

Bureau de dépôt :  
8400 Oostende Mail  
P209156

Supplément "Folia Pharmacotherapeutica"  
Volume 39 – Numéro 2 – Février 2012

# REUNION DE CONSENSUS

25 novembre 2010

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

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE MALADIE-INVALIDITÉ  
COMITÉ D'ÉVALUATION DES PRATIQUES MÉDICALES EN MATIÈRE DE MÉDICAMENTS**

## **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. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER,  
Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, H. DENEYER, M. DE ROECK,  
Ph. EHLINGER, C. ELSÉN, 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 (RIZIV)

*Experts* : F. PIRSON, P. VAN DURME

*Représentants 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, Unité de gestion Politique Pharmaceutique,  
Service des soins de santé, INAMI

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

Institut national d'assurance maladie-invalidité  
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

REUNION DE CONSENSUS

**TRAITEMENT EFFICIENT DES  
AFFECTIONS ALLERGIQUES  
(RHINO-CONJONCTIVITE, ASTHME,  
ANAPHYLAXIE AUX VENINS D'HYMÉNOPTÈRES),  
ANAPHYLAXIE ET ANGIO-ŒDÈME**

**RAPPORT DU JURY**

Bruxelles, 25 novembre 2010



## I. PRÉFACE

Le jeudi 25 novembre 2010, une réunion de consensus a été organisée par l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) concernant l'utilisation des médicaments. Le sujet portait sur " Traitement efficace des affections allergiques (rhino-conjonctivite, asthme, anaphylaxie aux venins d'hyménoptères), anaphylaxie et angio-œdème".

Il appartient au Comité d'Évaluation des Pratiques Médicales en matière de Médicaments d'organiser de telles réunions de consensus deux fois par an. Les réunions de consensus visent à évaluer les pratiques médicales en matière de médicaments dans un domaine thérapeutique particulier et à formuler des recommandations à l'intention de tous les médecins prescripteurs. Cette réunion de consensus est la 24<sup>ème</sup>.

L'INAMI organise ces réunions de consensus selon une certaine méthodologie. Un jury multidisciplinaire dresse les directives en réponse aux questions posées. A cet effet, le jury se base d'une part sur l'analyse d'une large bibliographie élaborée par un groupe indépendant. Toutes les méta-analyses et revues systématiques pertinentes sont étudiées sur le plan de la qualité méthodologique en deux étapes. Des critères minimaux, tels que la stratégie de recherche systématique, la mention des sources et l'utilisation d'études randomisées, font fonction de filtres. Les études retenues ont été triées selon leur qualité méthodologique sur base de critères bien admis.

D'autre part, une présentation publique de rapports d'experts a résumé l'état des connaissances actuelles et celle-ci a été suivie d'un débat démocratique au cours duquel chaque participant (jury et public) a eu la possibilité de résumer son point de vue.

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 efficace 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 réunion de consensus.

Le texte ci-après présente les conclusions d'un jury indépendant multidisciplinaire (**texte court**). Il n'exprime donc pas forcément le point de vue de l'organisateur de la conférence de consensus, en l'occurrence l'INAMI ou le Ministère des Affaires Sociales.

Le **texte complet (long)** des conclusions, l'étude systématique de la littérature et les textes des experts peuvent être demandés auprès de M. Herman Beyers, INAMI, avenue de Tervueren 211, 1150 Bruxelles (n° de fax (02)739 77 11, e-mail [consensus@inami.fgov.be](mailto:consensus@inami.fgov.be)). Le texte complet peut être consulté également sur le site Internet de l'INAMI ([www.inami.fgov.be](http://www.inami.fgov.be): "Médicaments et autres ..." – "infos scientifiques" - "Réunions de consensus").

## II. 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)

### III. LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AOA	Angio-œdème acquis
AOH	Angio-œdème héréditaire
EBV	Epstein-Barr-Virus
FDA	Food and Drug Administration
FFP	Fresh Frozen Plasma
g	Gramme
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HRB NS	Hyper Réactivité Bronchique Non Spécifique
IgE	Immunoglobuline E
IM	Intramusculaire
ITS	Immunothérapie Spécifique
IV	Intraveineuse
kg	Kilogramme
kU	Kilo Units
LNIT	Immunothérapie intranasale locale
µg	Microgramme
mg	Milligramme
mL	Millilitre
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
TA	Acide tranexamique
U	Unités
VEMS	Volume expiratoire maximal seconde
VIT	Venom Immunotherapy

## IV. 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.

## V. 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 ?

###### 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.

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.

###### Efficacité

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> 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)

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.

### **Efficience**

Dans plusieurs études, les antihistaminiques de deuxième et troisième génération étaient généralement plus efficaces et meilleurs marchés par rapport au placebo. 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 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**

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.

### **Sécurité**

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)

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)

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

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)

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 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.

### **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 ?**

#### **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. L'utilisation d'antihistaminiques H<sub>1</sub> oraux de première génération n'est pas recommandée chez les enfants. (GRADE A, recommandation forte) 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.

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 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 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 cromoglicat (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 ?**

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 ?**

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.

Chez 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?**

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-hypophysio-surrénalien (GRADE B, faible recommandation).

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

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, levocétirizine, fexofénadine) chez les patients présentant des symptômes plus sévères (GRADE C, faible recommandation).

La levocétirizine (5 mg) possédant une efficacité thérapeutique supérieure à celle du montelukast (10 mg) et le montelukast étant plus onéreux que la levocétirizine, 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**

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.

Il agit moins fortement que les corticostéroïdes intranasaux. Son 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 allergique**

##### **1.5.1. Décongestionnants**

Les décongestionnants nasaux (éphédrine, pseudo-éphédrine et xylométazoline) 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.

Leur utilisation prolongée 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)**

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**

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**

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?**

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 anti-histaminiques 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 ?

#### 2.1.1. Efficacité thérapeutique

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

L'effet de la SCIT dans la rhinite allergique a été mis en évidence chez les adultes. (GRADE A) 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)**

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 présaisonnaire 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)**

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), mais qu'il existe une mauvaise tolérance aux extraits aqueux et qu'en Belgique, le produit est rarement utilisé ou pas du tout.

### **2.1.2. Efficacité comparative**

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**

On peut considérer que l'immunothérapie est efficiente après un certain nombre d'années, en raison de l'élimination du traitement médicamenteux.

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

### **2.1.4. Durée du traitement**

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**

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. La dose cumulée était de 150 µg.

SLIT: La dose cumulée pour la SLIT dans la rhinite allergique varie entre 1,9 et 4 mg.

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

### **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 saisonnier, en passant par l'ultra-rush ou la montée des doses classiques.

### **2.1.7. Sécurité**

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 ?**

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.

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

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 ?**

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 ?**

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 débuter une immunothérapie de manière correcte ?**

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 ?**

#### **3.1.1. Efficacité, généralités**

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).

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**

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 (Immunothérapie Spécifique) (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

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 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. (GRADE B, recommandation forte)

### 3.1.4. Durée du traitement

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. (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

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 hyperréactivité bronchique non-spécifique importante (PC20 histamine ou métacholine < 0,5 mg/mL). (GRADE B, recommandation forte)

Certaines différences sont à tenir compte entre les deux modalités d'ITS.

## **SCIT :**

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

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.

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 ?**

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 ?

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.

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 4 mg, SCIT 150 µg). (GRADE A, recommandation forte)

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. (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 ?

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 ?

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)

### 3.7. 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 bénéfiques 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 ?

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.

Les indications les plus importantes de la VIT (Venom Immunotherapy) chez l'adulte et chez l'enfant, sont reprises dans les tableaux 1 et 2.

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 schéma des facteurs de risque). (Forte recommandation)

**Tableau 1: Indications de la VIT chez l'adulte**

Réaction	Décision VIT	
Importante réaction locale	Non, sauf en cas :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- d'exposition professionnelle</li> <li>- d'augmentation de la réaction chez les apiculteurs (ou les membres de leur famille)</li> <li>- d'élévation du taux sérique de tryptase</li> </ul>
Réaction systémique:		
Urticaire uniquement	Non, sauf en cas :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- de patient à haut risque (forte exposition, pathologie cardiovasculaire, élévation du taux sérique de tryptase, phobie)</li> </ul>
Angio-œdème	Oui, sauf en cas :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- d'allergie aux abeilles chez un non-apiculteur (piqûre accidentelle)</li> </ul>
Symptômes respiratoires/ cardiovasculaires	Oui, sauf en cas :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- de test cutané et de test CAP négatifs</li> </ul>

**Tableau 2: 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 :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- d'allergie aux abeilles chez les enfants d'un apiculteur</li> <li>- élévation de la tryptase</li> <li>- urticaire pigmentosa</li> <li>- enfant (ou parents) phobiques</li> </ul>
Symptômes respiratoires/ cardiovasculaires	Oui, sauf en cas :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- test cutané et test CAP négatifs</li> </ul>

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

## Schéma des facteurs de risque :

### 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

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

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 ?

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.

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.

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 ?**

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 court 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 ?**

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 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 cette raison, il est conseillé qu'un matériel de réanimation complet ainsi qu'un médecin formé aux procédures de réanimation puissent être immédiatement présents.

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.

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.

## 5. ANAPHYLAXIE

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

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

- La 'World Allergy Organisation' (WAO) définit l'anaphylaxie comme étant « *une réaction d'hypersensibilité généralisée ou systémique qui met en péril le pronostic vital* ».
- 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*'.

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 3). 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 3. 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 lèvre) 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.

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

**Tableau 4 : Classification de l'anaphylaxie**

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, rauçité, 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

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

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. La prévalence de l'anaphylaxie est la plus élevée durant les premières années de vie, suivies juste après par l'adolescence.

Les facteurs de risque importants d'anaphylaxie sont résumés dans le tableau 5.

## Tableau 5. 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

Les causes d'allergie les plus fréquentes (voir tableau 6) 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).

**Tableau 6: Facteurs déclenchants**

<b>Facteur déclenchant</b>	<b>Adultes</b>	<b>Enfants</b>
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%

### 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 ?

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.

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)

Il n'y a pas de contre-indications absolues à l'administration d'adrénaline ni chez l'adulte, ni chez l'enfant.

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 deltoideus car la résorption est plus rapide dans la cuisse.

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, rauçité, 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.

## Dose

### *Voie intramusculaire*

Adultes: 0,5 mg (soit 0,5 mL d'une ampoule de 1 mg/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

## Présentations disponibles

L'adrénaline est disponible en ampoules à une concentration de 0,4 mg/mL, 0,8 mg/mL et 1 mg/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.

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.

## Indications pour la prescription

Il y a six indications absolues pour la prescription d'adrénaline auto-injectable :

- 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.

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 ?**

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 ?**

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 ?**

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 ?**

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 ?**

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.

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 piqures 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.

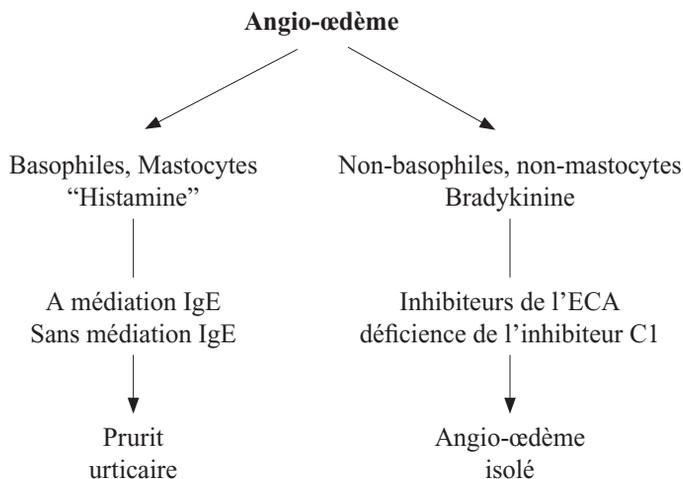
Surtout chez les adolescents, un aliment constitue une cause très fréquente d'anaphylaxie parce que ce groupe d'âge devient plus indépendant mais ne possède encore qu'un éclairage limité à propos de la maladie.

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-OEDÈME

### 6.1. Quelle est la définition de l'angio-œdème? Quelle est la différence avec l'anaphylaxie ?

Figure 1



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 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. (voir figure 1)

Parmi les formes à médiation par la bradykinine, on distingue l'AOH (Angio-œdème héréditaire) (3 types), l'AOA (Angio-œdème acquis) et l'angio-œdème imputable aux inhibiteurs de l'ECA.

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 sont normales 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'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.

## 6.2. Quels sont les facteurs déclenchant l'angio-œdème ?

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?

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>. 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. (voir figure 2) Si ces produits ne sont pas disponibles, on peut envisager l'acide tranexamique.

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 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

### **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.

### **Acide tranexamique (Exacyl ®)**

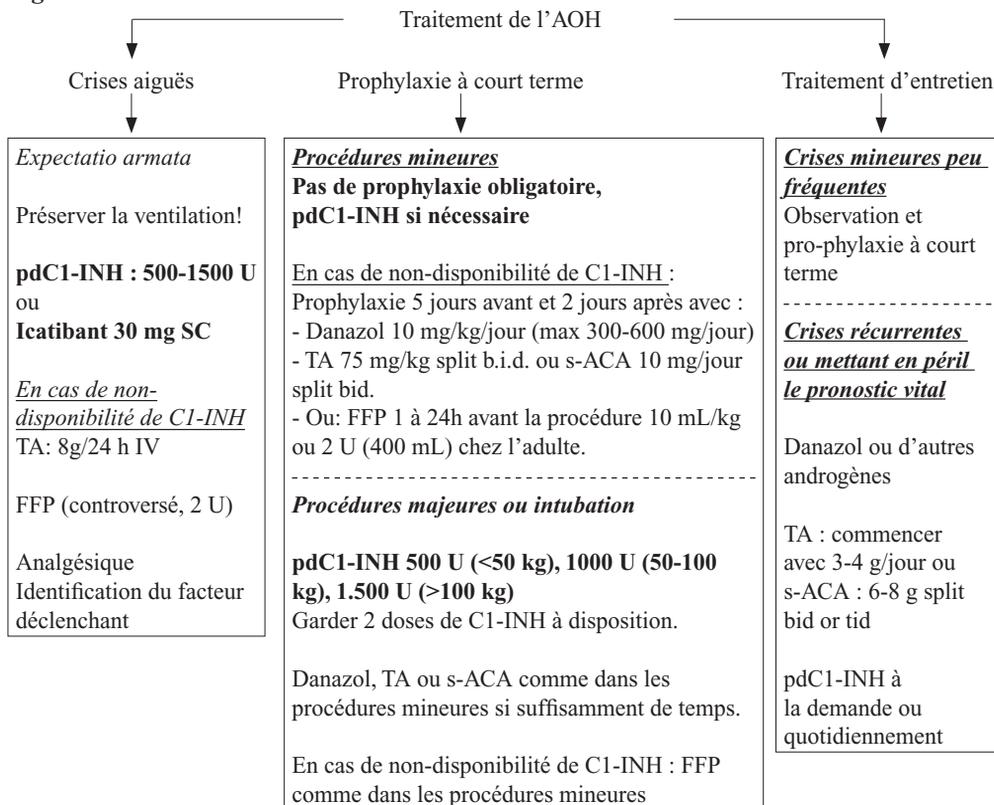
L'acide tranexamique inhibe la formation de plasmine (à partir des plasminogènes) et inhibe indirectement la synthèse de la bradykinine. Ce médicament n'est pas enregistré pour ces indications. Il est disponible en Belgique en comprimés, en ampoule à usage oral et à usage IV, il est remboursé en catégorie B.

Posologie :

Crise aiguë : adultes 4 x 1-2 g/jour per os, enfants 4 x 1 g/jour per os

## 6.4. Est-il possible de prévenir une récurrence d'angio-œdème ?

Figure 2:



TA: Acide tranexamique,  
s-ACA: acide s-aminocaproïque,  
FFP: Fresh Frozen Plasma  
pdC1-INH: plasma derived C1 inhibitor

### 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.

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.

## 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.

## 7. 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 cromoglicat 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 cromoglicat 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-effective, 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 'passport 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.