloureux et se manifeste essentiellement au niveau du visage et de la langue. Un gonflement au niveau d'autres localisations cutanées est moins fréquent, et des atteintes viscérales ont également été décrites. L'œdème laryngé peut provoquer une asphyxie et risque donc d'entraîner la mort.

En remplacement des inhibiteurs de l'ECA, on peut éventuellement prescrire des sartans qui sont généralement sûrs. (Hoover 2010)

## **6.2. Quels sont les facteurs déclenchant l'angio-œdème ?**

### **6.2.1. Avis de l'expert**

#### **6.2.1.1. Facteurs déclenchants dans les formes à médiation par l'histamine**

Cette forme d'angio-œdème peut être déclenchée par une pathologie auto-immune, des médicaments (par exemple, les AINS), une infection (EBV, HCV, HBV), une réaction allergique (à médiation IgE), une stimulation non spécifique des mastocytes (opiacés, produit de contraste), une vasculite.

#### **6.2.1.2. Facteurs déclenchants de l'angio-œdème consécutif à une accumulation de peptides vasoactifs**

En cas de crise d'angio-œdème héréditaire, on observe une baisse du taux sérique de l'inhibiteur C1 de même qu'une désinhibition de divers systèmes protéase entraînant la libération de bradykinine et d'autres peptides vaso-actifs. Ce qui provoque une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire entraînant un gonflement.

Une crise aiguë peut être déclenchée par le stress, un traumatisme mineur, des piqûres et morsures d'insectes, un certain aliment, une chirurgie dentaire, une intervention chirurgicale et des infections.

La prise d'inhibiteurs de l'ECA inhibe l'ECA et donc la dégradation des quinines, ce qui peut entraîner une accumulation de bradykinine.

### **6.2.2. Conclusion du jury**

L'angio-œdème à médiation par l'histamine peut être déclenché par différents facteurs, notamment, une pathologie auto-immune, des médicaments (par exemple, les AINS), une infection (EBV, HCV, HBV), une réaction allergique (à médiation IgE), une stimulation non spécifique des mastocytes (opiacés, produit de contraste), une vasculite. Les basophiles ou les mastocytes jouent ici un rôle majeur.

Dans l'AOH, les lésions se produisent en raison du déclenchement d'un effet en cascade consécutif à une baisse de l'inhibiteur C1. Les facteurs déclenchants sont le stress, un traumatisme mineur, des piqûres et morsures d'insectes, un certain aliment, une chirurgie dentaire, une intervention chirurgicale et des infections.

## 6.3. Quel est le traitement de l'angio-œdème ?

### 6.3.1. Avis de l'expert

#### 6.3.1.1. Traitement de l'angio-œdème à médiation par l'histamine (Ebo 2010)

L'angio-œdème à médiation par l'histamine met en péril le pronostic vital et se soigne avec l'adrénaline, dont nous avons débattu dans le cadre du chapitre consacré à l'anaphylaxie.

Les antihistaminiques H<sub>1</sub> de la deuxième génération constituent un traitement de premier choix, en administration orale ou éventuellement intramusculaire. (GRADE A, forte recommandation). En médecine générale, les antihistaminiques H<sub>1</sub> sont de préférence administrés par voie orale. L'administration intramusculaire de prométhazine doit de préférence se faire en milieu hospitalier.

La sédation constitue un effet secondaire possible et peut varier fortement d'une personne à l'autre.

En cas de grossesse et d'allaitement, c'est avec la cétirizine et la loratadine que l'on a le plus d'expérience.

En tant que traitement de deuxième choix, on peut envisager les antagonistes des leucotriènes en association avec des antihistaminiques. (GRADE B, faible recommandation) La cyclosporine peut être administrée en cas d'urticaire /d'angio-œdème d'origine auto-immune, mais son utilisation est extrêmement limitée en raison des effets indésirables (fonction rénale et pression artérielle). S'agissant du tacrolimus et de l'acide tranexamique, les preuves sont limitées. (GRADE C) Les antihistaminiques anti-H<sub>2</sub> ne sont pas recommandés en monothérapie. (GRADE C)

Les glucocorticoïdes sont rarement indiqués et ne constituent qu'un troisième choix dans des situations vitales après l'administration d'adrénaline et d'antihistaminiques H<sub>1</sub>, en prévention d'une aggravation ou d'un effet retardé (GRADE C, faible recommandation). (Powell 2007)

#### 6.3.1.2. Traitement de l'angio-œdème à médiation par la bradykinine : phase aiguë (Ebo 2010) (Voir Figure 5)

L'adrénaline, les antihistaminiques H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub> ainsi que les glucocorticoïdes ne conviennent pas pour le traitement de l'angio-œdème à médiation par la bradykinine.

#### **Le concentré d'inhibiteur C1 (Berinert ®):**

Ce produit à administration intraveineuse constitue le traitement de premier choix en cas de crises aiguës d'angio-œdème consécutives à un déficit congénital en inhibiteur C1. Ce concentré est également indiqué dans la prévention des crises faisant suite à un traitement médical technique et à une chirurgie.

Ce médicament est enregistré et remboursé en Belgique pour le traitement des crises aiguës d'AOH de type I ou II, à la condition que le diagnostic soit posé sur des valeurs des inhibiteurs C1 et C4 qui soient inférieures à la normale et qu'une anamnèse familiale soit réalisée.

Posologie:

- Adultes 500 à 1500 U
- Enfants < 10 ans 500 U, > 10 ans 1000 U

Dose éventuellement à répéter.

#### **Icatibant (Firazyr ®):**

Cette préparation est un antagoniste du récepteur 2B de la bradykinine et est administrée par voie

sous-cutanée.

Ce médicament est enregistré et remboursé en Belgique pour le traitement des crises aiguës d'AOH de type I ou II, à la condition que le diagnostic soit posé sur la base des valeurs des inhibiteurs C1 et C4 qui soient inférieures à la normale et qu'une anamnèse familiale soit réalisée.

Posologie:  
30 mg en injection sous-cutanée.

Dose éventuellement à répéter.

Ce médicament serait également effiacé dans l'AOH de type III, l'AOA, et l'angio-œdème dus aux inhibiteurs de l'ECA, mais dans ce cas, il n'y a cependant pas de remboursement.

### **Acide tranexamique (Exacyl ®):**

L'acide tranexamique est un antifibrinolytique synthétique et inhibe la formation de plasmine (à partir des plasminogènes) et inhibe indirectement la synthèse de la bradykinine.

Ce médicament n'est pas enregistré pour ces indications. Il est disponible en Belgique en comprimés, en ampoule à usage oral et à usage IV, il est remboursé en catégorie B.

Posologie:  
Crise aiguë : adultes 4 x 1-2 g/jour per os, enfants 4 x 1 g/jour per os

## **6.3.2. Conclusion du jury**

Dans le traitement de l'angio-œdème histaminique, les antihistaminiques H<sub>1</sub> constituent le traitement de premier choix (GRADE A, forte recommandation). En second choix, on peut avoir recours aux antagonistes des leucotriènes en association avec des antihistaminiques, l'acide tranexamique, une association d'antihistaminiques H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub> et rarement la cyclosporine et le-tacrolimus (seulement après avis spécialisé). Les preuves sont limitées à propos de ces traitements. L'angio-œdème qui met en péril le pronostic vital se soigne avec de l'adrénaline, voir la recommandation relative à l'anaphylaxie.

Le traitement aigu de l'AOH et de l'AOA consiste à administrer le concentré d'inhibiteur C1 ou de l'icatibant. Si ces produits ne sont pas disponibles, on peut envisager l'acide tranexamique. Le service des urgences des grands centres devraient avoir en réserve deux flacons de concentré d'inhibiteur C1 et d'icatibant. Le produit devant être administré dans l'heure pour en garantir une efficacité optimale, il est souhaitable que le patient ait lui aussi deux flacons en sa possession. Ces médicaments ne sont remboursés que pour le traitement de crises aiguës de l'AOH de type I et de type II (documenté avec une baisse des inhibiteurs C1 et C4) et s'il y a eu une anamnèse familiale (cette dernière ne devant pas nécessairement être positive).

## **6.4. Est-il possible de prévenir une récurrence d'angio-œdème ?**

### **6.4.1. Avis de l'expert**

#### **6.4.1.1. Prophylaxie à court terme (Ebo 2010) (Voir Figure 5)**

##### **Intervention majeure ou intubation**

Le traitement préventif est recommandé dans le but de prévenir des crises en cas d'exposition aux circonstances déclenchantes, notamment une intervention chirurgicale. A ce sujet, il existe un consensus international, mais aucun médicament (le concentré d'inhibiteur C1 non plus) n'est enregistré pour cette effet.

- Concentré d'inhibiteur C1 (Berinert ®): Adultes 500 à 1500 U, enfants < 10 ans 500 U, > 10 ans 1000 U à 24 heures avant l'intervention
- Danazol: adultes 100 – 600 mg/jour, enfants 2,5 à 10 mg/kg/jour 5 jours avant jusqu'à 2 jours après l'intervention
- Acide tranexamique: n'est pas indiqué car ces médicaments n'agissent qu'après plusieurs jours.
- Plasma frais congelé : uniquement lorsque la personne doit subir une intervention d'urgence et que le concentré d'inhibiteur C1 n'est pas disponible et qu'un androgène constitue une contre-indication.

### **Intervention mineure**

En cas d'intervention mineure, il peut suffire de ne prévoir aucun traitement préventif mais d'avoir du concentré d'inhibiteur C1 à portée de main en cas de nécessité. Dans les interventions majeures (par exemple, une intubation), il est néanmoins nécessaire d'instaurer un traitement préventif.

#### **6.4.1.2. Traitement d'entretien de l'angio-œdème (Ebo 2010) (Voir Figure 5)**

Un traitement d'entretien doit être envisagé dans le cas où le patient fait plus d'une crise sévère par mois, souffre pendant plus de 5 mois par an ou a déjà eu une obstruction des voies respiratoires.

#### **Androgènes 17 alpha alkylés (danazol, stanozol)**

Les androgènes entraînent une correction partielle du taux plasmatique de l'inhibiteur C1 de même qu'une diminution des taux sériques de C4.

Posologie:

Danazol (Danatrol ®): adultes 50 – 200 mg tous les 2 jours à 2 fois par jour, enfants 25 – 200 mg tous les 2 jours

Effets secondaires:

- Masculinisation chez les femmes et les enfants, retard des premières règles, règles irrégulières, modifications de comportement et hypertension.
- Hépatotoxicité (contrôle de la fonction hépatique tous les 6 mois), polycythémie, troubles lipidiques, troubles de la coagulation.
- Risque accru d'adénome de la prostate
- Soudure prématurée de l'épiphyse
- Contre-indication en cas de grossesse

#### **L'acide tranexamique (Exacyl ®):**

Traitement de préférence chez les femmes enceintes et les enfants.

Posologie:

- Adultes : démarrer à 1-2 g per os 2 ou 3 fois par jour puis réduire la dose
- Enfants : 20 – 50 mg/kg per os en 2 ou 3 prises

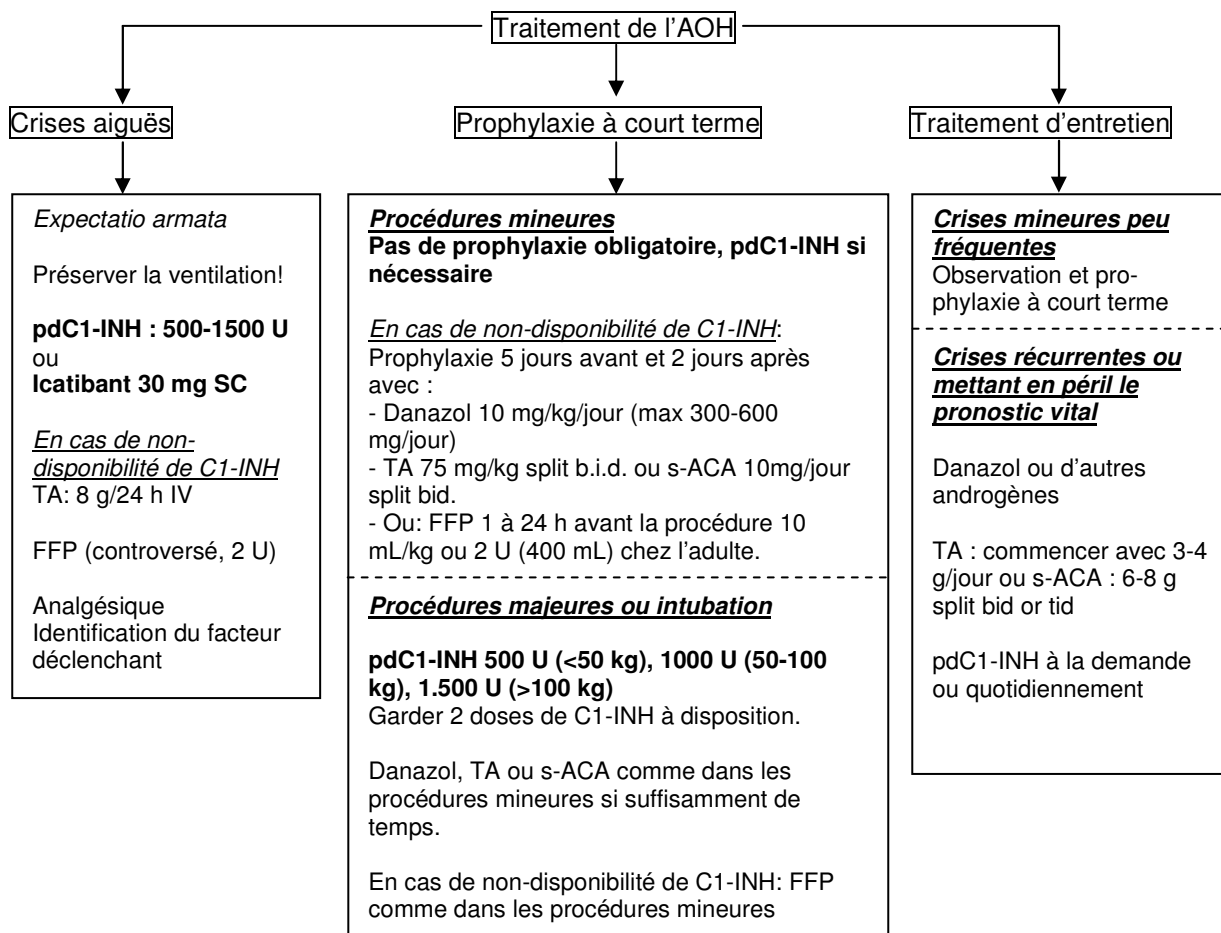
Effets secondaires:

- Nausées, diarrhée, myalgie, élévation de la créatine kinase et de l'aldolase, rhabdomyolyse. Recommandation : faire contrôler régulièrement les yeux et le foie.
- Contre-indication en cas d'affections thrombo-emboliques actives et de pathologies qui augmentent la coagulabilité.

## Concentré d'inhibiteur C1 (Berinert®):

Ce produit devant être administré en intraveineuse, son utilité en tant que traitement d'entretien est limitée. Il doit néanmoins être envisagé lorsque les autres traitements ne sont pas efficaces, sont contre-indiqués ou ne sont pas tolérés.

**Figure 5:**



TA : Acide tranexamique, s-ACA : acide s-aminocaproïque, pdC1-INH: plasma derived C1 inhibitor, FFP: Fresh Frozen Plasma

## 6.4.2. Conclusion du jury

### 6.4.2.1. Prophylaxie à court terme

Dans le cas d'une intervention mineure, il n'est pas nécessaire d'administrer des médicaments à titre préventif, mais le concentré d'inhibiteur C1 doit toutefois être prêt. En cas d'intervention majeure, on administrera de préférence un traitement préventif avec du concentré d'inhibiteur C1. Cette indication n'est pas enregistrée en Belgique.

Il convient d'être prudent en cas de stress, de traumatisme mineur, de piqûres et morsure d'insectes, d'un aliment, d'une chirurgie dentaire, d'une intervention chirurgicale et d'infections.

#### 6.4.2.2. Traitement d'entretien

Un traitement d'entretien doit être envisagé dans le cas où le patient fait plus d'une crise sévère par mois, souffre pendant plus de 5 mois par an ou a déjà eu une obstruction des voies respiratoires.

Dans ce cas, ce sont les androgènes qui recueillent la préférence, et en cas de grossesse et chez l'enfant, l'acide tranexamique sera le traitement de prédilection.

La prise en charge de l'AOH, une affection relativement rare, doit de préférence avoir lieu dans des centres possédant une expertise dans ce domaine. Via un réseau d'enregistrement, on peut se faire une meilleure idée de la prévalence de cette maladie en Belgique. En cas de crise, il convient de réagir rapidement et de manière adéquate. Une intervention qui peut être facilitée si le patient a en sa possession un plan d'action de traitement personnalisée, par exemple, sous la forme d'une carte qu'il peut avoir sur lui. Le concentré d'inhibiteur C1 devant être administré dans l'heure pour en garantir une efficacité optimale, il est nécessaire que le patient en possède lui aussi deux flacons.

# Conclusion générale

La première affection entrée en ligne de compte est la rhino-conjonctivite allergique.

En cas de symptômes nasaux modérés à sévères persistants, les corticostéroïdes intranasaux recueillent la préférence et sont aussi performants que les antihistaminiques au niveau des symptômes oculaires. Les corticostéroïdes intranasaux sont toutefois plus efficaces et moins chers que les antihistaminiques. Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes sont plus efficaces que le placebo pour ce qui concerne les symptômes nasaux et oculaires, sans doute équivalents aux antihistaminiques H<sub>1</sub> oraux et moins actifs que les glucocorticostéroïdes intranasaux dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière. Le cromoglicatate de sodium agit moins fortement que les corticostéroïdes intranasaux. L'effet se produit après quelques jours de traitement et n'agit pas contre la congestion nasale. Le cromoglicatate de sodium peut être utilisé comme option de rechange par les patients qui ne tolèrent pas les corticostéroïdes.

Outre le traitement général, une attention particulière est accordée à l'immunothérapie spécifique. On peut considérer que la désensibilisation est rentable après un certain nombre d'années, en raison de l'élimination du traitement médicamenteux. Davantage d'études bien étayées sont nécessaires. Pour obtenir un effet à long terme chez l'adulte, une durée de traitement d'au moins trois ans est préconisée. L'arrêt de l'immunothérapie doit être décidé au cas par cas. Chez l'enfant, une durée de traitement minimal de 18 mois est conseillée. Il existe un effet manifeste de la SCIT et de la SLIT chez l'adulte pour les pollens de graminées, le pollen de bouleau et les acariens. Chez l'enfant, un tel effet n'a été mis en évidence que pour les pollens de graminées.

En ce qui concerne l'asthme, seule l'immunothérapie spécifique a été traitée. Les autres médicaments pour l'asthme sont en effet entrés en ligne de compte lors de la réunion de consensus précédente. L'ITS intervient de manière efficace en traitement de deuxième ligne, prescrit par un médecin compétent en allergologie, pour une rhino conjonctivite seule ou associée à un asthme non sévère mais insuffisamment contrôlé, ni par des moyens d'évictions adéquats (quand réalisables) ni par une médication chronique prise correctement.

Dans l'asthme associé à la rhinite allergique, l'immunothérapie semble, dès la troisième année, être cost-efficace, surtout quand on tient compte des effets à long terme, après arrêt de l'ITS (ce qui n'est pas rencontré avec les traitements pharmacologiques, dont l'effet disparaît rapidement à leur arrêt). Cette cost-effectiveness semble présente à la fois pour la SCIT et pour la SLIT, tenant compte du coût sociétal indirect global.

Le jury souhaite insister sur le fait qu'outre la prescription d'un traitement médicamenteux, l'essentiel est que le patient (de même que sa famille et son entourage immédiat) soient correctement informés de la manière et du moment où le traitement doit être appliqué, des facteurs environnementaux qui doivent être appréhendés, de la façon dont gérer une allergie au travail, à l'école, durant la pratique sportive, pendant les loisirs, ...

Il est également important que le patient reçoive des informations écrites. Par exemple, sous la forme d'un 'passeport d'allergique' qui mentionnerait clairement ce à quoi le patient est exactement allergique. En cas d'anaphylaxie, le patient doit se voir remettre un plan d'action précisant clairement ce qu'il doit faire en cas d'anaphylaxie. Dans l'approche ciblée de l'anaphylaxie, il ressort des données épidémiologiques que ce sont surtout les enfants qui représentent un groupe vulnérable en cas d'allergie alimentaire et qu'il y a encore fréquemment des problèmes au niveau de l'intégration scolaire d'un enfant souffrant d'une allergie alimentaire.

Contrairement à d'autres pays, en Belgique, il n'y a pas de réseau d'enregistrement pour l'anaphylaxie (plus particulièrement pour ce qui concerne les allergies alimentaires). Or, les données épidémiologiques sont importantes pour mieux comprendre cette pathologie et estimer son impact sur la société. Par ailleurs, on a également soulevé le fait que l'"Allergologie" ne constitue pas une spécialité médicale reconnue en Belgique.



Dans le présent document de consensus, nous n'entrons pas plus en détail sur les retombées psychologiques et sociales de l'allergie pour un patient, la place des conseils nutritionnels et d'une alimentation adaptée, le rôle des housses anti-acariens, etc.

Nous souhaitons souligner le fait qu'il existe des associations de patients auxquelles un patient peut s'adresser pour obtenir un soutien plus important dans son problème d'allergie, à savoir: Asthma en allergiekoepel et de la Prévention des allergies. Leur but est d'améliorer la prévention des allergies, d'apporter aide, information et réconfort aux personnes concernées et de sensibiliser les autorités responsables à ces problèmes de santé publique.

Concernant l'angio-œdème bradykinique, la création de centre de références, ainsi qu'une cartographie des services d'urgences sur le pays disposant des médicaments efficaces (icatibant et concentré d'inhibiteur C1) devrait être disponible et réalisés afin de rationaliser leur prise en charge. Dans un certain nombre de cas d'angio-œdème à médiation par la bradykinine, les médicaments coûteux ne sont pas remboursés alors que ces produits peuvent potentiellement sauver la vie du patient.

De manière générale, l'adrénaline auto-injectable (EpiPen®) devrait bénéficier d'un remboursement.

# Bibliographie

Abelson MB, Gomes PJ. Olopatadine 0.2% ophthalmic solution: the first ophthalmic antiallergy agent with once-daily dosing Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2008; 4 (4): 453-461

Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 8

Agostinis, F., Foglia, C., Bruno, M.E., Falagiani, P. Efficacy, safety and tolerability of sublingual monomeric allergoid in tablets given without up-dosing to pediatric patients with allergic rhinitis and/or asthma due to grass pollen. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 41: 177-180.

Andri, L., Senna, G.E., Dama, A.R. Clinical efficacy and safety of local nasal immunotherapy. *Allergy* 1997; 52 (33 Suppl): 36-39.

Anolik, R. Clinical benefits of combination treatment with mométasone furoate nasal spray and loratadine vs monotherapy with mométasone furoate in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100 (3): 264-71

Anolik R. Desloratadine and pseudoephedrine combination therapy as a comprehensive treatment for allergic rhinitis and nasal congestion. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2009; 5 (6): 683-694

Anolik, R., et al. Mométasone furoate improves nasal and ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis in adolescents. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30 (4): 406-12

Anonymus. Cétirizine and loratadine: minimal risk of QT prolongation. *Prescrire Int.* 2010; 105: 26-28

ARIA 2008 Update: Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 Update. *Allergy* 2008; 63 (Suppl. 86): 8-160

Ariano R, Berto P, Tracci D, Incorvaia C, Frati F. Pharmacoeconomics of allergen immunotherapy compared with symptomatic drug treatment in patients with allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc.* 27(2), 159-163 (2006).

Ariano R, Berto P, Incorvaia C et al. Economic evaluation of sublingual immunotherapy vs. symptomatic treatment in allergic asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol* 103(3), 254-259 (2009).

Ariano R, Incorvaia C, La Grutta S, Marcucci F, Pajno G, Sensi L, Di Cara G, Sieber J, Yacoub MR, Frati F. Safety of sublingual immunotherapy started during the pollen season. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25: 103-107.

Arshad SH, Tariq SM, Matthews S, Hakim E. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth cohort study. *Pediatrics* 2001 Aug; 108(2): E33.

Ascione, E., De Lucia A., Imperiali, M., Varricchio, A., Motta, G. Nasal application of immunotherapy. *Chem. Immunol. Allergy* 2003; 82: 89-98.

Bachert C, Bousquet J, Canonica GW et al. Lévocétirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis. *J Allergy Clin. Immunol* 114(4), 838-844 (2004).

Bachert C. A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and lévocétirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. *Clin Therapeutics* 2009; 31: 921-944

Badorrek P., et al. A combination of cétirizine and pseudoephedrine has therapeutic benefits when compared to single drug treatment in allergic rhinitis. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2009; 47 (2): 71-77

Baenkler, HW, Erlangen, et al. Continuous immunotherapy for hymenoptera venom allergy using six months intervals, *Allergologia et Immunopathologia* 2005; 33:7-14

E. Beaudouin, D.A. Moneret-Vautrin, november 2010 Réseau Allergo Vigilance

Benninger M, Farrar JR, Blais M, et al. Evaluating approved medications to treat allergic rhinitis in the United States: an evidence-based review of efficacy for nasal symptoms by class. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104: 13-29

Berto P, Passalacqua G, Crimi N et al. Economic evaluation of sublingual immunotherapy vs symptomatic treatment in adults with pollen-induced respiratory allergy: the Sublingual Immunotherapy Pollen Allergy Italy (SPAI) study. *Ann. Allergy Asthma Immunol* 97(5), 615-621 (2006).

Bielory L. Ocular symptom reduction in patients with seasonal allergic rhinitis treated with the intranasal corticosteroid mométasone furoate. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100 (3): 272-79

Bilo, B.M., Bonifazi, F. Advances in hymenoptera venom immunotherapy. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 7: 567-573.

Bilo, M.B., Severino, M., Cilia, M., Pio, A., Casino, G., Ferrarini, E., Campodonico, P., Milani, M. The VISYT trial: Venom Immunotherapy Safety and Tolerability with purified vs nonpurified extracts. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103: 57-61.

Bonifazi F, Jutel M, Biló MB et al. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005; 60:1459-1470.

Borres MP. Allergic rhinitis: more than just a stuffy nose. *Acta Paediatrica* 2009; 98: 1088-1092

Bousquet J, Michel FB. Safety considerations in assessing the role of immunotherapy in allergic disorders. *Drug Saf.* 1994 Jan;10(1):5-17.

Bousquet J, Neukirch F, Bousquet PJ, Gehano P, Klossek JM, Le GM, et al. Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Jan;117(1):158-62.

Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008 Apr;63 Suppl 86:8-160.

Bousquet et al. OMS position paper *Allergy* 2009

Bousquet PJ, Bachert C, Canonica GW, Casale TB, Mullol J, Klossek JM, et al. Uncontrolled allergic rhinitis during treatment and its impact on quality of life: a cluster randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Sep;126(3):666-8 e1-5.

Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008;63:226-32

Brüggenjürgen B, Reinhold T, Brehler R et al. Cost-effectiveness of specific subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis and allergic asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol* 101(3), 316-324 (2008).

Bruni, F. M., et al. "Intranasal corticosteroids and adrenal suppression." *Neuroimmunomodulation.* 2009 ; 16 (5): 353-62

Calamita, Z., Saconato, H., Pela, A.B., Atallah, A.N. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006; 61: 1162-1172.

Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD001936. DOI: 10.1002/14651858.CD001936.pub2. Copyright © 2009 The Cochrane Collaboration

Cassell HR, Katial RK. Intranasal antihistamines for allergic rhinitis: examining the clinical impact *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30 (4): 349-357

Ciebiada M, Ciebiada MG, Kmiecik T, Dubuske LM, Gorski P. Quality of life in patients with persistent allergic rhinitis treated with montelukast alone or in combination with lévocétirizine or desloratadine. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2008; 18 (5): 343-349

Cingi C, Ozlugedik S. Effects of montelukast on quality of life in patients with persistent allergic rhinitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2010; 142 (5): 654-58.

Ciprandi G, Tosca M, Passalacqua G, Canonica GW. Long-term cétirizine treatment reduces allergic symptoms and drug prescriptions in children with mite allergy. *Ann. Allergy Asthma Immunol* 87(3), 222-226 (2001).

CMA (Canadian Medical Association). Becker A. et al. Canadian Pediatric Asthma Consensus Guidelines. *CMAJ* 2005; 173: Suppl 6.

Compalati, E., Passalacqua, G., Bonini, M., Canonica, G.W. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. *Allergy* 2009; 64: 1570-1579.

Cook, P.R. Allergic rhinitis. Outcomes of immunotherapy on symptom control. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 1998; 31: 129-140.

Cox, L. Allergen immunotherapy and asthma: efficacy, safety, and other considerations. 2008; 29: 580-589.

Cox, L., Cohn, J.R. Duration of allergen immunotherapy in respiratory allergy: when is enough, enough? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2007; 98: 416-426.

Creticos PS, Reed CE, Norman PS et al. Ragweed immunotherapy in adult asthma. *N Engl J Med* 1996 February 22;334(8):501-6.

Dahl, R., Stender, A., Rak, S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2006; 61: 185-190.

Day J. H., et al. Efficacy of loratadine-montelukast on nasal congestion in patients with seasonal allergic rhinitis in an environmental exposure unit. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009; 102 (4): 328-38.

Day J. H., et al. Onset of action of loratadine/montelukast in seasonal allergic rhinitis subjects exposed to ragweed pollen in the Environmental Exposure Unit. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30 (3): 270-76.

Day JH, Briscoe MP, Ratz JD. Efficacy of lévocétirizine compared with montelukast in subjects with ragweed-induced seasonal allergic rhinitis in the Environmental Exposure Unit. *Allergy Asthma Proc.* 2008; 29 (3): 304-12.

de Blay F., Barnig, C., Kanny, G., Purohit, A., Leynadier, F., Tunon de Lara, J.M., Chabane, H., Guerin, L. Sublingual-swallow immunotherapy with standardized 3-grass pollen extract: a double-blind, placebo-controlled study. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2007; 99: 453-461.

del Cuvillo A, Sastre J, Montoro J, et al. Allergic conjunctivitis and H1 antihistamines. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2009; 19 Suppl 1: 11-18.

Demoly, P. Safety of intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis. *Am.J.Otolaryngol.* 2008; 29 (6): 403-13.

Derendorf H. and E. O. Meltzer. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy* 2008; 63 (10): 1292-300.

De Swert L. Anafylaxie bij kinderen. *Tijdschr voor Geneeskunde* 2005;61:1150-4

De Swert LF, Bullens D, Raes M et al. Anaphylaxis in referred pediatric patients: demographic and clinical features, triggers and therapeutic approach. *Eur J Pediatrics* 2008;167:1251-61

Devillier P, Roche N, Faisy C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of desloratadine, fexofenadine and levocetirizine. *Clin. Pharmacokinet.* 2008; 47: 217-230

De Wester J, et al. The efficacy of intranasal fluticasone propionate in the relief of ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2003; 24 (5): 331-37.

Dibs SD, Baker MD. Anaphylaxis in Children: A 5-Year Experience. *Pediatrics* 1997; 99: e7.

Didier A., Malling H.-J., Worm M., Horak F., Jäger S., Montagut A., André C., de Beaumont O., Melac M. 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

Dijkstra A, Vonk JM, Jongepier H, Koppelman GH, Schouten JP, ten Hacken NH, Timens W, Postma DS. Lung function decline in asthma: association with inhaled corticosteroids, smoking and sex. *Thorax.* 2006 Feb;61(2):105-10. Epub 2005 Nov 24.

Di Rienzo et al. *Clin Exp Allergy* 2005, 35 : 560-564

Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, Till SJ, Hamid QA, Nouri-Aria KT. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med.* 1999 Aug 12;341(7):468-75

Durham, S.R. Sublingual immunotherapy: what have we learnt from the 'big trials'? *Curr.Opin.Allergy Clin.Immunol.* 2008; 8: 577-584.

Durham SR, Emminger W, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, 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 Jan;125(1):131-8 e1-7.

Ebo DG, Verweij MM, De Knop KJ, Hagendorens MM, Bridts CH, De Clerck LS, Stevens WJ. Hereditary angioedema in childhood: an approach to management. *Paediatr Drugs* 2010;12(4):257-68.

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:310:0011:0014:NL:PDF> last accessed 9/10/2010.

Fantin S, Maspero J, Bisbal C, et al. A 12-week placebo-controlled study of rupatadine 10mg once daily compared with cetirizine 10mg once daily, in the treatment of persistent allergic rhinitis. *Allergy* 2008; 63: 924-931.

Ferguson BJ. Cost-effective pharmacotherapy for allergic rhinitis. *Otolaryngol.Clin.North Am.* 31(1), 91-110 (1998).

Gidaro GB, Marcucci F, Sensi L, et al. The safety of sublingual-swallow immunotherapy: an analysis of published studies. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(5):565-71

Gilbert C, et al. Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis: a critical review. *Drug Saf* 2005; 28 (8): 707-19.

Gillman S, Gillard M, Strolin Benedetti M. The concept of receptor occupancy to predict clinical efficacy: a comparison of second generation H1 antihistamines. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30: 366-376.

GINA 2009: <http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp???l1=2&l2=1&intId=60> (Accessed August 2010).

Golden DBK. Insect allergy in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:289-293

Golden DBK. Long-term outcome after venom immunotherapy. *Curr Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2010, 10:337-341

Goodman M, Jhaveri M, Saverno K, Meyer K, Nightengale B. Cost-effectiveness of second-generation antihistamines and montelukast in relieving allergic rhinitis nasal symptoms. *Am. Health Drug Benefits* 1(8), 26-34 (2008).

Gorska, L., Chelminska, M., Kuziemski, K., Skrzypski, M., Niedozytko, M., Damps-Konstanska, I., Szymanowska, A., Sieminska, A., Wajda, B., Drozdowska, A., Jutel, M., Jassem, E. Analysis of safety, risk factors and pretreatment methods during rush hymenoptera venom immunotherapy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2008; 147: 241-245.

Grainger, J. and A. Drake-Lee. "Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis." *Clin. Otolaryngol.* 2006; 31 (5): 360-67.

Grubbe RE, Lumry WR, Anolik R. Efficacy and safety of desloratadine/pseudoephedrine combinations vs its components in seasonal allergic rhinitis. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2009; 19 (2): 117-124.

Gupchup GV, Borrego ME, Santos R, Shah BM. Economic, patient preference, and health-related quality of life considerations for intranasal corticosteroids in allergic rhinitis: implications for managed care. *Disease Management and Health Outcomes* 13(3), 169-184 (2005).

Hadley JA. Cost-effective pharmacotherapy for inhalant allergic rhinitis. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 36(5), 825-836 (2003).

Hatipoglu U, Rubinstein I. Anti-inflammatory treatment of chronic rhinosinusitis: a shifting paradigm. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2008; 8 (2): 154-61.

Hay JW, Kaliner MA. Costs of second-generation antihistamines in the treatment of allergic rhinitis: US perspective. *Curr. Med. Res. Opin.* 25(6), 1421-1431 (2009).

Herman H. Once-daily administration of intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: a comparative review of efficacy, safety, patient preference, and cost. *Am. J. Rhinol.* 21(1), 70-79 (2007).

Hoover T, Lippmann M, Grouzmann E, Marceau F, Herscu P. Angiotensin converting enzyme inhibitor induced angio-oedema: a review of the pathophysiology and risk factors. *Clin Exp Allergy.* 2010 Jan;40(1):50-61.

Horak F, et al. "A placebo-controlled study of the nasal decongestant effect of phenylephrine and pseudoephedrine in the Vienna Challenge Chamber." *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009; 102 (2): 116-20.

Horak F, et al. "Onset of action of loratadine/montelukast in seasonal allergic rhinitis patients exposed to grass pollen." *Arzneimittelforschung.* 2010; 60 (5): 249-55.

Hore I, Georgalasw C, Scadding G. Oral antihistamines for the symptom of nasal obstruction in persistent allergic rhinitis – a systematic review of randomized controlled trials *Clin Exp Allergy* 2005; 35:207–212.

Houliston L, Nolan R, Noble V et al. Honeybee venom immunotherapy in children using a 50-µg maintenance dose. Letter to the editor. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(1):98-99

Incorvaia,C., Frati,F., Puccinelli,P., Riario-Sforza,G.G., Dal,Bo S. Dose dependence of efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy. *Monaldi Arch.Chest Dis.* 2006; 65: 41-43.

Izumi N, Mizuguchi H, Umehara H, Ogino S, Fukui H. Analysis of disease-dependent sedative profiles of H1-antihistamines by large-scale surveillance using visual analogue scale. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* 2008; 30 (3): 225-230.

James IG, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of topically administered azelastine, sodium cromoglycate and placebo in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis and rhinoconjunctivitis. *Curr.Med.Res.Opin.* 2003; 19(4): 313-20.

Johansson SGO, Bieber T, Dahl R et al. A revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6

Kahn et al. *The Journal of Laryngology and Otology* 2010.

Kaliner MA. Azelastine and olopatadine in the treatment of allergic rhinitis *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103 (5): 373-380.

Kaliner, M. A., et al. Comparison of olopatadine 0.6% nasal spray versus fluticasone propionate 50 microg in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30(3): 255-62.

Katiyar S, Prakash S. Pharmacological profile, efficacy and safety of rupatadine in allergic rhinitis. *Prim. Care Resp. J.* 2009; 18:57-68.

Kay,A.B. An extract of Timothy-grass pollen used as sublingual immunotherapy for summer hay fever. *Drugs Today (Barc.)* 2007; 43: 841-848.

Keith PK, Haddon J, Birch S. A cost-benefit analysis using a willingness-to-pay questionnaire of intranasal budesonide for seasonal allergic rhinitis. Rhinocort Study Group. *Ann.Allergy Asthma Immunol* 84(1), 55-62 (2000).

Keith, P. K., et al. "Montelukast as add-on therapy with inhaled corticosteroids alone or inhaled corticosteroids and long-acting beta-2-agonists in the management of patients diagnosed with asthma and concurrent allergic rhinitis (the RADAR trial)." *Can.Respir.J.* 2009; 16 Suppl A: 17A-31A.

Kim, H., J. Bouchard, and P. M. Renzi. "The link between allergic rhinitis and asthma: a role for antileukotrienes?" *Can.Respir.J.* 2008; 15(2): 91-98.

Klein JS, Yocum MW. Underreporting of anaphylaxis in a community emergency room. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;95(2):637-8.

Kozma CM, Sadik MK, Watrous ML. Economic outcomes for the treatment of allergic rhinitis. *Pharmacoeconomics* 10(1), 4-13 (1996).

Kozma CM, Schulz RM, Sclar DA, Kral KM, Mackowiak JI. A comparison of costs and efficacy of intranasal fluticasone propionate and terfenadine tablets for seasonal allergic rhinitis. *Clin.Ther.* 18(2), 334-346 (1996).

Laekeman G, Simoens S, Buffels J, et al. Continuous versus on-demand pharmacotherapy of allergic rhinitis: evidence and practice. *Respiratory Medicine* 2010; 104: 615-625.

La Grutta S., Arena,A., D'Anneo,W.R., Gammeri,E., Leonardi,S., Trimarchi,A., Platania,D., La,Rosa M. Evaluation of the antiinflammatory and clinical effects of sublingual immunotherapy with carbamylated allergoid in allergic asthma with or without rhinitis. A 12-month perspective randomized, controlled, trial. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 39: 40-44.

Lange B, Lukat KF, Rettig K, Holtappels G, Bachert C. Efficacy, cost-effectiveness, and tolerability of mometasone furoate, levocabastine, and disodium cromoglycate nasal sprays in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann.Allergy Asthma Immunol* 95(3), 272-282 (2005).

Lange P, Scharling H, Ulrik CS, Vestbo J. Inhaled corticosteroids and decline of lung function in community residents with asthma. *Thorax*. 2006 Feb;61(2):100-4.

Larenas-Linnemann,D. Certainties and doubts about sublingual and oral immunotherapy in children. *Curr.Opin.Allergy Clin.Immunol*. 2009; 9: 558-567.

Lee C-F, Sun H-L, Lu K-H, Ku M-S, Luc K-H. The comparison of cétirizine, lévocétirizine and placebo for the treatment of childhood perennial allergic rhinitis. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2009; 30: 493-499.

Lee JM, Greenes DS. Biphasic Anaphylactic Reactions in Pediatrics. *Pediatrics* 2000; 106: 762 - 766.

Lee TA, Divers CH, Leibman CW. Evaluating the efficiency of treatment in the allergic rhinitis market. *J Manag.Care Pharm* 10(1 Suppl), S3-S8 (2004).

Leonardi,S., Spicuzza,L., La,Rosa M. High-dose sublingual immunotherapy in children at 8-year follow-up. High-dose sublingual immunotherapy in children at 8-year follow-up 2009; 102: 259-260.

Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(3):477-80.

Malling,H.J., Bousquet,J. Subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis, allergic asthma, and prevention of allergic diseases. *Clin. Allergy Immunol*. 2008; 21: 343-358.

Marogna,M., Colombo,F., Spadolini,I., Massolo,A., Berra,D., Zanon,P., Chiodini,E., Canonica,G.W., Passalacqua,G. Randomized open comparison of montelukast and sublingual immunotherapy as add-on treatment in moderate persistent asthma due to birch pollen. *J.Investig.Allergol.Clin.Immunol*. 2010; 20: 146-152.

Marogna,M., Spadolini,I., Massolo,A., Berra,D., Zanon,P., Chiodini,E., Canonica,G.W., Passalacqua,G. Long-term comparison of sublingual immunotherapy vs inhaled budesonide in patients with mild persistent asthma due to grass pollen. *Ann.Allergy Asthma Immunol*. 2009; 102: 69-75.

Marple BF. Targeting congestion in allergic rhinitis: the importance of intranasal corticosteroids. *Allergy Asthma Proc*. 2008; 29 (3): 232-40.

Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish.*J Allergy Clin Immunol* 1979;63(6):433-4.

Maurer M, Zuberbier T. Undertreatment of rhinitis symptoms in Europe: findings from a cross-sectional questionnaire survey. *Allergy*. 2007 Sep;62(9):1057-63.

Meltzer, EO, et al. Comparison of patient preference for sensory attributes of fluticasone furoate or fluticasone propionate in adults with seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study." *Ann.Allergy Asthma Immunol*. 2010; 104 (4): 331-38.

Meltzer EO, et al. Safety and tolerability of fluticasone furoate nasal spray once daily in paediatric patients aged 6-11 years with allergic rhinitis: subanalysis of three randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre studies. *Clin.Drug Investig*. 2009; 29 (2): 79-86.

Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy*. 2005;60(4):443-51.

Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Morisset M. Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte. *Abrégés Masson*, Paris (2006).



Moreno-Ancillo,A., Moreno,C., Ojeda,P., Dominguez,C., Barasona,M.J., Garcia-Cubillana,A., Martin,S. Efficacy and quality of life with once-daily sublingual immunotherapy with grasses plus olive pollen extract without up dosing. 2007; 17: 399-405.

Mosges,R., Bruning,H., Hessler,H.J., Gotz,G., Knaussmann,H.G. Sublingual immunotherapy in pollen-induced seasonal rhinitis and conjunctivitis: a randomized controlled trial. Acta Dermatovenerol.Alp Panonica.Adriat. 2007; 16: 143-148.

Mueller UR. Insect Sting Allergy. Clinical picture, diagnosis and treatment (183 p). Gustav Fisher Verlag (1990).

Mullins RJ. Anaphylaxis: risk for recurrence; Clin Exp Allergy 2003;33:1033-40

Muraro A, Roberts G, Clark A et al. Position paper. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. Allergy 2007;62:857-71

Muraro A, Clark A, Beyer K. The management of the allergic child at school: EAACI/GA2LEN Task Force on the allergic child at school. Allergy 2010;65:681-9

Naclerio R. Intranasal corticosteroids reduce ocular symptoms associated with allergic rhinitis. Otolaryngol.Head Neck Surg. 2008; 138 (2): 129-39.

Nash DB, Sullivan SD, Mackowiak J. Optimizing quality of care and cost effectiveness in treating allergic rhinitis in a managed care setting. Am.J Manag.Care 6(1 Suppl), S3-15 (2000).

Nasser S, Vestenbaek U, Beriot-Mathiot A, Poulsen PB. Cost-effectiveness of specific immunotherapy with Grazax in allergic rhinitis co-existing with asthma. Allergy 63(12), 1624-1629 (2008).

Nasser M, Fedorowicz, Aljufairi H, McKerrow W. Antihistamine use in addition to topical nasal steroids for intermittent and persistent allergic rhinitis in children Cochrane database of systematic reviews 2010, issue 7. Art No: CD006989. DOI: 10.1002/14651858.

National Guideline Clearinghouse Allergic rhinitis 2007.

National Guideline Clearinghouse 2007:  
<http://www.guidelines.gov/content.aspx?id=13113&search=immunotherapy+asthma> (accessed August 2010).

National Guideline Clearinghouse Allergic rhinitis and its impact on asthma 2008.

Nayak A, Langdon RB. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence based review. Drugs 2007; 67 (6): 887-901.

Nelson,H.S. Multiallergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. J.Allergy Clin.Immunol. 2009; 123: 763-769.

Ng KH, Chong D, Wong CK, Ong HT, Lee CY, Lee BW, Shek LP. Central nervous system side effects of first- and second-generation antihistamines in school children with perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study. Pediatrics 2004; 113 (2): e116-121.

NHG standard Allergische en niet-allergische rhinitis 2006.

Niedoszytko M, de Monchy J, van Dordmaal JJ, et al. Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. Allergy 2009; 64: 1237-1245

Niggeman B. IgE-mediated allergy – An exciting and instructive piece of allergy history. Pediatr Allergy Immunol 2010; 21: 997-1001.

Okano M. Mechanisms and clinical implications of glucocorticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. Clin.Exp.Immunol. 2009; 158 (2): 164-73.

Okubo,K., Gotoh,M., Fujieda,S., Okano,M., Yoshida,H., Morikawa,H., Masuyama,K., Okamoto,Y., Kobayashi,M. A randomized double-blind comparative study of sublingual immunotherapy for cedar pollinosis. *Allergol.Int.* 2008; 57: 265-275.

Omnes LF, Bousquet J, Scheinmann P et al. Pharmacoeconomic assessment of specific immunotherapy versus current symptomatic treatment for allergic rhinitis and asthma in France. *Eur Ann.Allergy Clin.Immunol* 39(5), 148-156 (2007).

Owen CG, Shah A, Henshaw K, Smeeth L, Sheikh A. Topical treatment for seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis of efficacy and effectiveness. *Brit. J. General Practice* 2004; 54: 451-456.

Panzner,P., Petras,M., Sykora,T., Lesna,I. Double-blind, placebo-controlled evaluation of grass pollen specific immunotherapy with oral drops administered sublingually or supralingually. *Respir.Med.* 2008; 102: 1296-1304.

Passalacqua,G., Albano,M., Riccio,A.M., Scordamaglia,A., Canonica,G.W. Local nasal immunotherapy: experimental evidences and general considerations. *Allergy* 1997; 52: 10-16.

Patel P, Patel D. Efficacy comparison of lévocétirizine vs montelukast in ragweed sensitized patients. *Ann.Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101 (3): 287-94.

Patou et al, Pathophysiology of nasal obstruction and meta-analysis of early and late effects of lévocétirizine. *Clinical and Experimental Allergy* 2006; 36 (8): 972-981.

Penagos,M., Compalati,E., Tarantini,F., Baena-Cagnani,R., Huerta,J., Passalacqua,G., Canonica,G.W. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann.Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97: 141-148.

Penagos M., Passalacqua G., Compalati E., et al. Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008; 133: 599-609

Pfaar,O., Klimek,L. Efficacy and safety of specific immunotherapy with a high-dose sublingual grass pollen preparation: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann.Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100: 256-263.

Phan H, Moeller ML, Nahata MC. Treatment of allergic rhinitis in infants and children. Efficacy and safety of second-generation antihistamines and the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Drugs* 2009; 69 (18):2541-2576.

Pilette C. *Rev Franç d'Allergologie* 2009 ; 49 : 481-486

Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, Mirakian R, Walker SM, Huber PA, Nasser SM. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy.* 2007 May;37(5):631-50.

Practice parameters for sublingual immunotherapy. Ortolani C. 2006:  
<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsid=17754688> (accessed August 2010).

Prenner B, et al. Efficacy and safety of fixed-dose loratadine/montelukast in seasonal allergic rhinitis: effects on nasal congestion. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30 (3): 263-69.

Ratner PH, Meltzer EO, Teper A. Mométasone furoate nasal spray is safe and effective for 1-year treatment of children with perennial allergic rhinitis. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2009; 73 (5): 651-57.

Reider N. Sublingual immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis--the seeming and the real. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005 Jul;137:181-186.

Röder,E., Berger,M.Y., de,Groot H., van Wijk,R.G. Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatr.Allergy Immunol.* 2008; 19: 197-207.

Rodriguez Pérez N, Ambriz Moreno Mde J. Safety of immunotherapy and skin tests with allergens in children younger than five years. *Rev Alerg Mex* 2006, Mar-Apr; 53(2):47-51

Rosenblut A., et al. Long-term safety of fluticasone furoate nasal spray in adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Allergy* 2007; 62 (9): 1071-77.

Ross,R.N., Nelson,H.S., Finegold,I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of hymenoptera venom hypersensitivity: a meta-analysis. *Clin.Ther.* 2000; 22: 351-358.

Ruëff F, Przybilla B, Bilo MB et al. Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 105-111

Salerno SM, Jackson JL, Berbano EP. Effect of oral pseudoephedrine on blood pressure and heart rate: a meta-analysis. *Arch.Intern.Med.* 2005; 165 (15): 1686-94.

Sampson H, Munoz-Furlong A, Campbell R et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis/ Summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7

Scadding G. Optimal management of nasal congestion caused by allergic rhinitis in children: safety and efficacy of medical treatments. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:207–212.

Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Leech SC, Farooque S, et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2008 Jan;38(1):19-42.

Schad CA, Skoner DP. Antihistamines in the pediatric population: achieving optimal outcomes when treating allergic rhinitis and chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2008; 29: 7-13.

Senna,G.E., Andri,G., Dama,A.R., Falagiani,P., Andri,L. Local nasal immunotherapy: efficacy and tolerability of two different administration schedules in grass pollen rhinitis. 2000; 28: 238-242.

Serrano,P., Justicia,J.L., Sanchez,C., Cimarra,M., Fernandez-Tavora,L., Orovitg,A., Moreno,C., Guerra,F., Alva,V. Systemic tolerability of specific subcutaneous immunotherapy with index-of-reactivity-standardized allergen extracts administered using clustered regimens: a retrospective, observational, multicenter study. *Ann.Allergy Asthma Immunol.* 2009; 102: 247-252.

Sheffer AL, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66(2):106-11.

Sheikh A, Hippisley-Cox J, Newton J et al. Trends in national incidence, lifetime prevalence and adrenaline prescribing for anaphylaxis in England. *J R Soc Med* 2008;101:139-43

Sieber,J., Koberlein,J., Mosges,R. Sublingual immunotherapy in daily medical practice: effectiveness of different treatment schedules - IPD meta-analysis. *Curr.Med.Res.Opin.* 2010; 26; 925-932.

SIGN 2009: <http://www.suite101.com/content/allergy-injections-immunotherapy-for-asthma-a118212>  
Singh-Franco D, Ghin HL, Robles GI, Borja-Hart N, Perez A. Lévocétirizine for the treatment of allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria in adults and children. *Clin. Pharmacother.* 2009; 31: 1664-1687.

Simoens S , Laekeman G. Pharmacotherapy of allergic rhinitis: a pharmaco-economic approach. *Allergy* 64(1), 85-95 (2009).

Simons EF, Frew AJ, Ansotegui IJ et al. Risk assessment in anaphylaxis: Current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2007;130:S2-24

- Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Nov;108(5):871-3.
- Simons FE. Pharmacologic treatment of anaphylaxis: can the evidence base be strengthened? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(4):384-93.
- Simons KJ, Simons FE. Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10:354-61.
- Skoner, D., Gentile, D., Bush, R., Fasano, M.B., McLaughlin, A., Esch, R.E. Sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinoconjunctivitis caused by ragweed pollen. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 120: 660-666.
- Stahl E, van RW, Wang EC, Thomson DM. Cost-effectiveness analysis of budesonide aqueous nasal spray and fluticasone propionate nasal spray in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol* 84(4), 397-402 (2000).
- Stewart MG. Identification and management of undiagnosed and undertreated allergic rhinitis in adults and children. *Clinical and Experimental Allergy* 2008; 38: 751-760.
- Storms W. Update on montelukast and its role in the treatment of asthma, allergic rhinitis and exercise-induced bronchoconstriction. *Expert Opin. Pharmacother.* 2007; 8 (13): 2173-87.
- Sullivan PW, Follin SL, Nichol MB. Transitioning the second-generation antihistamines to over-the-counter status: a cost-effectiveness analysis. *Med. Care* 41(12), 1382-1395 (2003).
- Sullivan PW, Follin SL, Nichol MB. Cost-benefit analysis of first-generation antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Pharmacoeconomics* 22(14), 929-942 (2004).
- Sullivan PW, Navaratnam P, Lorber R, Shekar T. The cost-effectiveness of treatment with desloratadine in patients with persistent allergic rhinitis. *Curr. Med. Res. Opin.* 26(6), 1389-1397 (2010).
- Sur DK, Scandale S. Treatment of allergic rhinitis. *Am. Fam. Phys.* 2010; 81: 1440-1446.
- Swamy BN, Chilov M, McClellan K, Petsoglou C. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in allergic conjunctivitis: meta-analysis of randomized trial data. *Ophthalmic epidemiology* 2007; 14: 311-319.
- Thomas M, Crawford I. Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers. *Emerg Med J* 2005;22(4):272-3.
- Transparantiefiche: Medicatie bij seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis (hooikoorts). Juli 2008. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie: [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be).
- Vacchiano C, Moore J, Rick GM, Crawley G. Fexofenadine effects on cognitive performance in aviators at ground level and simulated altitude. *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 2008; 79: 754-760.
- Valk PJ, Simons M. Effects of loratadine/montelukast on vigilance and alertness task performance in a simulated cabin environment. *Adv. Ther.* 2009; 26 (1): 89-98.
- van Wijk, R.G. Sublingual immunotherapy in children. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2008; 8: 291-298.
- Ventura, M.T., Carretta, A., Tummo, R.A., Buquicchio, R., Arsieni, A., Murgia, N. Clinical data and inflammation parameters in patients with cypress allergy treated with sublingual swallow therapy and subcutaneous immunotherapy. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2009; 22: 403-413.
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, et al. *Drug Allergy* (448 p). Ed. De Condé, Paris (2006). Disponible en ligne sur <http://www.immunocapinvitrosight.com>, section "books".

Vlastarakos P, Manolopoulos L, Ferekidis E, Antsaklis A, Nikolopoulos TP. Treating common problems of the nose and throat in pregnancy: what is safe? *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2008; 265: 499-508.

Waddell AN, et al. Intranasal steroid sprays in the treatment of rhinitis: is one better than another? *J.Laryngol.Otol.* 2003; 117 (11): 843-45.

Watanabe,A.S., Fonseca,L.A., Galvao,C.E., Kalil,J., Castro,F.F. Specific immunotherapy using Hymenoptera venom: systematic review. *Sao Paulo Med.J.* 2010; 128: 30-37.

Watanasomsiri, A., O. Poachanukoon, and P. Vichyanond. Efficacy of montelukast and loratadine as treatment for allergic rhinitis in children. *Asian Pac.J.Allergy Immunol.* 2008; 26 (2-3): 89-95.

Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 317 (7173): 1624-29.

Weinstein SF, et al. Onset of efficacy of montelukast in seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 26.1 (2005): 41-46.

Wilson AM, Orr LC, Sims EJ, Lipworth BJ. Effects of monotherapy with intra-nasal corticosteroid or combined oral histamine and leukotriene receptor antagonists in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2001 Jan;31(1):61-8.

Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis." *Am.J.Med.* 2004; 116 (5): 338-44.

Wilson,D.R., Lima,M.T., Durham,S.R. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; 60: 4-12.

Wöhrl,S., Gamper,S., Hemmer,W., Heinze,G., Stingl,G., Kinaciyan,T. Premedication with montelukast reduces local reactions of allergen immunotherapy. *Int.Arch.Allergy Immunol.* 2007; 144: 137-142.

Yanez A, Rodrigo G. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89: 479-484.