

Cette version online contient toutes les mises à jour disponibles au sujet de la prise en charge médicamenteuse du rhume des foins, suivies par la Fiche de transparence de juillet 2008.

Rhino-conjonctivite allergique saisonnière (rhume des foins)

Date de recherche jusqu'au 15 septembre 2015

Traitement médicamenteux du rhume des foins

Une nouvelle *Cochrane Review* évalue l'efficacité des **antihistaminiques H₁ par voie locale et des inhibiteurs de la libération des médiateurs** dans le traitement de la rhino-conjonctivite allergique saisonnière et non saisonnière (30 RCT portant au total sur 4.344 patients). 30 RCT étaient incluses avec 11 produits.

Tous les antihistaminiques H₁ par voie locale et les inhibiteurs de la libération des médiateurs ayant été étudiés semblent diminuer à court terme les symptômes de la rhino-conjonctivite allergique saisonnière, en comparaison avec le placebo. Il n'y a pas de données concernant leur efficacité au-delà du terme de 8 semaines. Il existe peu de comparaisons directes entre les différents produits, les études sont généralement de petite taille et les critères d'évaluation varient.

Les antihistaminiques H₁ par voie locale et les inhibiteurs de la libération des médiateurs semblent en général inoffensifs et bien tolérés.

En raison du manque de qualité et d'uniformité dans le rapport des critères d'évaluation, il est difficile de synthétiser les résultats et de formuler des conclusions définitives ^{a, 1}.

- a. Cette *Cochrane Review* a identifié 30 RCT portant au total sur 4.344 participants et 17 comparaisons différentes entre médicaments, concernant 11 produits : nédocromil, cromoglycate, olopatadine, kétotifène, azélastine, émédastine, lévocabastine, méquitazine, bepotastine, une association d'antazoline et de tétrazoline, une association de lévocabastine et de pemirolast. Ces produits ont été comparés avec un placebo ou entre eux, parfois au sein d'une même RCT. La qualité des études incluses était variable. Les études étaient de courte durée: de 1 à 8 semaines. Le critère d'évaluation primaire de cette *Cochrane Review* était combiné: prurit oculaire, irritation, larmolement et photophobie (évalué à partir d'un questionnaire). Les critères d'évaluation ayant été rapportés différemment dans les études, il était souvent impossible de réunir les résultats de différentes études.
Dans 8 RCT, le nédocromil ou le cromoglycate ont été comparés avec un placebo. L'azélastine a été comparée avec un placebo dans 8 RCT. La lévocabastine a été comparée avec un placebo dans 5 RCT. L'olopatadine a été comparée avec un placebo ou l'absence de traitement dans 2 RCT. Le kétotifène a été comparé avec un placebo dans 1 RCT de petite taille. La bepotastine a été comparée avec un placebo dans 1 RCT.
Des études individuelles contrôlées par placebo suggèrent que les antihistaminiques H₁ par voie locale et les inhibiteurs de la libération des médiateurs sont plus efficaces que le placebo sur certains symptômes oculaires. Les effets indésirables semblent être peu fréquents.
Les études comparatives directes entre deux produits actifs sont moins nombreuses et utilisent en outre des critères d'évaluation différents. On ne dispose pas de suffisamment de données pour pouvoir conclure que tel produit à usage local soit plus efficace que les autres.

D'après *La Revue Prescrire*, l'association « **azélastine par voie intranasale + fluticasone** » ne représente aucun bénéfice clinique en comparaison avec une monothérapie ^{a, 2}. Dans 4 RCT incluant au total environ 4.000 patients, l'association fixe s'avérait plus efficace que chacun de ces deux produits utilisés en monothérapie. La différence étant seulement de 1 à 2 points sur une échelle d'évaluation symptomatique de 24 points, on peut donc douter de l'impact clinique de l'effet.

- a. Trois de ces RCT, dans lesquelles les produits en monothérapie contenant les mêmes excipients et administrés avec le même type de pulvérisateur que le thérapie par association, ont été réunies dans une méta-analyse ayant déjà été mentionnée dans la mise à jour de la Fiche de transparence de 2012 ³. La quatrième RCT concerne l'étude d'enregistrement proprement dite, dans laquelle l'association fixe a été comparée avec chacun des deux produits commercialisés en monothérapie ⁴.

Une synthèse méthodique et une méta-analyse ont étudié l'efficacité de **la désensibilisation par voie sublinguale** dans la rhino-conjonctivite allergique saisonnière provoquée par des pollen de graminées (13 RCT incluant au total 4.659 patients) ^{a, 1}. Bien que la désensibilisation par voie sublinguale soit associée, en comparaison avec le placebo, à une amélioration statistiquement significative sur un score symptomatique et un score évaluant l'utilisation d'autres médicaments contre le rhume des foins, on peut douter de l'impact clinique de cette différence. Le bénéfice obtenu avec la désensibilisation par voie sublinguale, en comparaison avec le placebo, comporte moins de 1 point sur un score symptomatique de 0 à 18 ou 21 points, et même le bénéfice en termes de consommation de médicaments est faible (différence moyenne standardisée -0.24). 61 % des participants ayant bénéficié de la thérapie par voie sublinguale, présentaient des effets indésirables imputés au traitement, contre 21 % des utilisateurs placebo.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient une sensation de démangeaison ou de brûlure dans la bouche et des troubles gastro-intestinaux ⁵.

Le bénéfice de la désensibilisation par voie sublinguale est donc douteux et les effets indésirables sont fréquents ^{1, 5}.

- a. Cette méta-analyse a trouvé 13 RCT incluant au total 4.659 patients atteints de rhino-conjonctivite allergique saisonnière, dans lesquelles la désensibilisation par voie sublinguale contre le pollen des graminées a été comparée à un placebo. 8 RCT ont évalué un extrait allergénique en particulier, les 5 autres RCT ont évalué un extrait de 5 différentes sortes de graminées. Le traitement durait en moyenne 22 semaines, dont en moyenne 14 (un seul extrait allergénique) à 17 semaines (extrait de 5 sortes de graminées) avant le début de la saison des pollens. Les participants ont été évalués grâce à un score symptomatique (0 à 18 points dans 11 études, 0 à 21 points dans 2 études) et recevaient également un score en fonction de la consommation d'autres médicaments contre le rhume des foins (antihistaminiques H₁ en corticostéroïdes). La différence moyenne standardisée en termes de score symptomatique entre la désensibilisation par voie sublinguale et le placebo était de -0.28 (IC à 95 % -0,37 à -0,19), ce qui est considéré comme un faible effet. Dans les 11 études ayant utilisé la même échelle d'évaluation symptomatique (0 à 18 points), la différence absolue était de -0.83 points (IC à 95 % -1,03 à -0,63). Même la consommation d'autres médicaments contre le rhume des foins était statistiquement significativement moins élevée dans le groupe bénéficiant de la désensibilisation par voie sublinguale : la différence moyenne standardisée était de -0.24 (IC à 95 % -0,31 à -0,17). Ceci est considéré comme un faible effet. Etant

donné que différents systèmes ont été utilisés pour les scores d'évaluation de la consommation de médicaments, on n'a pas pu mener une analyse des scores originaux concernant la consommation médicamenteuse.

70 % des participants ayant bénéficié de la désensibilisation par voie sublinguale, ont présenté des effets indésirables, contre 45 % des participants ayant pris un placebo.

Les effets indésirables susceptibles d'être imputés au traitement ont été rapportés dans 9 des 13 RCT et ils étaient trois fois plus fréquents avec la désensibilisation par voie sublinguale qu'avec le placebo (61 % contre 21 %). On n'a pas constaté de réactions anaphylactiques. 9 participants bénéficiant de la désensibilisation par voie sublinguale ont toutefois présenté un effet indésirable qui devait être traité par épinéphrine, contre 3 participants dans le groupe placebo. Parmi ces effets indésirables, 7 cas ont été imputés au traitement dans le groupe de désensibilisation par voie sublinguale, contre 0 cas dans le groupe placebo. Le nombre d'incidents étant faible, la différence n'est pas statistiquement significative.

Le spray nasal contenant de **l'acide cromoglicique**, qui était utilisé pour le traitement préventif de la rhinite allergique, a été retiré du marché ⁶.

Effets indésirables

Des effets indésirables oculaires et autres liés à la **lévocabastine** à usage ophtalmologique ont été rajoutés en 2014 dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Il s'agit des effets indésirables suivants : douleur oculaire, vision floue, œdème des paupières, conjonctivite, gonflement des yeux, blépharite, hyperémie oculaire, larmolement des yeux, réaction au site d'administration incluant sensation de brûlure, irritation oculaire et prurit oculaire ; œdème angioneurotique, hypersensibilité, dermatite de contact et urticaire.

Certains effets indésirables de la lévocabastine sont donc difficiles à distinguer des symptômes de l'allergie initiale. En l'absence d'une amélioration des symptômes, il convient d'envisager d'arrêter l'utilisation de lévocabastine ⁷.

Références

1. Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, et al. Efficacy of Grass Pollen Allergen Sublingual Immunotherapy Tablets for Seasonal Allergic Rhinoconjunctivitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015;175:1301-9, Aug 1. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.2840.
2. Rédaction Prescrire. Azelastine + fluticasone - Dymista. Rhinite allergique. En rester à une monothérapie par voie nasale. *La Revue Prescrire* 2015;35:412.
3. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1282-9 e10, May. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.077.
4. HAS - Commission de la Transparence. DYMISTA 137 µg/50 µg, suspension pour pulvérisation nasale. 2014, February 5.
5. O'Malley PG. Caveat emptor on sublingual immunotherapy. *JAMA Int Med* 2015;175:1310. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.
6. CBIP. Informations récentes octobre 2014. *Folia Pharmacotherapeutica* 2014;41:86-8.

7. Rédaction Prescrire. Levocabastine collyre. Hypersensibilités et autres effets indésirables ajoutés aux RCP. La Revue Prescrire 2015;35:423.

Rhino-conjonctivite allergique saisonnière (rhume des foins)

Date de publication jusqu'au 1er septembre 2014

Traitement médicamenteux du rhume des foins

Entre 2008 et 2012, l'AAAI/ACAAI a rassemblé les données sur 23,3 millions **d'injections d'immunothérapie allergénique par voie sous-cutanée**¹. Un seul accident fatal a été enregistré, et l'incidence des réactions systémiques se stabilisait à 0,1 %, dont 90 % étaient de nature légère ou modérée. Une diminution de la dose pendant la saison des pollens peut réduire le risque de réactions allergiques. L'association d'immunothérapies par voie sous-cutanée aboutit à un risque accru de réactions allergiques systémiques.

Il convient de toujours prendre les précautions nécessaires, même si les réactions systémiques graves à l'immunothérapie sous-cutanée sont rares, et il convient de toujours rester vigilant quant à une éventuelle réaction de type anaphylactique^{2 3}.

Traitement médicamenteux du rhume des foins chez l'enfant

Une étude randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo^a, menée auprès de 360 enfants entre 6 et 11 ans, a observé une différence significative en faveur de la **rupatadine** (antihistaminique oral) par rapport au placebo sur le score total des symptômes nasaux pendant 4 semaines^{4 5}. Les effets indésirables étaient rares et non sévères dans les deux groupes.

- a. Une étude randomisée en double aveugle portant sur 360 enfants entre 6 et 11 ans ayant reçu le diagnostic d'une rhinite allergique persistante, a évalué l'effet de la rupertadine (solution orale, 1 mg/ml, dose adaptée au poids corporel) par rapport à un placebo. La dose pour les enfants était basée sur des études pharmacocinétiques antérieures menées chez des enfants dans ce groupe d'âge. Le critère d'évaluation primaire, un changement au niveau du score total des symptômes nasaux (congestion nasale, éternuements, rhinorrhée et démangeaisons au niveau du nez, de la bouche, de la gorge ou des oreilles) après 4 semaines de traitement, différait significativement entre la rupertadine ($-3,1 \pm 2,1$ ou diminution de 43,1 %) et le placebo ($-2,5 \pm 1,9$ ou diminution de 34,7 %) et cette différence restait significative après 6 semaines de traitement ($-3,3 \pm 2,1$ contre $-2,7 \pm 1,9$, $p = 0,048$). L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était de légères céphalées (12,8 % avec la rupertadine contre 5,6% avec le placebo, $p < 0,001$), qui disparaissaient généralement après 1 jour.

Une étude randomisée^b incluant 271 enfants entre 6 et 11 ans souffrant de rhinite allergique saisonnière a observé un effet significatif sur la congestion nasale avec le **furoate de mométasone** sous forme de spray nasal (100 µg) par rapport au placebo pendant 4 semaines^{5 6}.

- a. Une étude randomisée incluant 271 enfants entre 6 et 11 ans atteints de rhinite allergique saisonnière (≥ 1 an) a évalué l'effet du furoate de mométasone sous forme de spray nasal (100 μg , 1 x par jour, 1 nébulisation par narine) pendant 4 semaines, par rapport à un placebo. Le critère d'évaluation primaire était le changement au niveau du score total des symptômes nasaux (rhinorrhée, congestion nasale, démangeaisons au niveau du nez et éternuements). La congestion était réduite de 0,53 points (23,7 %) avec le furoate de mométasone, contre 0,28 points (7,8 %) avec le placebo pendant les 15 premiers jours ($p < 0,001$). La différence entre les traitements est de 0,25 points (IC à 95 % 0,12 à 0,38). Après 4 semaines d'étude, la différence entre les traitements comportait toujours 0,26 points (IC à 95 % 0,12 à 0,40). Les effets indésirables étaient comparables dans les groupes.

Chez les enfants aussi, des études comparatives contrôlées évaluant les différentes options restent nécessaires.

Références

1. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, et al. AAAAI/ACAAI Surveillance Study of Subcutaneous Immunotherapy, Years 2008-2012: An Update on Fatal and Nonfatal Systemic Allergic Reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:161-7 e3, Mar-Apr. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.01.004.
2. Amrol DJ. Fatalities Are Rare With Subcutaneous Allergen Immunotherapy. *NEJM Journal Watch* 2014.
3. Smith WB. Allergen immunotherapy. *Australian Prescriber* 2014;37, June.
4. Potter P, Maspero JF, Vermeulen J, et al. Rupatadine oral solution in children with persistent allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:144-50, Mar. DOI: 10.1111/pai.12036.
5. Barr JG, Al-Reefy H, Fox AT, et al. Allergic rhinitis in children. *BMJ* 2014;349:g4153. DOI: 10.1136/bmj.g4153.
6. Meltzer EO, Baena-Cagnani CE, Gates D, et al. Relieving nasal congestion in children with seasonal and perennial allergic rhinitis: efficacy and safety studies of mometasone furoate nasal spray. *World Allergy Organ J* 2013;6:5. DOI: 10.1186/1939-4551-6-5.

Rhino-conjonctivite allergique saisonnière (rhume des foins)

Date de recherche jusqu'au 1er septembre 2013

Nouvelles données concernant le traitement non médicamenteux du rhume des foins

Dans un article de synthèse du *Drug and Therapeutics Bulletin*, on mentionne une méta-analyse ayant évalué l'efficacité d'une **solution saline isotonique pour lavage nasal** en cas de rhinite allergique^{a,1,2}. La méta-analyse révélait que l'application de ce simple traitement pendant quelques semaines diminuait d'un tiers les symptômes de rhinite. Davantage d'études sont nécessaires pour connaître la forme et la fréquence d'administration optimales².

- a. La méta-analyse incluait 10 études, dont 7 RCT. Concernant le critère d'évaluation "symptômes de rhinite", on disposait de 4 RCT ouvertes (n = 160) concernant une durée de traitement de 2 à 7 semaines. Les patients ayant effectué un lavage nasal 3 x par jour voyaient leurs symptômes (éternuements, prurit, nez bouché et sécrétions) davantage soulagés que les patients du groupe témoin n'ayant pas fait de lavage nasal (diff. moyenne 32,5 %; IC à 95 % 6,6 à 58,4 %, p = 0,014). Le recours à des médicaments était également moins important après un lavage nasal, mais la différence avec le groupe témoin n'était pas statistiquement significative (diff. moyenne 25,4 %; IC à 95 % -5,7 à 56,4 %).

Une étude randomisée contrôlée par placebo a comparé l'effet d'un traitement de 8 semaines comprenant « **acupuncture** + cétirizine si nécessaire », « acupuncture factice + cétirizine si nécessaire », ou « cétirizine si nécessaire », chez 422 patients atteints de rhinite allergique^{a,3,4}. Après 8 semaines, mais pas après 16 semaines, l'acupuncture résultait en une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie, critère d'évaluation primaire, mais l'impact clinique de la différence observée reste incertain³.

- a. 422 patients atteints de rhinite allergique et de sensibilisation IgE-médiée au pollen de bouleau et de graminées, ont été randomisés entre 3 groupes: « acupuncture + cétirizine si nécessaire », « acupuncture factice + cétirizine si nécessaire », ou « pas d'acupuncture, cétirizine si nécessaire ». Le critère d'évaluation primaire consistait en une amélioration du score sur le *Rhinitis Quality of Life Questionnaire*. A la fin des 8 semaines de traitement, la différence moyenne avec l'acupuncture factice était de 0,5 points (IC à 97,5 % 0,2 à 0,8); la différence avec l'absence d'acupuncture était de 0,7 points (IC à 97,5 % 0,4 à 1,0). Le nombre de patients répondeurs (amélioration du score d'au moins 0,5 points, ce qui est significatif d'un point de vue clinique d'après des études antérieures) était de 71 % avec l'acupuncture, de 56 % avec l'acupuncture factice et de 44 % sans acupuncture (p < 0,001). Après 16 semaines, il n'y avait pas de différences entre les 3 groupes (différence moyenne acupuncture vs.

acupuncture factice -0,1 (IC à 97,5 % -0,4 à 0,1); différence moyenne acupuncture vs. pas d'acupuncture -0,1 (IC à 97,5 % -0,3 à 0,1)).

Nouvelles données concernant le traitement médicamenteux du rhume des foins

Après la synthèse de *Cochrane* qui avait été abordée dans la mise à jour des Fiches de transparence (2011), deux nouvelles synthèses méthodiques ont paru concernant le profil d'efficacité et d'innocuité de la **désensibilisation par voie sublinguale**.

Une synthèse méthodique a trouvé des preuves limitées d'un plus grand effet de la désensibilisation par voie sublinguale sur les symptômes de rhinite et de conjonctivite par rapport au placebo⁵⁻⁷. Une méta-analyse n'était pas possible d'après les auteurs en raison de la forte hétérogénéité, entre autres au niveau des posologies et du schéma d'administration. La plupart des études ne donnant pas suffisamment d'informations statistiques, et les effets indésirables n'étant pas rapportés de manière uniforme, les informations disponibles ne permettaient pas de tirer des conclusions quant à la sécurité de la thérapie. Nombre d'études n'ont examiné qu'un seul extrait en particulier (par exemple pour le pollen des graminées, les acariens, ...), alors que dans la réalité, la plupart des patients sont allergiques à plusieurs allergènes. La durée et la dose optimales de traitement restent incertaines⁸.

Des études comparatives directes entre l'immunothérapie par voie sous-cutanée ou sublinguale ont fourni des preuves médiocres en faveur d'un plus grand effet sur les symptômes de rhinite et de rhino-conjonctivite après la thérapie par voie sous-cutanée^{a,8}.

- a. La synthèse méthodique incluait 63 études contrôlées par placebo:
 - 39 études ont examiné des enfants et des adultes atteints de rhinite (n = 2.985). Les allergènes suivants ont été étudiés : graminées, acariens, arbres, mauvaises herbes, chats et moisissures. Dans 21 études sur les 39 études (58 %), on a relevé un effet statistiquement significatif.
 - 13 études ont examiné des enfants et des adultes atteints de conjonctivite (n = 1.074); dans 46 %, on a relevé un effet statistiquement significatif.
 - La thérapie par voie sublinguale était plus fréquemment associée à des réactions locales que dans le groupe témoin. Des réactions systémiques étaient rarement rapportées et survenaient plus fréquemment dans le groupe traité. On n'a rapporté aucun cas de réaction anaphylactique ou potentiellement fatale.
 - 6 études (n = 412) ont évalué la thérapie par voie sublinguale et sous-cutanée chez des enfants et des adultes atteints de rhinite ou de rhino-conjonctivite allergique. La période de suivi durait entre 1 et 6 ans. Dans toutes les études, la thérapie par voie sous-cutanée était associée à une plus grande amélioration des symptômes ; dans 1 étude, la différence avec la thérapie par voie sublinguale était statistiquement significative. Il n'y avait pas de différences en ce qui concerne le recours à des médicaments. Toutes les études rapportaient des informations sur le profil d'innocuité, mais les effets indésirables n'étaient pas mesurés ni rapportés de manière uniforme. Des réactions locales étaient fréquemment observées. Un cas de réaction

anaphylactique suite à l'immunothérapie par voie sous-cutanée a été rapporté.

Références

1. Anonymous. An update on the management of hay fever in adults. *DTB* 2013;51:30-33
2. Hermelingmeier KE, Weber RK, Hellmich M, et al. Nasal irrigation as an adjunctive treatment in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:e119-25. doi:10.2500/ajra.2012.26.3787
3. Moloo J. Acupuncture for allergic rhinitis? *Journal Watch General Medicine* March 28, 2013. Comment on: Brinkhaus B, et al. Acupuncture in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Intern Med* 2013;158:225 (<http://annals.org/article.aspx?articleid=1583578>)
4. Brinkhaus B, Ortiz M, Witt CM. Acupuncture in patients with seasonal allergic rhinitis. *Annals of Internal Medicine* 2013;158:225-34
5. Amrol DJ. Sublingual immunotherapy is effective for allergic rhinitis and asthma. *Journal Watch General Medicine* April 2, 2013. Comment on: Lin SY, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma. *JAMA* 2013;309:1278-88. (<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.2049>)
6. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma. *JAMA* 2013;309:1278-88. (<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.2049>)
7. Lin SY, Erekosima N, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-specific immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and/or asthma: Comparative effectiveness review No. 111. AHRQ Publication No. 13-EHC061-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2013
8. Nelson HS. Is sublingual immunotherapy ready for use in the United States? *JAMA* 2013;309:1297-8

Rhino-conjonctivite allergique saisonnière (rhume des foins)

Date de recherche jusqu'au 1er septembre 2012

Y a-t-il de nouvelles données concernant le traitement médicamenteux?

Antihistaminiques H₁ à usage oral

Depuis la parution de la Fiche de transparence, deux nouveaux antihistaminiques H₁ à usage oral ont été lancés sur le marché belge. La **rupatadine** s'est avérée plus efficace que le placebo pour soulager les symptômes de rhume des foins. On n'a pas observé de différences significatives entre la rupertadine et la loratadine ou la cétirizine^a. La **bilastine** s'avérait elle aussi plus efficace que le placebo, mais pas plus efficace ni plus sûre que la cétirizine ou la desloratadine^b.

- a. Trois RCT portant au total sur 720 patients atteints de rhinite allergique saisonnière; durée des études: 2 semaines. La moyenne du score symptomatique quotidien total diminuait de 33 % avec la rupertadine, contre une diminution de 15 % avec le placebo, une différence significative. On n'a pas observé de différences significatives en termes d'efficacité en comparaison avec la cétirizine ou la loratadine. Aucune comparaison directe des effets indésirables liés aux différents antihistaminiques n'a été rapportée^{1,2}.
- b. Trois RCT portant au total sur environ 2.000 patients atteints de rhinite allergique saisonnière; durée des études: 2 semaines. La bilastine s'est avérée dans chaque cas plus efficace que le placebo pour diminuer le score symptomatique. On n'a pas observé de différences significatives en termes d'efficacité en comparaison avec la cétirizine ou la desloratadine; le profil d'innocuité des 3 antihistaminiques était comparable³.

Corticostéroïde à usage nasal + antihistaminique à usage nasal comparés à un placebo

Dans le traitement local intranasal du rhume des foins, les corticostéroïdes par voie nasale sont les mieux étudiés et les plus efficaces, mais cela peut prendre plusieurs jours avant d'obtenir un résultat satisfaisant. Dans des études de courte durée chez des patients présentant des symptômes modérés à sévères de rhume des foins, l'association d'azélastine (un antihistaminique par voie intranasale) à la fluticasone par voie s'est avérée plus efficace que chacun de ces deux produits en monothérapie. Le traitement s'avérait efficace dès le premier jour. On ne dispose pas de données concernant un traitement de plus de 2 semaines. Il n'existe pas d'association fixe de ces deux médicaments en Belgique^a.

- a. Synthèse non méthodique et méta-analyse de 3 RCT non publiées portant au total sur 3.398 patients présentant des symptômes modérés à sévères de rhume des foins. Les patients ont été randomisés entre 4 groupes: azélastine, fluticasone dipropionate, association des deux, placebo. Le spray était administré 2 fois par jour et la durée des études était de 14 jours. Le critère d'évaluation primaire était le score symptomatique nasal sur une échelle de 0-24 points. Au moment de l'instauration du traitement, ce score s'élevait en moyenne à 19 points. A la fin du traitement, le score avait diminué de 5,7 points dans le groupe traité

avec l'association, de 5,1 points dans le groupe traité avec la fluticasone, de 4,4 points dans le groupe traité à l'azélastine et de 3,0 points dans le groupe placebo. Tous les traitements actifs s'avéraient significativement supérieurs au placebo; l'association s'avérait plus efficace que les monothérapies^{4,5}.

Comparaison des différentes préparations ophtalmologiques: antihistaminiques comparés entre eux et avec les inhibiteurs de la libération de médiateurs

Des études récentes confirment le message de la Fiche de transparence: le profil d'efficacité et d'innocuité ne varie pas beaucoup d'un antihistaminique ophtalmologique à l'autre (olapatadine versus kétotifène). On n'a pas non plus constaté de différences cliniquement pertinentes entre les antihistaminiques olapatadine ou kétotifène et l'acide cromoglicique, un inhibiteur de la libération de médiateurs⁶.

Désensibilisation sublinguale comparée à un placebo

Un extrait allergénique de pollens de 5 sortes de graminées différentes pour la désensibilisation sublinguale a été étudié chez 633 patients adultes pendant 3 ans. Le traitement instauré 2 ou 4 mois avant le début de la saison des pollens a été comparé à un placebo. Le critère d'évaluation primaire était un score symptomatique de 0 à 18, qui tenait compte également de l'utilisation d'autres médicaments contre le rhume des foins. Après 3 ans de traitement, ce score s'élevait à 5,3 points dans le groupe placebo et à 3,5 points dans les groupes traités activement, une différence statistiquement significative mais dont l'impact clinique est limité. Aucune différence significative n'a été observée entre la durée de traitement plus courte et plus longue. Les principaux effets indésirables étaient des démangeaisons buccales et une irritation de la gorge^{7,8}.

Y a-t-il de nouvelles données concernant les effets indésirables?

La place des vasoconstricteurs dans la prise en charge de la rhinite allergique, qu'ils soient à usage oral ou nasal, est très limitée. Leur profil d'efficacité est peu documenté. L'ANSM, l'Agence française des médicaments, suit depuis quelques années de près les données de pharmacovigilance concernant les vasoconstricteurs à usage oral ou nasal. Plusieurs cas d'accidents cardio-vasculaires graves ont été rapportés, parmi lesquels des cas d'infarctus du myocarde et d'AVC, même chez de jeunes personnes. D'autres effets indésirables graves se manifestaient au niveau du système nerveux central, tels que des convulsions. Le type d'effets indésirables ne varie pas en fonction de la forme d'administration, mais leur fréquence était plus importante avec les préparations à usage oral. L'ANSM conclut que la durée de traitement maximale de 5 jours ne doit pas être dépassée et que ces médicaments

sont contre-indiqués chez les enfants âgés de moins de 15 mois, chez les personnes présentant un risque cardio-vasculaire accru ou les personnes ayant des antécédents de convulsions⁹.

Références

1. Bijl D. Rupatadine: symptomatische behandeling allergische rhinitis en urticaria bij volwassenen en tieners. *Geneesmiddelenbulletin* 2012;46:30-1.
2. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Informations récentes. *Folia Pharmacotherapeutica* 2010;37:5-6.
3. Rédaction Prescrire. Bilastine (Bilaska®, Inoriat®): encore un antihistaminique H1 sans avantage. *Revue Prescrire* 2011;31:894.
4. Amrol DJ. Combination nasal steroid-antihistamine is more effective than either agent alone. *J Watch Gen Med* June 19, 2012. Comment on: Carr W, Bernstein J, Lieberman P, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1282-9.
5. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1282-9.
6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Olapatadine for the treatment of allergic conjunctivitis: a review of the clinical efficacy, safety, and cost-effectiveness. March 2012. www.cadth.ca
7. Amrol DJ. Sublingual tablets alleviate grass allergy symptoms. *J Watch Gen Med* September 27, 2011. Comment on: Didier A, Worm M, Horak F, et al. Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass-pollen induced rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:559-66.
8. Didier A, Worm M, Horak F, et al. Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass-pollen induced rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:559-66.
9. Rédaction Prescrire. Décongestionnants vasoconstricteurs et risques cardiovasculaires: compléter les RCP ne suffit pas. *Revue Prescrire* 2011;31:660.

Traitement médicamenteux de la rhino-conjonctivite allergique saisonnière (rhume des foins)

Date de recherche jusqu'au 1^{er} septembre 2011

Y-a-t-il de nouvelles données concernant le traitement médicamenteux?

Désensibilisation sublinguale

Une mise à jour récente d'une revue Cochrane inclut des dizaines de nouvelles études, mais les conclusions de la publication originale restent inchangées: la désensibilisation par voie sublinguale a un effet positif sur les symptômes de rhinite et le besoin de médicaments, mais le bénéfice est limité (39 RCT portant au total sur 4.084 patients)^a. Un effet comparable a également été constaté sur les symptômes de conjonctivite (30 RCT portant au total sur 3.180 patients)^b. Les études sont très hétérogènes en ce qui concerne leur durée, la préparation utilisée, le critère d'évaluation, la population. Il n'y a pas d'étude ayant comparé la désensibilisation sublinguale à la forme d'administration par voie sous-cutanée ou aux antihistaminiques ou corticoïdes³.

- a. Une méta-analyse rassemble 39 RCT portant au total sur 4.084 patients souffrant de rhinite allergique saisonnière. Les préparations étudiées étaient très hétérogènes: extrait allergénique d'une seule sorte de graminées, de plusieurs graminées ou d'autres plantes et arbres. La désensibilisation sublinguale s'avérait un peu plus efficace que le placebo sur le score thérapeutique: DMS = -0,30 (IC à 95% de -0,41 à -0,19) et sur le score des symptômes de rhinite: DMS = -0,93 (IC à 95% de -1,69 à -0,17). L'analyse des préparations ne contenant que des pollens de graminées (préparations monocomposées et multiples) donne des résultats comparables. On n'a pas observé d'effets indésirables systémiques graves, mais des effets indésirables locaux ont plus souvent été rapportés dans le groupe traité de manière active, tels qu'un oedème de la bouche et des lèvres¹.
- b. Une méta-analyse rassemble les résultats de 30 RCT portant au total sur 3.180 patients souffrant de (rhino-)conjonctivite allergique saisonnière. La durée des études était de 4 à 36 mois; aussi bien des enfants que des adultes ont été examinés. Les préparations étudiées étaient très hétérogènes: extrait allergénique d'une seule sorte de graminées, de plusieurs graminées ou d'autres plantes et arbres. La désensibilisation sublinguale s'avérait un peu plus efficace que le placebo sur le score total des symptômes oculaires: DMS = -0,38 (IC à 95% de -0,50 à -0,25)².

Un extrait allergénique de 5 pollens de graminées est disponible depuis peu en Belgique (Oralair®); ce médicament doit être administré quotidiennement à partir du 4^e mois qui précède le début de la saison pollinique jusqu'à la fin de celle-ci. Ce médicament n'est que peu documenté: 1 étude randomisée chez l'adulte et 1 étude chez l'enfant. Les deux études ont révélé un effet statistiquement significatif mais sans grand impact clinique: une différence d'environ 1,5 points sur une échelle des symptômes de 0 à 18. Les patients traités avec cette préparation devaient prendre, par saison pollinique, environ 10 jours de moins leurs médicaments contre la rhinite allergique. Aucun effet indésirable systémique grave n'a été observé^{3,4}.

Références

1. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 12. Art. No.: CD002893. DOI: 10.1002/14651858.CD002893.pub2.

2. Calderon MA, Penagos M, Sheikh A, Canonica GW, Durham S. Sublingual immunotherapy for treating allergic conjunctivitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 7. Art. No.: CD007685. DOI: 10.1002/14651858.CD007685.pub2.

3. Rédaction Prescrire. Rhume des foins: pourquoi désensibiliser par voie sublinguale? Revue Prescrire 2011;31:711-3.

4. Blaauw SR. Allergeenextract van vijf grassoorten loopneusbehandeling onder de tong. Pharm Sel 2010;26:104-6.

Traitement médicamenteux de la rhino-conjonctivite allergique saisonnière (rhume des foins): mise à jour 2010

Date de recherche jusqu'au 1er septembre 2010

Antihistaminiques H₁ par voie nasale

L'olopatadine s'avère efficace pour améliorer les symptômes nasaux^a; les études sur l'azélastine révèlent des résultats contradictoires^b. Des études complémentaires confirment le message de la Fiche de transparence: les antihistaminiques H₁ par voie orale et nasale ont une efficacité comparable¹.

- a. Revue systématique de 2 RCT incluant au total 1.240 patients. L'olopatadine s'avère plus efficace que le placebo pour améliorer les symptômes de rhinite¹.
- b. Revue systématique de 9 RCT incluant au total 2.266 patients, ayant comparé l'azélastine à un placebo. Bien que l'azélastine s'avère plus efficace que le placebo dans la plupart des études en ce qui concerne les symptômes de rhinite, certaines études ne constatent aucun effet¹.

Corticostéroïdes par voie nasale

Une RCT récente confirme le message de la Fiche de transparence: les corticostéroïdes par voie nasale ne sont pas seulement efficaces au niveau des symptômes de rhinite mais ils améliorent également les symptômes de conjonctivite. C'est ce qui ressort d'une étude de courte durée ayant comparé la mométasone par voie intranasale à un placebo².

Désensibilisation par voie sublinguale

La place de la désensibilisation par voie sublinguale avec un extrait allergénique de pollen de graminées reste limitée. La plus longue étude menée chez des adultes a étudié l'effet d'un traitement de 3 ans et a constaté une plus-value statistiquement significative en ce qui concerne les symptômes et l'utilisation de médicaments. Lors d'un suivi supplémentaire pendant un an après l'arrêt du traitement, les scores dans les groupes ayant été traités activement étaient toujours meilleurs. Sur base de ces données, le médicament a été enregistré comme une "*disease modifying drug*". Une étude menée auprès d'enfants a trouvé des résultats comparables. L'impact clinique de ces différences au niveau des scores symptomatiques est limité (2,6 contre 3,6 avec le placebo sur une échelle de 1 à 18). Par ailleurs, les patients inclus dans les études avaient toujours besoin d'un traitement d'appoint³. Le médicament est enregistré mais n'est pas disponible en Belgique (01/12/2010).

Antagonistes des récepteurs aux leucotriènes

Le montélukast, le pranlukast et le zafirlukast appartiennent au groupe des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes. Le montélukast était déjà disponible pour le traitement de l'asthme et il l'est désormais également, sous un autre nom de spécialité, pour le traitement de la rhinite allergique saisonnière. Le montélukast diminue les symptômes nasaux et conjonctivaux de la rhino-conjonctivite allergique et améliore la qualité de vie, comparé au placebo^a. Il n'est pas clair si le pranlukast est plus efficace que le placebo^b. Quelques données limitées révèlent que le

montélukast est aussi efficace que les antihistaminiques H₁ oraux^c ou que les vasoconstricteurs oraux^d. Le montélukast et le zafirlukast sont moins efficaces que les corticostéroïdes par voie nasale pour soulager les symptômes de rhinite^e. Des études récentes confirment le message de la Fiche de transparence: l'association d'antagonistes des récepteurs aux leucotriènes et d'antihistaminiques oraux n'apporte aucun avantage clinique par rapport à chacun de ces traitements utilisé en monothérapie^{f,g}.

- a. 10 RCT incluant au total 7.437 patients ont comparé le montélukast par voie orale avec un placebo. On a observé de meilleurs scores symptomatiques et une meilleure qualité de vie dans les groupes traités activement¹.
- b. Une RCT incluant 484 patients a comparé le pranlukast (300 ou 600 mg) avec un placebo. Après 4 semaines, on a observé de meilleurs scores symptomatiques avec le pranlukast à faible dose qu'avec le placebo, on n'a pas observé de différence avec la dose élevée. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence¹.
- c. 6 RCT ont comparé le montélukast avec la loratadine. On n'a pas observé de différences significatives au niveau des résultats obtenus sur les symptômes nasaux. Les études présentent des limites méthodologiques graves¹.
- d. 1 RCT a comparé le montélukast avec la pseudoéphédrine. On n'a pas observé de différences significatives au niveau des scores symptomatiques et de la qualité de vie¹.
- e. 4 RCT incluant au total 2.337 patients ont comparé des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes (généralement le montélukast et dans 1 étude de petite taille, le zafirlukast) avec des corticostéroïdes par voie nasale (béclométasone ou fluticasone). Les corticostéroïdes s'avéraient systématiquement plus efficaces que le montélukast en ce qui concerne les résultats obtenus sur les symptômes nasaux¹.
- f. 6 RCT incluant au total 1.640 patients ont comparé l'association de montélukast ou de zafirlukast + un antihistaminique, en général la loratadine, avec un antihistaminique en monothérapie. Sur la plupart des critères d'évaluation, on n'a pas trouvé de différences significatives; les différences éventuelles n'ont pas d'impact clinique¹.
- g. 4 RCT incluant au total 1.507 patients ont comparé l'association de montélukast + un antihistaminique avec le montélukast seul. On n'a pas constaté de différences significatives¹.

Références

1. Sheikh A, Panesar SS, Salvilla S. Hay fever in adolescents and adults. *BMJ Clin Evid* [online] 2010 [cited october 4].
2. Amrol DJ. Intranasal steroids for ocular symptoms in allergic rhinitis. *J Watch Gen Med* june 10,2010. Comment on: Prenner BM, Lanier BQ, Berstein DI, et al. Mometasone furoate nasal spray reduces the ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1247-53.
3. Anonymous. Grazax for hay fever – what's new? *Drug Ther Bull* 2010;48:54-6.

Mise à jour 2009: aucune nouvelle donnée pertinente pour cette mise à jour n'est parue sur ces sujets au cours de cette dernière année.

Traitement médicamenteux de la rhino-conjonctivite allergique saisonnière (rhume des foins) : mise à jour 2008

Date de recherche jusqu'au 1er octobre 2008

Les preuves d'efficacité des **antihistaminiques H1 appliqués par voie nasale** restaient faibles jusqu'à présent. La mise à jour récente de la directive britannique CKS¹ incluait une nouvelle étude randomisée et contrôlée concernant l'azelastine². Dans cette RCT portant sur 554 patients, l'azelastine s'avérait plus efficace que le placebo en ce qui concerne les symptômes nasaux (éternuements, démangeaisons, écoulement nasal, nez bouché). L'azelastine est proposée dans cette directive comme traitement d'appoint chez les personnes présentant des symptômes occasionnels. Comparé aux antihistaminiques oraux, les antihistaminiques nasaux agissent plus rapidement mais ils doivent être administrés plusieurs fois par jour. Contrairement aux corticostéroïdes nasaux, les antihistaminiques nasaux n'ont pas d'effet sur les symptômes oculaires.

Références

1. Clinical Knowledge Summaries. Allergic Rhinitis. January 2008. www.cks.library.nhs.uk
2. Lumry W, Prenner B, Corren J, et al. Efficacy and safety of azelastine nasal spray at a dose of 1 spray per nostril twice daily. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99:267-72.

Traitement médicamenteux de la rhino-conjonctivite allergique saisonnière (rhume des foins)

Juillet 2008

Cette version online contient toutes les informations de la Fiche de transparence de janvier 2004 ainsi que toutes les informations provenant des mises à jour de janvier 2005 à janvier 2008. Ce qui a été repris des mises à jour est indiqué en couleur.

Table des matières

Messages essentiels	
Résumé et conclusions	2
1. Définition et épidémiologie.....	3
2. Evolution naturelle – Objectif du traitement.....	3
3. Critères d'évaluation pertinents lors de l'évaluation du traitement	4
4. Prise en charge du rhume des foins	5
4.1. Non médicamenteuse	5
4.2. Médicamenteuse	6
5. Effets indésirables, contre-indications et interactions cliniquement pertinentes	18
6. Comparaison de prix des médicaments utilisés dans le rhume des foins.....	19
Références	25

Messages essentiels

- Le rhume des foins est un problème très fréquent dont l'incidence est même croissante.
- Etant donné l'absence de complications, le traitement médicamenteux du rhume des foins consiste en un traitement de confort, à évaluer dès lors avec le patient.
- Les antihistaminiques H₁ non sédatifs sont les médicaments à usage systémique les plus étudiés et les plus efficaces. Pour le traitement par voie locale, cela vaut pour les corticostéroïdes par voie nasale.
- Dans des études comparatives, les corticostéroïdes locaux sont apparus plus efficaces que les antihistaminiques H₁ oraux sur les symptômes nasaux et aussi efficaces sur les symptômes de conjonctivite.
- A l'heure actuelle, la désensibilisation est à réserver aux patients présentant des symptômes sévères et ne répondant pas suffisamment au traitement classique.

Résumé et conclusions

La rhino-conjonctivite allergique saisonnière (généralement appelée rhume des foins) est un des problèmes de santé les plus fréquents dans notre partie du monde, et de nombreux indices suggèrent que l'incidence de cette affection augmente encore. Les symptômes peuvent être fort gênants et avoir un impact sur la qualité de vie. Par ailleurs, cette affection ne s'accompagne pas de complications graves, et il ne s'agit pas d'un problème évolutif nécessitant un traitement médicamenteux pour éviter une aggravation. Le traitement médicamenteux du rhume des foins est dès lors avant tout un traitement de confort, ce qui implique que les bénéfices et les inconvénients (coût et effets indésirables) doivent être évalués avec le patient.

De nombreuses options thérapeutiques sont proposées: des produits locaux aux produits administrés par voie orale, ou encore à la désensibilisation par voie parentérale.

Parmi les *médicaments à usage oral*, les antihistaminiques H₁ non sédatifs sont de loin les plus étudiés. Ils paraissent efficaces et bien supportés. Les différences entre les différents produits semblent négligeables. Ils ont un effet favorable sur la plupart des symptômes, mais leur efficacité sur la congestion nasale est souvent limitée. Les effets indésirables sont peu importants chez la plupart des patients. Aux doses recommandées, les nouveaux antihistaminiques H₁ n'entraînent généralement pas de sédation. L'interaction avec l'alcool, entraînant un renforcement de la sédation éventuelle, constitue cependant un problème.

La prudence s'impose lors de l'association d'antihistaminiques H₁ à des antimycosiques ou des macrolides, étant donné le risque de torsades de pointes. Il n'est pas établi si les antihistaminiques H₁ sédatifs sont plus efficaces que les antihistaminiques H₁ non sédatifs. Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes par voie orale ne semblent pas supérieurs aux antihistaminiques H₁. Il n'existe pas d'études sur l'utilisation des corticostéroïdes par voie orale dans le traitement du rhume des foins: il est généralement admis qu'ils peuvent être utilisés pendant une courte période dans des cas exceptionnels. En ce qui concerne les formes dépôt des corticostéroïdes, le consensus est que les effets indésirables potentiels sont trop graves pour pouvoir justifier leur administration.

En ce qui concerne le *traitement local par voie nasale*, les corticostéroïdes sont les médicaments les mieux étudiés et les plus efficaces. Ils sont efficaces sur les symptômes nasaux mais également sur les symptômes de conjonctivite. Il n'y a pas de différences significatives entre les différents produits. Les antihistaminiques H₁ administrés par voie nasale ont été moins bien étudiés; ils semblent toutefois plus efficaces qu'un placebo. Ils agissent plus rapidement que les corticostéroïdes, mais ils n'ont pas d'effet sur les symptômes oculaires. Le cromoglicat sodique est également efficace, mais il faut tenir compte de la longue période de latence et de la nécessité d'administrations fréquentes.

Les *préparations ophtalmiques* peuvent être utilisées lorsque les symptômes de conjonctivite restent gênants malgré d'autres traitements. Elles peuvent également être utilisées en présence uniquement d'une conjonctivite. Les différents anti-allergiques ophtalmiques sont efficaces et bien supportés. Les corticostéroïdes ne devraient être utilisés par voie ophtalmique qu'exceptionnellement et pendant seulement une courte période.

Dans les *études comparatives* entre les antihistaminiques H₁ par voie orale et les corticostéroïdes locaux, les corticostéroïdes sont apparus plus efficaces sur les symptômes nasaux, et aussi efficaces sur les symptômes de conjonctivite. Les corticostéroïdes administrés par voie nasale sont également supérieurs aux antihistaminiques H₁ par voie nasale. Parmi les antihistaminiques H₁ non sédatifs à usage oral, ceux à usage local, et les corticostéroïdes par voie nasale, les différences entre les produits ne sont pas cliniquement significatives. Diverses associations d'anti-allergiques n'ont été étudiées que sporadiquement dans des études contrôlées. Seule l'association d'un antihistaminique H₁ par voie orale et d'un vasoconstricteur par voie orale est suffisamment documentée: cette association paraît plus efficace qu'un antihistaminique H₁ en monothérapie, mais au prix d'une augmentation des effets indésirables. Par rapport aux corticostéroïdes locaux, cette association ne s'avère pas supérieure.

La *désensibilisation* est efficace, mais étant donné le risque de problèmes graves, bien que rares, elle est actuellement à réserver aux patients présentant des symptômes sévères et ne répondant pas suffisamment au traitement classique.

1. Définition et épidémiologie

La rhino-conjonctivite allergique saisonnière est souvent appelée rhume des foins. Il s'agit d'une affection allergique récidivante qui se manifeste principalement au niveau des muqueuses du nez (rhinite) ou des yeux (conjonctivite)¹. Les symptômes caractéristiques au niveau du nez sont des éternuements, un écoulement nasal, des démangeaisons et une congestion nasale. Au niveau des yeux, il s'agit de démangeaisons et de larmoiement². D'autres symptômes possibles liés à la diathèse allergique sous-jacente sont: toux, respiration sifflante, dyspnée, gorge prurigineuse et rarement aussi des symptômes généraux tels fatigue, fièvre, tension dans la tête et démangeaisons cutanées². L'asthme et la sinusite chronique sont moins souvent associés à une rhino-conjonctivite allergique saisonnière qu'à une rhinite allergique non saisonnière (à longueur d'année)³. Par ailleurs, une conjonctivite est beaucoup plus fréquente en cas d'allergie saisonnière⁷. Les symptômes de la rhino-conjonctivite allergique saisonnière sont dus à une inflammation médiée par des IgE après une exposition des muqueuses à des allergènes^{2,4}. Les allergènes sont le plus souvent des pollens d'arbres et de graminées, parfois également des traces de moisissures (à la fin de l'été et en automne)³.

Le rhume des foins se manifeste partout dans le monde, mais des données épidémiologiques indiquent des différences géographiques importantes quant à sa prévalence². La prévalence est la plus élevée dans les pays socio-économiquement développés, où 25% de la population souffre de cette affection². Des études de population indiquent une prévalence supérieure à celle observée en pratique générale³, ce qui indique qu'un grand nombre de personnes ne consultent jamais un médecin pour ces problèmes. La prévalence de la rhinite allergique augmente²: dans des études effectuées en Angleterre, en Suède et en Australie, la prévalence a doublé sur une période de 30 ans^{5,6}. L'apogée de cette affection se situe au cours de l'adolescence, bien que l'affection puisse débuter à tout âge^{2,3}.

Les facteurs de risque du rhume des foins sont des antécédents personnels ou familiaux d'affections atopiques ou d'autres affections allergiques, le sexe masculin, l'ordre de naissance (risque plus élevé chez les aînés) et la taille de la famille (risque plus élevé pour les familles de petite taille)².

2. Evolution naturelle – Objectif du traitement

Les symptômes du rhume des foins s'aggravent de manière caractéristique en cas d'exposition accrue aux allergènes pendant la saison des pollens et lorsque la personne quitte la maison². Certains pollens d'arbres entraînent des problèmes à partir de la mi-février, le pollen des bouleaux de mars à mai et les pollens des graminées de la mi-mai à la fin août⁴. Chez 70% des patients, les symptômes sont souvent plus importants le matin³.

L'affection peut diminuer la qualité de vie et interférer avec la vie professionnelle et sociale^{2,3}. Chez les enfants, des symptômes mal contrôlés peuvent contribuer à des problèmes d'apprentissage et à des troubles du sommeil³. D'autres affections allergiques comme l'asthme et l'eczéma apparaissent souvent en même temps que le rhume des foins, ce qui aggrave encore les conséquences sur le fonctionnement².

Les symptômes s'améliorent souvent avec le temps³. Dans des études avec une période de suivi de 5 à 23 ans, les pourcentages de guérison spontanée atteignent 10 à 20% et les pourcentages d'amélioration 40 à 65%³.

L'objectif du traitement est de réduire ou d'éradiquer les symptômes, et d'optimiser la qualité de vie. La réduction du risque de développer une affection concomitante pourrait être également un objectif². En effet, il ressort d'études prospectives que les personnes souffrant de rhinite allergique ont un risque 3 fois plus élevé de développer de l'asthme, mais il n'est pas prouvé que le traitement de la rhinite allergique puisse éviter le développement de l'asthme⁵. On ne dispose pas non plus d'étude quant à un risque supérieur de développer une sinusite bactérienne chez des personnes souffrant de rhinite allergique⁵.

3. Critères d'évaluation pertinents pour l'évaluation du traitement

Le traitement du rhume des foins est avant tout un traitement symptomatique. La gravité de l'affection est évaluée sur base de l'intensité des symptômes et de l'effet sur la qualité de vie.

Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire

Cette échelle comprend 28 questions concernant 7 aspects (limitation des activités, perturbation du sommeil, présence d'autres symptômes que les symptômes nasaux et oculaires, problèmes pratiques, plaintes nasales, plaintes oculaires et troubles émotionnels). Les patients évaluent ceux-ci au cours de la semaine précédente en attribuant des scores de 0 à 7; le questionnaire peut aussi être utilisé par un enquêteur².

Short-Form General Health Survey-36

Le SF-36 est un questionnaire validé comportant 36 questions, permettant d'évaluer la qualité de vie: santé générale et mentale, fonctionnement corporel et social, santé physique et émotionnelle, douleur et vitalité. Des scores allant de 0 (le plus faible) à 100 (le meilleur) peuvent être attribués à chacun des huit aspects analysés².

Il n'existe pas de méthode approuvée de manière générale pour évaluer le degré d'obstruction nasale. De plus, la corrélation entre la mesure objective de la résistance nasale et l'impression subjective d'obstruction nasale ("nasal airflow sensation") est faible³.

4. Prise en charge du rhume des foins

Non-médicamenteuse



- Eviter les facteurs déclenchants
- Solutions salines physiologiques
- Vapeurs

Médicamenteuse



SYSTEMIQUE

- Antihistaminiques H₁ oraux
- Vasoconstricteurs oraux
- Antagonistes des récepteurs des leucotriènes par voie orale
- Corticoïdes systémiques (par voie orale ou intramusculaire)
- Désensibilisation (par voie souscutanée ou sublinguale)
- *Pétasites hybridus* (Pétasite officinale, herbe à teigneux, herbe-à-la- peste)
- Probiotiques
- Omalizumab
- Médication homéopathique

ADMINISTRATION LOCALE

PREPARATIONS NASALES

- Antihistaminiques H₁
- Corticostéroïdes
- Cromoglicite sodique
- Ipratropium bromure
- Vasoconstricteurs

PREPARATIONS OPHTALMIQUES

- Antihistaminiques H₁
- Inhibiteurs de la libération des médiateurs
- Corticostéroïdes
- AINS

ASSOCIATIONS

4.1. Prise en charge non médicamenteuse

Le tabagisme et d'autres stimuli à l'origine des symptômes sont déconseillés⁴.

En cas d'allergie aux pollens, il est très difficile d'éviter l'exposition aux pollens. Les patients allergiques aux pollens peuvent tenir compte des informations météorologiques pour leurs activités extérieures (service de prévision des risques pour personnes allergiques). D'autres mesures consistent à garder les fenêtres fermées (également la nuit), rester à l'intérieur, ne pas tondre la pelouse soi-même, planifier ses vacances à un endroit ou à une saison avec peu de pollen⁴.

En cas de conjonctivite, il est conseillé de ne pas porter temporairement de lentilles de contact⁷. En cas de conjonctivite légère et d'usage de collyres contenant du benzalkonium chlorure comme conservateur, il faut attendre au moins 5 à 10 minutes avant de remettre les lentilles en place⁷. L'application d'une solution saline physiologique (gouttes, spray), de compresses imbibées d'eau froide⁷ ou l'inhalation de vapeur d'eau pure peut soulager temporairement les symptômes.

Dans une revue Cochrane portant sur des patients atteints de rhinosinusite chronique parmi lesquels des patients atteints de rhinite allergique saisonnière, les solutions salines par voie nasale se sont avérées efficaces. Il s'agissait d'études de petite envergure. Il n'était pas possible de se prononcer quant à la supériorité d'un type de solution saline par rapport à une autre.

Dans une étude portant sur 102 patients souffrant de rhinite allergique, l'inhalation de vapeur d'eau (2 fois 30 minutes par jour, 2 jours par semaine) a eu un effet positif sur l'obstruction nasale objective et sur les symptômes. Il n'y a pas eu d'effets indésirables⁴.

4.2. Prise en charge médicamenteuse

4.2.1. Efficacité des médicaments par rapport au placebo

◇ ADMINISTRATION SYSTEMIQUE

Parmi les *médicaments à usage oral*, les antihistaminiques H₁ non sédatifs sont les médicaments de loin les plus étudiés. Ils semblent efficaces et bien supportés. Il ne semble pas y avoir de différences significatives entre les différents produits. Les antihistaminiques H₁ ont un effet favorable sur la plupart des symptômes, mais leur efficacité sur la congestion nasale est souvent décevante. En ce qui concerne les antihistaminiques H₁ plus anciens (sédatifs disponibles en Belgique), aucune étude contrôlée par placebo n'a été réalisée dans le rhume des foins. Les effets indésirables sont limités chez la plupart des patients, mais la sédation peut poser des problèmes chez certains patients. L'interaction avec l'alcool, entraînant un renforcement de la sédation, est un problème important.

La prudence s'impose en cas d'association d'antihistaminiques H₁ et d'antimycosiques ou de macrolides, étant donné que ceux-ci ralentissent le métabolisme hépatique de certains antihistaminiques H₁.

Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes par voie orale ne semblent pas supérieurs aux antihistaminiques H₁.

Les vasoconstricteurs oraux n'ont pas été évalués dans des études contrôlées par placebo. Il n'existe pas d'étude sur les corticostéroïdes par voie orale dans le traitement du rhume des foins. Il est généralement admis qu'ils peuvent être utilisés dans des cas exceptionnels pendant une courte période. En ce qui concerne les formes dépôt des glucocorticoïdes, le consensus est que leurs effets indésirables potentiels sont trop importants pour pouvoir justifier leur administration.

La désensibilisation par voie sous-cutanée est efficace, mais n'est à envisager que lorsque les traitements classiques n'apportent pas d'amélioration suffisante.

Aucune étude contrôlée par placebo n'a été retrouvée pour les préparations phytothérapeutiques; des effets indésirables graves ont toutefois été rapportés avec des préparations à base de pétasite officinale (*pétasites hybridus*, herbe à teigneux, herbe-à-la- peste).

Antihistaminiques H₁ par voie orale

En fonction de leurs effets indésirables, les antihistaminiques H₁ sont subdivisés en médicaments de première génération ('classiques' ou 'sédatifs'), et médicaments de deuxième génération ('nouveaux' ou 'non sédatifs'). Bien que cette classification ne repose pas sur des bases pharmacologiques rigoureuses, celle-ci est également utilisée dans cette Fiche de transparence, vu son utilisation fréquente dans la littérature¹.

L'effet des antihistaminiques H₁ par voie orale est le plus important lorsque l'obstruction nasale n'est pas le symptôme majeur principal et que les symptômes consistent surtout en un écoulement nasal, des éternuements ou des démangeaisons au niveau du nez^{1,3,7}. L'efficacité des antihistaminiques H₁ oraux sur les symptômes de conjonctivite n'a été que faiblement démontrée⁷. En cas de conjonctivite allergique, les antihistaminiques H₁ par voie orale sont surtout indiqués en présence de symptômes de rhino-conjonctivite allergique saisonnière (entre autres écoulement nasal, démangeaisons, éternuements)⁷. Les antihistaminiques H₁ ont peu d'effet sur la congestion nasale³.

Les antihistaminiques H₁ diminuent les symptômes de rhinite et des études ont montré un effet positif sur la qualité de vie avec certains antihistaminiques H₁².

Selon certaines sources⁸, la congestion nasale diminuerait après administration de fexofénadine et de desloratadine, bien que d'autres sources ne rapportent pas d'amélioration significative par rapport aux autres antihistaminiques H₁ non sédatifs^{3,9}.

La plupart des RCT (études randomisées contrôlées) rapportent comme effets indésirables des vertiges, une sédation ou de la somnolence². Ces effets indésirables sont principalement rapportés avec les antihistaminiques H₁ sédatifs⁵. Aux doses recommandées, les nouveaux antihistaminiques H₁ n'entraînent généralement pas de sédation. Les antihistaminiques H₁ non sédatifs administrés par voie orale ne présentent pratiquement pas d'effets indésirables anticholinergiques¹⁰.

Il est bien connu que les antihistaminiques H₁ peuvent allonger l'intervalle QT, entraînant parfois même des torsades de pointes et d'autres troubles du rythme cardiaque. La prudence est dès lors de rigueur en cas d'hypokaliémie et en cas de prise concomitante d'autres médicaments pouvant allonger l'intervalle QT (voir rubrique interactions). Des troubles du rythme cardiaque peuvent également survenir avec certains antihistaminiques H₁ non sédatifs¹⁰.

Pour ces raisons, il est préférable de choisir des produits commercialisés depuis longtemps, avec lesquels de tels effets indésirables graves n'ont pas été rapportés jusqu'à présent^{1,11}.

- **Cétirizine**
Dans neuf études, la cétirizine (10 mg p.j.) a entraîné une amélioration significative des symptômes de rhinite, par rapport au placebo².
- **Lévocétirizine**
La lévocétirizine est l'énantiomère R de la cétirizine. Les énantiomères sont des isomères en miroir, telles la main gauche et la main droite. Un mélange des deux énantiomères en quantités égales est appelé mélange racémique. Ces dernières années, plusieurs médicaments déjà disponibles sous cette forme racémique ont été commercialisés sous forme de l'un de leurs deux énantiomères. Pour la plupart de ces énantiomères, il n'existe que peu de preuves quant à un rapport risque/bénéfice supérieur à leur mélange racémique et il y a peu d'arguments que cela représente un progrès¹².
Dans 2 études portant sur un total de 500 patients, la lévocétirizine (2,5 à 10 mg) a diminué le score total des symptômes (e.a. démangeaisons au niveau des yeux et du nez, éternuements et écoulement nasal)². Dans une RCT complémentaire portant sur un total de 797 patients, un score total des symptômes (4 symptômes évalués par le patient) significativement plus faible a été observé après une semaine de traitement avec la lévocétirizine (5 mg p.j.), par rapport au placebo¹³.
- **Loratadine**
Il ressort de 13 études que, par rapport au placebo, la loratadine améliore les symptômes de rhinite et la qualité de vie. Une étude donne des résultats contradictoires².
- **Desloratadine**
La desloratadine est le métabolite actif principal de la loratadine¹⁴. Dans 1 revue systématique et 4 RCT complémentaires, l'effet de la desloratadine a été étudié par rapport au placebo. Il ressort de la revue systématique que la desloratadine diminue le score total des symptômes au niveau du nez et ailleurs, ainsi que la congestion nasale². La corrélation entre la mesure objective de la résistance nasale et l'impression subjective de congestion nasale ("nasal airflow sensation") est faible³.
Cet avantage possible de la desloratadine par rapport aux autres antihistaminiques H₁ sur la congestion nasale n'a pas été confirmé dans les études comparatives³. Une augmentation de la dose n'a pas montré de valeur ajoutée⁹.
Les effets indésirables suivants ont été rapportés: sécheresse de la bouche 3%, fatigue 3%, céphalées 6%, somnolence 2%, vertiges 1%, nausées 1%. 1-3% des patients ont arrêté le traitement en raison des effets indésirables^{2,9}.
- **Ebastine**
Il ressort de 5 RCT que l'administration de 10 à 40 mg d'ébastine diminue significativement les symptômes de rhinite par rapport au placebo². Dans une autre RCT, l'ébastine (10 mg) n'a pas eu d'influence sur le score journalier moyen des symptômes².
- **Fexofénadine**
La fexofénadine est un métabolite actif de la terfénadine (qui a été retirée du marché en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT)¹⁵.
Huit RCT ont analysé l'effet de la fexofénadine sur la qualité de vie, l'incapacité de travail, l'incapacité d'aller à l'école et les symptômes de rhinite. Dans 3 RCT portant sur un total de 3481 patients, un effet positif sur la qualité de vie a été constaté par rapport au placebo. 2 RCT ont étudié l'effet sur l'incapacité de travail. La fexofénadine à raison de 120 mg ou 180 mg a entraîné significativement moins d'absentéisme au travail que le placebo. Il ressort de 5 RCT que la fexofénadine diminue de manière significative les symptômes de rhinite par rapport au placebo². Il ressort d'une RCT que la fexofénadine pourrait avoir un effet sur la congestion nasale⁸, mais un article de synthèse et une recommandation récente ne se prononcent pas quant au choix de ce produit sur base de ces données³. La corrélation entre la mesure objective de la résistance nasale et l'impression subjective de congestion nasale ("nasal airflow sensation") est faible³.
- **Mizolastine**
Dans 3 RCT, la mizolastine a diminué de manière significative le score total des symptômes chez des patients ayant reçu 10 à 15 mg de mizolastine, par rapport au placebo².

Antagonistes des récepteurs des leucotriènes administrés par voie orale

Par rapport au placebo, les antagonistes des récepteurs des leucotriènes administrés par voie orale diminuent les symptômes nasaux et les symptômes de la conjonctivite, et améliorent la qualité de vie². NB: En Belgique, la rhino-conjonctivite allergique saisonnière ne figure pas comme indication dans la notice des antagonistes des récepteurs des leucotriènes.

Le montélukast a été étudié dans cette indication chez 5683 patients (revue systématique de 5 RCT et de 2 RCT complémentaires): le montélukast a diminué efficacement les symptômes de rhinite dans 5 des 7 études, dans une autre RCT portant sur 659 patients, seul un effet sur la congestion nasale a été rapporté². Les effets indésirables n'ont pas été étudiés dans la revue systématique et, dans les 2 RCT supplémentaires, un plus grand nombre d'effets indésirables a été observé après 2 à 4 semaines avec le montélukast par rapport au placebo².

Une autre revue systématique confirme que les antagonistes des récepteurs des leucotriènes administrés par voie orale, comparé au placebo, ont un effet sur les symptômes de la rhinite, sur les symptômes oculaires et sur la qualité de vie.

Vasoconstricteurs par voie orale

Aucune RCT comparant des vasoconstricteurs oraux (pseudoéphédrine) en monothérapie et un placebo n'a été retrouvée^{2,3,17}. Même aux doses thérapeutiques, ils peuvent entraîner des effets indésirables graves tels hypertension, psychose et hallucinations¹⁸.

Corticostéroïdes par voie systémique

Les corticostéroïdes par voie systémique ne constituent jamais un premier choix dans le traitement de la rhinite allergique. Ils doivent certainement être évités chez les enfants et les femmes enceintes¹⁷. En plus d'une inhibition du cortex surrénal, les corticostéroïdes par voie systémique ont des effets indésirables connus tels euphorie, troubles de l'humeur et insomnie³.

- Voie orale

Aucune étude n'a été retrouvée³. Il existe un consensus selon lequel les corticostéroïdes par voie orale ne doivent être utilisés que dans des cas exceptionnels, c'est-à-dire en cas de rhino-conjonctivite allergique très grave lorsque toutes les autres possibilités thérapeutiques ont échoué, pendant une courte période (max. 2 semaines tous les 3 mois)³. Il est préférable de prescrire une dose à prendre le matin, afin de limiter l'inhibition du cortex surrénal³.

- Voie intramusculaire

Aucune étude n'a été retrouvée sur les formes dépôt de corticostéroïdes, mais celles-ci sont à déconseiller: elles ont une action prolongée de sorte que le traitement ne peut pas être adapté aux concentrations de pollen et aux symptômes, et que l'on ne sait pas intervenir en cas d'effets indésirables. De plus, une libération continue de corticostéroïdes inhibe l'activité du cortex surrénal^{3,19}.

Désensibilisation

- Administration sous-cutanée

La désensibilisation par voie sous-cutanée est efficace en cas d'allergie avérée aux pollens médiée par des IgE. Dans la plupart des recommandations, la désensibilisation n'est envisagée que lorsque le traitement 'classique' n'est pas suffisamment efficace. Il s'agit d'un traitement de longue durée, qui exige beaucoup de temps, et qui comporte un (faible) risque de réactions allergiques pouvant aller jusqu'à une réaction anaphylactique grave⁴. La désensibilisation a l'avantage d'agir sur tous les symptômes d'allergie²⁰. Les résultats montrent une plus grande efficacité en cas d'allergie à un seul allergène²¹.

Une revue systématique de 60 RCT a été trouvée²². Dans cette revue systématique, aucun effet indésirable grave n'a été rapporté et le traitement a été bien supporté. Les études sont de petite taille et les critères d'évaluation ne sont pas standardisés²². Une méta-analyse de 15 de ces 60 études réalisées uniquement chez des patients souffrant de rhinite allergique saisonnière (15 études portant sur 23 à 73 patients par étude) donne une ampleur de l'effet de 0,87 (IC à 95% de 0,70 à 1,40). Ceci signifie une réduction de 35 à 40% des symptômes²². Ces résultats sont comparables ou légèrement supérieurs à ceux obtenus avec des antihistaminiques H₁²². Il faut tenir compte des contre-indications.

- Administration sublinguale

L'expérience n'est pas suffisante pour permettre une évaluation exacte du rapport risques-bénéfices de l'hyposensibilisation par voie sublinguale. La désensibilisation par voie sublinguale diminuerait les symptômes et la nécessité d'un traitement médicamenteux⁹. Aucun effet positif n'a pu être démontré chez l'enfant²⁴. Aucun effet indésirable systématique n'a pu être constaté. Des démangeaisons et un gonflement de la muqueuse buccale sans conséquences significatives ont été fréquemment rapportés. Contrairement aux études préalables, 1 grande étude a constaté des effets indésirables graves chez 4% des patients, parmi lesquels de l'angio-oedème grave. La préparation utilisée est enregistrée mais non disponible en Belgique au 1/1/2008).

Dans une méta-analyse de 14 RCT portant sur un total de 690 patients souffrant de rhinite allergique saisonnière, la désensibilisation par voie sublinguale a diminué le score des symptômes et le score thérapeutique par rapport au placebo (WMD $-0,30$ IC à 95% de $-0,53$ à $-0,07$ respectivement WMD $-0,36$ IC à 95% de $-0,54$ à $-0,18$). Les études sont significativement hétérogènes en ce qui concerne le score des symptômes, ce qui signifie que le résultat sommé des symptômes doit être interprété avec prudence²⁴.

Une étude contrôlée par placebo portant sur 634 adultes atteints de rhume des foins dont la moitié sous forme grave. Le bénéfice obtenu après 4 à 8 mois d'hyposensibilisation par voie sublinguale consistait en une réduction de 4 jours du traitement symptomatique pendant la saison du rhume des foins (23 jours versus 27 jours). Deux tiers des patients ont rapporté des effets indésirables parmi lesquels l'oedème du pharynx, de la langue et des lèvres ainsi que du prurit. 4% des patients présentaient des effets indésirables graves. Quelques cas d'angio-oedème ont été observés.

- Désensibilisation potentialisée par les enzymes

Celle-ci consiste en une administration parentérale de plusieurs allergènes à faibles doses. Les résultats des études cliniques sont contradictoires.

Dans 6 études de petite taille, ce traitement est apparu efficace. Une étude récente plus importante portant sur 183 patients avec rhino-conjonctivite allergique saisonnière grave réagissant mal au traitement médicamenteux, n'a pas montré d'efficacité de ce type de désensibilisation par rapport au placebo²³.

Association de vasoconstricteurs par voie orale et d'antihistaminiques H₁ par voie orale

Par rapport au placebo, l'association de vasoconstricteurs par voie orale (pseudoéphédrine) et d'antihistaminiques H₁ par voie orale a un effet favorable sur les symptômes de la rhinite allergique. L'association à des vasoconstricteurs par voie orale peut toutefois entraîner des céphalées et de l'insomnie². Même aux doses thérapeutiques, les vasoconstricteurs par voie orale peuvent avoir des effets indésirables graves tels hypertension, psychose et hallucinations¹⁸.

9 RCT portant sur un total de 4486 patients ont été retrouvés². Dans les études, le vasoconstricteur était associé aux antihistaminiques H₁ suivants: fexofénadine, acrivastine, cétirizine, terfénadine, triprolidine, loratadine, desloratadine, azatadine.

Association d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes par voie orale et d'antihistaminiques H₁ par voie orale

Par rapport au placebo, l'association de montélukast et de loratadine diminue les symptômes de rhinite et améliore la qualité de vie². Dans ces études, aucune différence significative en ce qui concerne les effets indésirables n'a été observée entre le groupe placebo et le groupe traité. NB: En Belgique, la rhino-conjonctivite allergique saisonnière ne figure pas comme indication dans la notice des antagonistes des récepteurs des leucotriènes.

Dans 3 RCT, le montélukast (10 mg) en association à la loratadine (10 mg) a diminué le score total des symptômes de rhinite (les scores de symptômes individuels ne sont pas mentionnés)².

Pétasite officinale (*pétasites hybridus*, herbe à teigneux, herbe-à-la-peste)

Ce produit n'est pas recommandé en l'absence de données concernant son innocuité et son efficacité. Une RCT suggère que l'efficacité de *pétasites hybridus* est comparable à celle de la cétirizine³. Cette plante peut contenir des alcaloïdes pyrrolizidiques. Sa mise sur le marché comme médicament ou comme complément alimentaire est interdite en Belgique.

Les probiotiques

Ils ont été étudiés uniquement pour la rhinite non saisonnière (à longueur d'année)²⁵.

Omalizumab

L'omalizumab est un anticorps monoclonal recombinant anti-IgE qui s'administre par voie sous-cutanée. Il diminue le nombre d'IgE circulant dans le sérum. Une étude a été trouvée avec des résultats positifs, qui nécessitent des études ultérieures. L'omalizumab n'est pas disponible en Belgique.

Une RCT en double aveugle portant sur 536 patients entre 12 et 75 ans a été retrouvée²⁶. Par rapport au placebo, l'omalizumab montre, après une période de 12 semaines, une amélioration dépendante de la dose des symptômes de rhino-conjonctivite allergique saisonnière sans augmentation des effets indésirables.

Médication homéopathique

La médication homéopathique ne semble pas plus efficace que le placebo dans la rhino-conjonctivite allergique saisonnière.

Dans 9 RCT en double aveugle, l'effet de la médication homéopathique dans la rhinite allergique ou chronique a été étudié. Six études ont montré un faible effet positif tandis que trois études n'ont montré aucun effet. Des biais de publication fausseraient les résultats.

◇ ADMINISTRATION LOCALE

En ce qui concerne le *traitement local nasal*, les corticostéroïdes par voie nasale sont les plus étudiés et les plus efficaces. Ils agissent sur les symptômes nasaux mais également sur les symptômes de conjonctivite. Il n'y a pas de différence significative entre les différents produits. Les antihistaminiques H₁ administrés par voie nasale sont moins bien étudiés; ils sont plus efficaces qu'un placebo. Ils agissent plus rapidement que les corticostéroïdes, mais n'ont pas d'effet sur les symptômes oculaires. Le cromoglicat sodique est également efficace, mais il faut tenir compte de la longue période de latence et de la nécessité d'administrations fréquentes. L'ipratropium bromure administré par voie nasale n'agit que sur l'écoulement nasal. Aucune donnée n'a été retrouvée sur l'utilisation de vasoconstricteurs par voie nasale dans le rhume des foins. Ils peuvent être utilisés pendant une courte période au début du traitement (5 à 7 jours) afin de diminuer la congestion nasale. Des *préparations ophtalmiques* sont recommandées lorsque la conjonctivite reste gênante malgré d'autres traitements. Elles peuvent aussi être utilisées en présence uniquement d'une conjonctivite.

Les différents anti-allergiques ophtalmiques sont efficaces et bien supportés. Les corticostéroïdes ne devraient être utilisés qu'exceptionnellement au niveau des yeux et seulement pendant une courte période.

Les préparations nasales

Corticostéroïdes par voie nasale

Les corticostéroïdes administrés par voie nasale ont un effet favorable sur la congestion nasale et les autres symptômes de la rhinite. De plus, ils diminuent les symptômes de conjonctivite. Il faut parfois attendre plusieurs jours avant d'obtenir un effet suffisant³. En cas d'utilisation de corticostéroïdes par voie nasale dans la rhinite allergique saisonnière, 60 à 90% des patients ne présentent plus de symptômes après 3 à 10 jours⁴. En cas de rhume des foins connu, il est dès lors recommandé d'instaurer le traitement au moins une semaine avant la période critique³. Chez les enfants, le risque d'effets indésirables par résorption systémique de corticostéroïdes locaux est plus élevé; une administration prolongée de doses élevées doit être évitée. Il faut être surtout prudent chez les enfants asthmatiques qui reçoivent en même temps des corticostéroïdes à inhaler.

Chez l'adulte, le risque d'effets indésirables systémiques aux doses recommandées est faible. Dans les études, les effets indésirables étaient assez comparables à ceux du groupe placebo, à l'exception des saignements du nez. Les effets indésirables locaux les plus courants des corticostéroïdes sont: irritation du nez, accès d'éternuements directement après l'application et parfois saignements du nez (généralement quelques jours après le début du traitement) ainsi qu'une atrophie de la muqueuse nasale¹⁰. Une candidose oropharyngéale ou nasale a rarement été observée après un traitement par voie nasale¹⁰. Des troubles de l'odorat et/ou du goût ont été rapportés après utilisation de flunisolide¹⁰. Après des saignements du nez récidivants, une perforation de la cloison nasale a été très rarement signalée. Cet effet indésirable pourrait être évité par une utilisation correcte du spray, c'est-à-dire en évitant de diriger le jet vers la cloison nasale.

La recommandation du NHG ("Nederlands Huisartsen Genootschap") rapporte que dans 69 des 70 études, l'effet des corticostéroïdes administrés par voie nasale est plus prononcé que celui du placebo⁴.

Antihistaminiques H₁ par voie nasale

L'azélastine et la lévocabastine ne sont pas efficaces en cas d'obstruction nasale. Il est parfois conseillé d'associer des vasoconstricteurs par voie nasale pendant une courte période afin que le produit puisse atteindre les muqueuses¹⁰. La lévocabastine diminue les symptômes de rhinite par rapport au placebo^a. L'efficacité de l'azélastine par voie nasale n'est pas prouvée^b. Les effets indésirables sont aussi fréquents dans le groupe placebo que dans le groupe traité. Les effets indésirables les plus rapportés sont des sinusites et des céphalées².

- Dans une méta-analyse de 11 RCT portant sur un total de 693 patients, dont seulement une RCT a été publiée, un OR de 2,3 (95% BI de 1,7 à 3,11) a été calculé pour la lévocabastine administrée par voie nasale par rapport au placebo.*
- Quatre études ont donné des résultats contradictoires sur l'efficacité de l'azélastine administrée par voie nasale par rapport au placebo (0,28 - 1,12 mg par jour, 4 RCT portant sur un total de 551 patients)².*

Cromoglicite sodique par voie nasale

Des études ont montré que le cromoglicite sodique administré par voie nasale est plus efficace qu'un placebo³. La nécessité d'administrations fréquentes (jusqu'à 6 fois par jour) représente un inconvénient. Le produit n'agit qu'après quelques jours. Le cromoglicite sodique n'est pas efficace en cas d'obstruction nasale. Il est parfois conseillé d'associer des vasoconstricteurs par voie nasale pendant une courte période afin que le produit puisse atteindre les muqueuses¹⁰.

Le cromoglicite sodique n'entraîne pas d'effets indésirables graves⁴. Les effets indésirables consistent principalement en une irritation locale; dans de rares cas, des réactions d'hypersensibilité ont été observées¹⁰.

Ipratropium bromure par voie nasale

L'ipratropium bromure par voie nasale diminue l'écoulement nasal par rapport au placebo. Il n'a pas d'influence sur la congestion nasale ni sur les éternuements ou l'écoulement pharyngé postérieur².

Aucune RCT ou revue systématique n'a été retrouvée dans nos sources.

Vasoconstricteurs par voie nasale

Aucune étude contrôlée par placebo sur des vasoconstricteurs n'a été retrouvée dans nos sources. L'administration à long terme de vasoconstricteurs est déconseillée. Une rhinite de rebond sévère peut survenir à l'arrêt du traitement. Les vasoconstricteurs par voie nasale ne peuvent pas être utilisés de manière continue pendant plus de 5 à 7 jours³.

Les préparations ophtalmiques

Des préparations à usage ophtalmique peuvent être utilisées dans la rhino-conjonctivite allergique lorsque les symptômes de conjonctivite sont prédominants. Le traitement local ne représente souvent qu'une partie du traitement¹⁸.

Antihistaminiques H₁ à usage ophtalmique

Les collyres à base d'antihistaminiques H₁ sont efficaces⁷. L'olopatadine et le kétotifène inhibent également la libération de médiateurs⁷. Ceci a surtout été démontré *in vitro* et la signification clinique n'est pas claire²⁷. L'effet des antihistaminiques H₁ à usage ophtalmique est rapide, déjà après quelques minutes²⁸. Les antihistaminiques H₁ sont bien supportés et ont peu d'effets indésirables. Les antihistaminiques H₁ à usage ophtalmique ont été étudiés dans différentes RCT²⁹.

9 RCT; la plupart des études montrent que les patients recevant des antihistaminiques H₁ topiques présentent moins de symptômes que ceux recevant un placebo après test de provocation, et que les symptômes de conjonctivite allergique existants s'améliorent²⁹. Des études ont été retrouvées avec l'azélastine, l'émédastine, la lévocabastine, l'olopatadine et le kétotifène.

Inhibiteurs de la libération des médiateurs à usage ophtalmique

Le cromoglicite sodique, le nédocromil et le lodoxamide à usage ophtalmique sont efficaces dans la prévention de conjonctivite allergique⁷. En monothérapie, ils doivent être administrés quelques semaines (min. 2 semaines) avant l'exposition à l'allergène. Le nédocromil n'est pas disponible en Belgique. Les effets indésirables sont mineurs, et consistent principalement en une irritation locale; des rares cas de réactions d'hypersensibilité ont été rapportés¹⁰.

- *Une revue systématique de 17 RCT ayant analysé le cromoglicite sodique par rapport au placebo. Le cromoglicite sodique améliore les symptômes de la conjonctivite allergique par rapport au placebo, est sûr et bien supporté (méta-analyse de 6 RCT portant sur 316 patients); il existe toutefois une hétérogénéité statistique significative et des biais de publication statistiquement significatifs²⁹.*
- *Dans les études, le lodoxamide montre un effet positif par rapport au placebo (revue systématique de 4 RCT dont 3 RCT n'ont étudié que la réaction, c.-à-d. les symptômes à court terme, à un test de provocation)²⁹.*

Corticostéroïdes à usage ophtalmique

Les corticostéroïdes sont à éviter, sauf sous surveillance d'un ophtalmologue ou en cas d'utilisation occasionnelle. Les corticostéroïdes à usage ophtalmique présentent un risque de cécité suite à un glaucome, une cataracte ou une infection par ex. par herpes simplex⁷.

AINS à usage ophtalmique

En Belgique, plusieurs préparations ophtalmiques à base d'AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) ont l'indication "conjonctivite allergique". Ceci n'est pas le cas en Grande-Bretagne, en France ou aux Pays-Bas. Nos sources ne mentionnent pas l'emploi de préparations d'AINS dans le traitement de la conjonctivite allergique. Leur place n'est dès lors pas claire.

4.2.2. Etudes comparatives

Les antihistaminiques H₁ non sédatifs par voie orale ne présentent pas de différences cliniquement significatives entre eux. Il n'est pas clair si les antihistaminiques H₁ sédatifs sont plus efficaces que les non sédatifs. Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes ne sont pas supérieurs aux antihistaminiques H₁ par voie orale. Dans des études comparatives, les corticostéroïdes locaux sont plus efficaces au niveau des symptômes nasaux que les antihistaminiques H₁ par voie orale et les antagonistes des récepteurs des leucotriènes; l'effet sur les symptômes de conjonctivite est comparable. Les corticostéroïdes par voie nasale sont également supérieurs aux antihistaminiques H₁ par voie nasale.

La différence entre les corticostéroïdes par voie nasale est cliniquement peu significative. Les antihistaminiques H₁ à usage ophtalmique semblent aussi efficaces que le cromoglicatate sodique, mais ils agiraient un peu plus rapidement.

◇ ENTRE MEDICAMENTS ORAUX

Antihistaminiques H₁ entre eux

Les différences d'efficacité entre les antihistaminiques H₁ ne sont pas prononcées¹. Il n'est pas clair si les antihistaminiques H₁ sédatifs sont plus efficaces que les non sédatifs⁵.

La cétirizine et la loratadine ont été le plus étudiées. La cétirizine semble un peu plus efficace et agit plus rapidement, au prix d'une sédation plus importante. La lévocétirizine (5 mg) ne serait pas plus efficace que la cétirizine (10 mg). L'effet est dépendant de la dose¹³.

Étant donné qu'aucune étude comparative directe avec la desloratadine n'a été retrouvée, on ne sait pas s'il existe des différences cliniquement significatives entre la desloratadine d'une part, et la loratadine ou d'autres antihistaminiques H₁ non sédatifs d'autre part^{9,30}. La fexofénadine est presque aussi efficace que la loratadine et la cétirizine^{15,31}. L'efficacité et les effets indésirables de l'ébastine dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière ne diffèrent guère de ceux de la loratadine ou de la cétirizine^{32,33}. L'utilité de changer d'antihistaminique H₁ en cas d'efficacité insuffisante n'a pas été étudiée¹.

Les antihistaminiques H₁ classiques entraînent plus de sédation que les nouveaux antihistaminiques H₁. De plus, ces antihistaminiques H₁ classiques entraînent plus d'effets indésirables anticholinergiques. C'est surtout le cas pour la diphenhydramine et la prométhazine¹⁸. Il ressort d'études de pharmacovigilance que la cétirizine entraînerait un peu plus de sédation que la loratadine et la fexofénadine. La signification donnée à ces résultats est cependant limitée, étant donné qu'avec ce type d'études, diverses sources d'erreurs systématiques ne peuvent être corrigées^{1,3,34}.

Il est bien connu que les antihistaminiques H₁ peuvent allonger l'intervalle QT, entraînant parfois même des torsades de pointes avec issue fatale et d'autres troubles du rythme cardiaque.

- *Antihistaminiques H₁ sédatifs par rapport aux non sédatifs*
Il ressort de 8 RCT que les antihistaminiques H₁ sédatifs sont aussi efficaces que les non sédatifs. Les sédatifs entraînent toutefois plus d'effets indésirables (sédation)⁵.
- *Cétirizine par rapport à la loratadine*
Il ressort d'une étude que 1,5 heure après l'administration, la cétirizine entraîne une diminution significative de la résistance des voies respiratoires nasales par rapport à la loratadine, mais 4 heures après l'administration, il n'y avait plus de différence significative entre les deux médicaments. La corrélation entre la mesure objective de la résistance des voies respiratoires nasales et l'impression subjective d'obstruction nasale ("nasal airflow sensation") est faible³. Dans une deuxième étude portant sur 240 adultes, l'apparition de l'effet sur le score des symptômes a été plus rapide avec la cétirizine (après 1 heure) qu'avec la loratadine (après 3 heures). La cétirizine a également entraîné une diminution significativement supérieure des symptômes, par rapport à la loratadine. Dans une troisième étude portant sur 279 patients, la cétirizine a entraîné une diminution significativement plus importante de la gravité du score des symptômes que la loratadine. L'effet est également apparu plus rapidement. Des résultats similaires ont été observés dans une quatrième étude. Dans une étude, aucune différence entre la cétirizine et la loratadine n'a été retrouvée¹.
- *Fexofénadine par rapport à la loratadine ou à la cétirizine*
Dans une étude portant sur 688 patients, la fexofénadine est apparue aussi efficace que la loratadine en ce qui concerne la diminution du score total des symptômes. Après 24 heures, la fexofénadine était plus efficace quant à la diminution des symptômes oculaires et de l'obstruction nasale¹. La corrélation entre la mesure objective de la résistance nasale et l'impression subjective d'obstruction nasale est faible³. Dans une étude à quatre bras (120 mg ou 180 mg de fexofénadine, placebo et 10 mg de cétirizine) non publiée, portant sur 839 patients, aucune différence significative quant au score total des symptômes n'a été observée après 2 semaines entre la fexofénadine et la cétirizine³¹.

- *Levocétirizine par rapport à la cétirizine*
Dans une RCT portant sur un total de 797 patients, aucune différence quant au score global des symptômes (4 symptômes) n'a été observée après 2 semaines de traitement entre 5 mg de lévocétirizine et 10 mg de cétirizine¹³.
- *Mizolastine par rapport à la loratadine*
Dans une RCT portant sur 68 patients³⁵, la mizolastine n'a pas été plus efficace que la loratadine en ce qui concerne la diminution des symptômes nasaux ou oculaires. Elle ne peut pas être utilisée chez les patients présentant un intervalle QT prolongé³.

Antagonistes des récepteurs des leucotriènes par rapport aux antihistaminiques H₁

Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes ne sont pas plus efficaces que les antihistaminiques H₁ en ce qui concerne les symptômes de rhinite. Une amélioration plus importante de la qualité de vie a été observée avec les antihistaminiques H₁ par rapport aux antagonistes des récepteurs des leucotriènes³⁶. NB: En Belgique, la rhino-conjonctivite allergique n'est pas mentionnée comme indication dans la notice des antagonistes des récepteurs des leucotriènes.

◇ MEDICAMENTS PAR VOIE ORALE PAR RAPPORT AUX MEDICAMENTS PAR VOIE NASALE

Antihistaminiques H₁ par voie orale par rapport aux corticostéroïdes par voie nasale

Les corticostéroïdes par voie nasale sont, chez les enfants âgés de plus de 12 ans, plus efficaces que les antihistaminiques H₁ par voie orale sur les symptômes de rhinite (obstruction nasale, écoulement nasal, éternuements, démangeaisons au niveau du nez et écoulement pharyngé postérieur)³. Ils sont aussi efficaces que les antihistaminiques H₁ par voie orale pour diminuer les symptômes oculaires et la résistance nasale (objective)^{3,5}. Contrairement aux antihistaminiques H₁ par voie orale, les corticostéroïdes par voie nasale diminuent l'obstruction nasale (subjective)³. Ils seraient efficaces après 12 à 24 heures. Les corticostéroïdes par voie nasale sembleraient plus sûrs que les antihistaminiques H₁ par voie orale⁶.

Revue systématique de 16 RCT portant sur un total de 2267 patients souffrant de rhinite allergique sans distinction de la rhinite allergique saisonnière. Les corticostéroïdes par voie nasale étudiés sont: budésonide, béclo-métasone, fluticasone et triamcinolone. Les antihistaminiques H₁ par voie orale sédatifs et non sédatifs étudiés sont: dexchlorphéniramine, terfénadine, astémizole, loratadine et cétirizine^{3,37}. Sept des huit RCT complémentaires concluent que les corticostéroïdes par voie nasale sont plus efficaces que les antihistaminiques H₁ par voie orale en ce que concerne les symptômes de rhinite. Dans une étude, la cétirizine a entraîné un meilleur contrôle des symptômes que la fluticasone administrée par voie nasale⁵.

Après l'ajout pendant 3 jours de vasoconstricteurs par voie nasale, les corticostéroïdes par voie nasale restent supérieurs aux antihistaminiques H₁ par voie orale (1 RCT)⁵.

Antihistaminiques H₁ par voie orale par rapport aux antihistaminiques H₁ par voie nasale

Il n'y a pas de différence en ce qui concerne les symptômes de rhino-conjonctivite entre les antihistaminiques H₁ administrés par voie nasale (azélastine, lévocabastine) et les antihistaminiques H₁ administrés par voie orale (terfénadine, cétirizine, lora-tadine). L'effet des antihistaminiques H₁ est plus rapide après administration locale qu'après administration orale^{1,2,5}.

Antihistaminiques H₁ par voie orale par rapport au cromoglicite sodique par voie nasale

Les études comparant le cromoglicite sodique par voie nasale et les antihistaminiques H₁ donnent des résultats contradictoires³.

Antagonistes des récepteurs des leucotriènes par voie orale par rapport aux corticostéroïdes par voie nasale

Les corticostéroïdes par voie nasale utilisés en monothérapie sont plus efficaces que les antagonistes des récepteurs des leucotriènes par voie orale sur les symptômes de rhinite et ont un effet plus favorable sur la qualité de vie³⁶. NB: En Belgique, la rhino-conjonctivite allergique saisonnière ne figure pas comme indication dans la notice des antagonistes des récepteurs des leucotriènes.

Antagonistes des récepteurs des leucotriènes par voie orale associés aux antihistaminiques H₁, par rapport aux corticostéroïdes par voie nasale

En cas de rhino-conjonctivite allergique, l'association d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes par voie orale et d'antihistaminiques H₁ n'est pas plus efficace que des corticostéroïdes utilisés par voie nasale en monothérapie. NB: En Belgique, la rhino-conjonctivite allergique saisonnière ne figure pas comme indication dans la notice des antagonistes des récepteurs des leucotriènes.

Une méta-analyse de 3 RCT et une revue systématique plus récente ne peuvent pas démontrer de bénéfice en faveur de l'association d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes et d'antihistaminiques H₁ par rapport aux corticostéroïdes par voie nasale³⁶.

◆ PREPARATIONS NASALES ENTRE ELLES

Corticostéroïdes par voie nasale entre eux

Aucune étude n'a montré de différence d'efficacité entre les différents corticostéroïdes administrés par voie nasale^{3,38}.

Dans 3 RCT, la triamcinolone a été comparée à la béclométasone et la fluticasone (dosage inférieur au dosage standard). Aucun avantage de la triamcinolone n'a été observé³⁹.

Antihistaminiques H₁ par voie nasale entre eux

Aucune étude comparant les antihistaminiques H₁ administrés par voie nasale entre eux n'a pu être retrouvée.

Corticostéroïdes par voie nasale par rapport aux antihistaminiques H₁ par voie nasale

Les corticostéroïdes par voie nasale sont plus efficaces sur les symptômes de rhinite allergique que les antihistaminiques H₁ par voie nasale. Contrairement aux antihistaminiques H₁ par voie nasale, les corticostéroïdes par voie nasale diminuent la congestion nasale³. Les antihistaminiques H₁ par voie nasale agissent toutefois plus rapidement.

Une revue systématique portant sur 648 patients conclut que les corticostéroïdes par voie nasale diminuent les symptômes de rhinite de manière plus prononcée que les antihistaminiques H₁ par voie nasale³.

Corticostéroïdes par voie nasale par rapport au cromoglicite sodique par voie nasale

Les corticostéroïdes par voie nasale sont plus efficaces que le cromoglicite sodique par voie nasale.

Corticostéroïdes par voie nasale par rapport aux solutions salines par voie nasale

Dans une revue Cochrane portant sur des patients atteints de rhinosinusite chronique parmi lesquels des patients atteints de rhinite allergique saisonnière, les solutions salines par voie nasale se sont avérées moins efficaces que les corticostéroïdes par voie nasale⁹.

◆ PREPARATIONS OPHTALMIQUES ENTRE ELLES

Antihistaminiques H₁ par rapport aux inhibiteurs de la libération des médiateurs

En ce qui concerne l'efficacité, on ne dispose actuellement pas de preuves suffisantes pour préférer les antihistaminiques H₁ aux inhibiteurs de la libération des médiateurs⁷; quelques preuves existent quant à un effet légèrement plus rapide des antihistaminiques H₁⁷. Les antihistaminiques H₁ topiques sont conseillés en cas de contact intermittent avec des allergènes, alors que les inhibiteurs de la libération des médiateurs sont conseillés lorsque la prévention de conjonctivite allergique pendant une plus longue période est souhaitable⁷. Les antihistaminiques H₁ à usage ophtalmique doivent être administrés au moins 2 fois par jour, tandis que les inhibiteurs de la libération des médiateurs doivent être administrés au moins 4 fois par jour. Il n'y a actuellement aucun argument indiquant une meilleure efficacité des produits plus récents.

Aucune étude n'a comparé directement les inhibiteurs de la libération des médiateurs à usage ophtalmique entre eux⁷.

Les études réalisées avec l'olopatadine, un antihistaminique H₁ à usage ophtalmique, ne montrent pas clairement une efficacité supérieure par rapport à d'autres antihistaminiques H₁ à usage ophtalmique (lévocabastine) ou au cromoglicite sodique, un inhibiteur de la libération des médiateurs⁴⁰.

Dans une RCT portant sur 210 patients, aucune différence cliniquement significative n'a pu être constatée après 6 semaines entre l'olopatadine et la lévocabastine.

Dans une RCT portant sur 185 patients, une diminution plus marquée de l'hyperémie et des démangeaisons a été observée après seulement 6 semaines avec l'olopatadine par rapport au cromoglicite sodique, alors que les scores à des moments intermédiaires n'étaient pas différents⁴⁰. Les scores pour l'hyperémie et les démangeaisons dans les études citées ci-dessus n'ont jamais été nuls en fin de thérapie, ce qui indique une efficacité limitée⁴⁰.

Le kétotifène ne diminue pas plus les démangeaisons qu'un autre antihistaminique H₁ (émédatine) et est aussi efficace que la lévocabastine et le cromoglicite sodique^{1,7}.

◆ DESENSIBILISATION PAR RAPPORT AU TRAITEMENT MEDICAMENTEUX CLASSIQUE

Dans la plupart des recommandations, la désensibilisation n'est envisagée que lorsque la thérapie "classique" ne s'avère pas suffisamment efficace. Des études comparatives rigoureuses font défaut. La désensibilisation a été étudiée uniquement en cas d'allergie médiée par des IgE à un allergène bien défini. La désensibilisation présente en outre un risque de choc anaphylactique²¹.

◆ DESENSIBILISATION PAR VOIE PARENTERALE PAR RAPPORT A LA DESENSIBILISATION PAR VOIE SUBLINGUALE

Il n'existe pas suffisamment d'études comparant la désensibilisation par voie parentérale et la désensibilisation par voie sublinguale³.

◆ TABLEAU RÉCAPITULATIF

Effet des différents médicaments sur les symptômes de rhinite allergique^{3,10}.

	Début de l'effet	Influence sur les symptômes				
		Symptômes oculaires	Eternuements	Démangeaisons	Écoulement nasal	Congestion
Cromoglicite sodique	Variable	+	+	+	+	+/-
Antihistaminique H ₁ par voie orale	1h	++	++	+++	++	+/-
Antihistaminique par voie nasale	15 min	-	++	++	++	+
Vasoconstricteur	5-15 min	-	-	-	+	+++
Corticostéroïdes à usage local	12h	++	+++	+++	+++	++
Corticostéroïdes par voie orale		?	?	+++	+++	+++
Ipratropium par voie nasale	15-30 min	-	-	-	++	-

Légende: - : pas d'effet + : effet modéré
 +/-: effet douteux ++ : effet acceptable
 +++ : effet favorable

4.2.3. Association de médicaments par rapport à une monothérapie

Diverses associations d'antiallergiques ont été étudiées de manière sporadique dans des études contrôlées. Seul l'effet d'une association d'un antihistaminique H₁ par voie orale et d'un vasoconstricteur par voie orale a été suffisamment documenté. L'association semble plus efficace qu'un antihistaminique H₁ en mono-thérapie, au prix d'une augmentation des effets indésirables. L'association n'est pas supérieure aux corticostéroïdes à usage local.

Certaines associations ne sont pas mentionnées ici en raison de l'absence de données.

Association de corticostéroïdes par voie nasale et d'antihistaminiques H₁ par voie orale par rapport à une monothérapie

L'association de corticostéroïdes par voie nasale et d'antihistaminiques H₁ par voie orale n'est pas plus efficace que des corticostéroïdes par voie nasale en monothérapie³. L'association de corticostéroïdes par voie nasale et d'antihistaminiques H₁ par voie orale est toutefois plus efficace qu'une monothérapie par des antihistaminiques H₁^b.

- a. Revue systématique de 7 RCT. Dans 3 RCT, l'association d'antihistaminiques H₁ par voie orale et de corticostéroïdes par voie nasale est supérieure aux corticostéroïdes par voie nasale en monothérapie. Dans les 4 autres RCT, aucune différence statistiquement significative n'a cependant été retrouvée. Une méta-analyse de 6 de ces 7 études ne montre pas de différence statistiquement significative entre l'association et une monothérapie par des corticostéroïdes par voie nasale.
- b. Revue systématique de 7 RCT. Dans 5 RCT, l'association d'un antihistaminique H₁ par voie orale et de corticostéroïdes par voie nasale a été supérieure à une monothérapie par un antihistaminique H₁ par voie orale, tandis que dans les 2 autres études, l'association n'a pas été clairement supérieure. Une méta-analyse de 6 de ces 7 études portant sur un total de 559 patients indique un avantage en faveur de l'association²².

Association d'antihistaminiques H₁ par voie nasale et de vasoconstricteurs par voie nasale par rapport à une monothérapie

Une association à base d'un antihistaminique H₁ par voie nasale et d'un vasoconstricteur par voie nasale n'est pas plus efficace qu'un antihistaminique H₁ par voie nasale en monothérapie; l'association est toutefois plus efficace que le vasoconstricteur par voie nasale en monothérapie²².

1 RCT; n=977. L'association d'oxymétazoline et de lévocabastine a été comparée à chacun des deux produits pris séparément. Le groupe traité par oxymétazoline présente plus d'effets indésirables²².

Association de vasoconstricteurs par voie orale et d'antihistaminiques H₁ par voie orale par rapport aux antihistaminiques H₁ par voie orale en mono-thérapie

L'association d'antihistaminiques H₁ et de vasoconstricteurs (pseudoéphédrine) est plus efficace qu'une monothérapie à base d'antihistaminiques H₁. L'association à des vasoconstricteurs par voie systémique peut toutefois entraîner des céphalées et de l'insomnie². Même aux doses thérapeutiques, les vasoconstricteurs par voie orale peuvent entraîner des effets indésirables graves tels hypertension, psychose et hallucinations¹⁸.

Revue systématique de 13 RCT. Dans 7 RCT, l'association a été supérieure alors que dans 6 autres RCT, aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée²². 3 RCT supplémentaires ont été trouvées. Dans 1 RCT, n=1018, l'association de desloratadine et de pseudoéphédrine a été plus efficace sur la congestion nasale que la desloratadine en monothérapie (p<0,01). Dans 1 RCT (n=41), l'association a entraîné un meilleur score total des symptômes (p<0,05). Dans 1 RCT (n=40), l'association a été plus efficace sur les éternuements, l'écoulement nasal et l'irritation oculaire².

Association de vasoconstricteurs par voie orale et d'antihistaminiques H₁ par voie orale par rapport aux vasoconstricteurs par voie orale en monothérapie

L'association d'antihistaminiques H₁ et de vasoconstricteurs (pseudoéphédrine) est plus efficace sur les symptômes de rhinite allergique par rapport aux vasoconstricteurs en monothérapie. Même aux doses thérapeutiques, les vasoconstricteurs peuvent entraîner des effets indésirables graves tels hypertension, psychose et hallucinations¹⁸.

Revue systématique de 10 RCT. Dans 8 RCT, l'association de vasoconstricteurs par voie orale et d'antihistaminiques H₁ par voie orale a été supérieure aux vasoconstricteurs par voie orale en monothérapie. Dans 2 autres études, ceci n'est pas clair. Les résultats de 4 RCT complémentaires² ne modifient pas les conclusions de la revue systématique.

Association de vasoconstricteurs par voie orale et d'antihistaminiques H₁ par voie orale par rapport aux corticostéroïdes par voie nasale

Les corticostéroïdes par voie nasale sont aussi efficaces sur la congestion, les éternuements, l'écoulement nasal, les démangeaisons au niveau du nez ou le score total des symptômes que l'association de vasoconstricteurs par voie orale et d'antihistaminiques H₁ par voie orale. Le groupe ayant reçu des corticostéroïdes par voie nasale nécessitait toutefois plus souvent un traitement complémentaire que le groupe ayant reçu l'association de vasoconstricteurs par voie orale et d'antihistaminiques H₁ par voie orale²². Même aux doses thérapeutiques, les vasoconstricteurs oraux peuvent entraîner des effets indésirables sévères tels hypertension, psychose et hallucinations¹⁸.

Dans une étude, la bécloéthasone par voie nasale a été aussi efficace que l'astémizole associée à un vasoconstricteur par voie orale²².

Association d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes par voie orale et d'antihistaminiques H₁ par voie orale par rapport à un des produits en monothérapie

L'association de montélukast et de loratadine n'est pas plus efficace que chacun de ces deux médicaments utilisé en monothérapie². Dans une méta-analyse³⁶, l'association d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes et d'antihistaminiques H₁ est toutefois apparue un peu plus efficace sur les symptômes de la rhinite que chacun de ces produits en monothérapie. La signification clinique de cette différence (réduction des symptômes de 3 à 4%) n'est pas claire. En ce qui concerne la qualité de vie, aucune différence n'a pu être observée entre l'association et les produits en monothérapie.

NB: En Belgique, la rhino-conjonctivite allergique saisonnière ne figure pas comme indication dans la notice des antagonistes des récepteurs des leucotriènes.

Il existe 3 RCT pour chaque comparaison³⁶.

Association d'antihistaminiques H₁ par voie orale et d'AINS par voie orale par rapport aux antihistaminiques H₁

Dans 2 études de petite taille, l'association de terfénadine et d'un AINS (nimésulide 100 mg 2 fois p.j. ou flurbiprofène 100 mg 3 fois p.j.) a entraîné un meilleur contrôle des symptômes (congestion, éternuements, écoulement nasal) que la terfénadine en monothérapie²².

Association d'antihistaminiques H₁ par voie orale et d'inhibiteurs de la libération des médiateurs par voie nasale par rapport aux antihistaminiques H₁

Une étude a montré un meilleur score global des symptômes avec l'association des antihistaminiques H₁ par voie orale et d'inhibiteurs de la libération des médiateurs par voie nasale par rapport aux antihistaminiques H₁ par voie orale en monothérapie²².

Association d'antihistaminiques H₁ par voie orale et d'antihistaminiques H₁ à usage ophtalmique par rapport aux antihistaminiques H₁

Une étude a montré que les patients recevant une association de loratadine et d'olopatadine présentaient significativement moins de démangeaisons oculaires après une semaine que les patients recevant uniquement de la loratadine²².

Association d'ipratropium par voie nasale et de corticostéroïdes par voie nasale par rapport à un des produits en monothérapie

L'association diminue l'écoulement nasal de manière plus efficace que chacun des deux produits utilisé en monothérapie²².

Association d'ipratropium par voie nasale et d'antihistaminiques H₁ par voie orale par rapport aux antihistaminiques H₁ par voie orale

L'association de l'ipratropium par voie nasale et d'antihistaminiques H₁ par voie orale diminue l'écoulement nasal de manière plus efficace que les antihistaminiques H₁ par voie orale seuls²².

Association de corticostéroïdes ou d'antihistaminiques H₁ par voie nasale et de vasoconstricteurs par voie nasale par rapport à des corticostéroïdes ou à des antihistaminiques H₁ par voie nasale en monothérapie

L'ajout de vasoconstricteurs par voie nasale aux corticostéroïdes ou aux antihistaminiques H₁ par voie nasale n'offre pas d'avantage par rapport à des corticostéroïdes ou des antihistaminiques H₁ par voie nasale en monothérapie. Même aux doses thérapeutiques, les vasoconstricteurs peuvent entraîner des effets indésirables graves tels hypertension, psychose et hallucinations¹⁸.

1 RCT pour chaque comparaison²².

5. Effets indésirables, contre-indications et interactions cliniquement pertinentes

Dans cette Fiche de Transparence, les effets indésirables et les contre-indications les plus importants sur le plan clinique sont mentionnés au niveau de la comparaison des médicaments par rapport au placebo (p 6) et de la comparaison des médicaments entre eux (p 12).

Pour des listes détaillées des effets indésirables et des contre-indications, nous renvoyons aux notices scientifiques et aux sources spécialisées.

Interactions cliniquement significatives pour les différents groupes de médicaments utilisés dans le rhume des foins

Antihistaminiques H₁ par voie orale

- Avec la terfénadine, qui a été retirée du marché en octobre 2001, un allongement de l'intervalle QT, entraînant parfois des "torsades de pointes" avec issue fatale a été rapporté. Il n'est pas exclu que ce problème puisse aussi survenir avec des antihistaminiques H₁ plus récents tels l'ébastine, la fexofénadine, la loratadine et la mizolastine dont certains présentent un métabolisme semblable à celui de la terfénadine. Un allongement de l'intervalle QT a surtout été décrit lors de l'administration de doses élevées de terfénadine, lors de l'association à des médicaments arythmogènes et en cas d'association à des substances qui inhibent son métabolisme tels:
 - ☛ jus de pamplemousse
 - ☛ antimycosiques du groupe azole (itraconazole, kétoconazole et miconazole)
 - ☛ certains macrolides (surtout la clarithromycine et l'érythromycine)
 - ☛ inhibiteurs de la protéase
- La plupart des antihistaminiques H₁ peuvent renforcer l'effet sédatif d'autres médicaments psychotropes et de l'alcool¹⁸.

Antagonistes des récepteurs des leucotriènes

Le montélukast étant métabolisé par le CYP3A4, une interaction est possible en cas d'administration concomitante d'inducteurs de CYP3A4 tels la phénytoïne, le phénobarbital ou la rifampicine. La prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante de médicaments principalement métabolisés par le CYP2C8, étant donné qu'il ressort d'études *in vitro* que le montélukast est un inhibiteur puissant du CYP2C8.

Vasoconstricteurs par voie orale

La pseudoéphédrine peut donner lieu à différentes interactions pouvant être graves. Le risque de tachycardie et d'hypertension dû aux sympathicomimétiques augmente en cas d'utilisation concomitante d'un IMAO^{18,41}. Il existe un risque accru d'ergotisme en cas d'utilisation concomitante d'ergotamine, de méthysergide et de pseudoéphédrine⁴¹.

Préparations à usage local

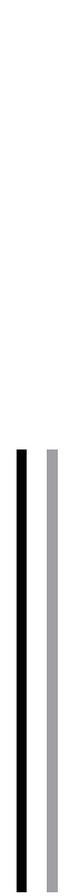
Aucune interaction n'a été signalée.

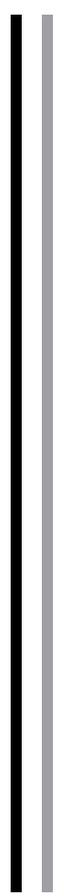
Désensibilisation

Contre-indiquée en cas de traitement par β -bloquants²¹.

6. Comparaison des prix des médicaments dans la rhino-conjonctivite allergique

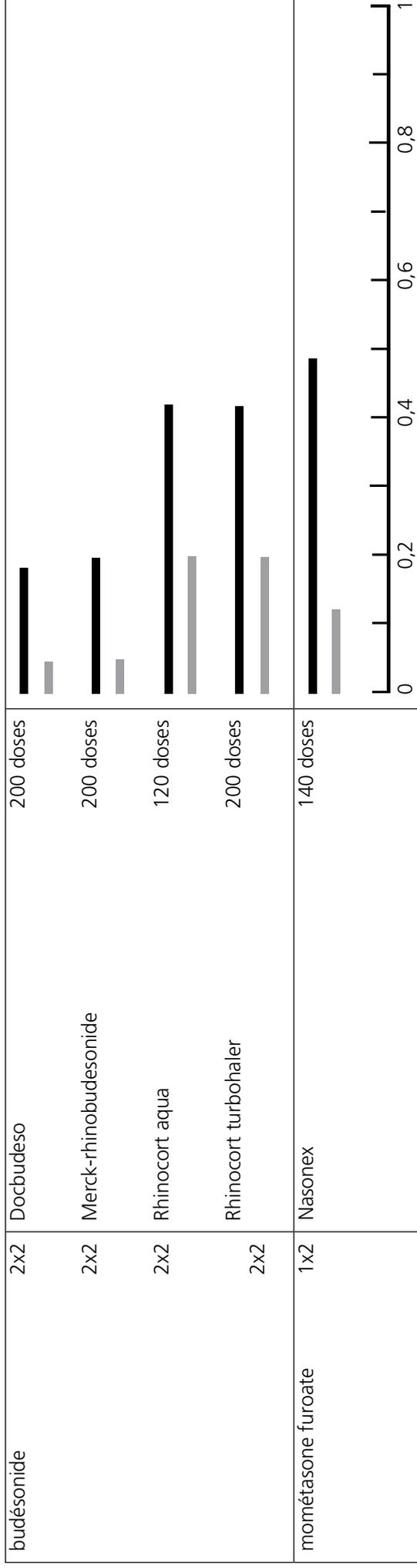
ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE

Produit / dose journalière	Nom déposé / conditionnement / dosage	Prix public pour 1 jour de traitement ¹ Ticket modérateur pour les assurés ordinaires pour 1 jour de traitement ¹
Antihistaminiques H₁ non-sédatifs		
cétirizine 10 mg	Cétirizine : produits remboursables dans la catégorie « bon marché » ^{1,2} 10 mg	
	Cétirizine: produits remboursables mais pas dans la catégorie « bon marché » ^{1,3} 10 mg	
	Cétirizine: produits non remboursables ^{1,4} 10 mg	
loratidine 10 mg	Loratidine: produits remboursables dans la catégorie « bon marché » ^{1,5} 10 mg	
	Loratidine: produits remboursables mais pas dans la catégorie « bon marché » ^{1,6} 10 mg	
	Loratidine: produits non remboursables ^{1,7} 10 mg	
desloratidine 5 mg	Aerius 30 compr. à 5 mg	
ébastine 10 mg	Estivan 40 compr. à 10 mg	
mizolastine 10 mg	Mizollen 20 compr. séc. à 10 mg	
fexofénadine 120 mg	Telfast 20 compr. à 120 mg	
lévocétirizine 5 mg	Xyzall 40 compr. à 5 mg	

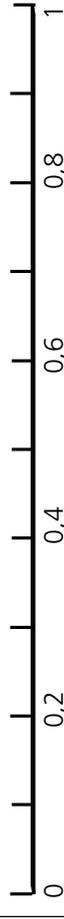
Autres antihistaminiques H₁ (ayant l'indication rhino-conjonctivite allergique)		
diphenhydramine 150mg	R Calm 20 compr. séc. à 50 mg	
dimétindène maléate 3mg	Fenistil 20 compr. à 1 mg	
budlazine 50mg	Longifene 25 compr. séc. à 25 mg	
cyproheptadine chlorhydrate 12mg	Periactin 100 compr. séc. à 4 mg	
alimémazine 15mg	Theralene 50 compr. séc. à 10 mg	

USAGE NASAL

Produit / nombre d'administrations (par narine)	Nom déposé / conditionnement	Prix public pour 1 jour de traitement ¹ Ticket modérateur pour les assurés ordinaires pour 1 jour de traitement
Antihistaminiques H₁ azélastine	2x1 Allergodil spray (nasal) 10 ml Otrivine Anti-Allergie spray (nasal) 10 ml	
lévocabastine	2x2 Livostin spray (nasal) 100 doses	
Cromoglycate sodique (uniquement usage prophylactique)		
cromoglycate sodique	4x1 Cromonez-pos 2 % gttes (nasal) 15 ml Lomusol 2% gttes (nasal) 13,5 ml Lomusol 4% spray (nasal) 100 doses	
Corticostéroïdes nasaux		
béclométason	2x2 Beclometatop 200 doses 2x2 Beconase Aqua 200 doses	
flunisolide	2x2 Syntaris 240 doses	
fluticasone	1x2 Flixonase aqua 150 doses	



USAGE OPHTALMIQUE⁸

Produit / nombre d'administrations (par oeil)	Nom déposé / conditionnement	 Prix public pour 1 jour de traitement ¹ Ticket modérateur pour les assurés ordinaires pour 1 jour de traitement ¹
Antihistaminiques H₁		
azelastine	2x1 Allergodil 6 ml	
lodoxamide	4x1 Alomide 5 ml	
émédastine	2x1 Emadine 5 ml	
lévocabastine	2x1 Livostin 4 ml	
olopatadine	2x1 Opatanol 5 ml	
épinastine	2x1 Relestat 5 ml	
Cromoglycate sodique (uniquement usage prophylactique)		
cromoglycate sodique	4x1 Cromabak 10 ml	
	Cromophtha-pos 10 ml	
	Opticrom 10 ml	
		

1. Le "prix pour 1 jour de traitement" est calculé pour chaque spécialité sur base du prix du plus grand conditionnement, à la posologie mentionnée dans la première colonne (situation juillet 2008). Pour les produits pour lesquels il existe plusieurs spécialités (cétirizine, loratadine), c'est la moyenne du «prix pour 1 jour de traitement» des différentes spécialités qui est mentionnée. La classification en 'produits remboursables dans la catégorie «bon marché»', 'produits remboursables mais pas dans la catégorie «bon marché»' et 'produits non remboursables' repose sur les données du site web www.cbip.be (situation juillet 2008; pour plus d'information sur les médicaments «bon marché», voir les Folia Pharmacotheapeutica de décembre 2005). Le plus grand conditionnement par spécialité a été sélectionné. Source des prix : site web CBIP (juillet 2008).
2. Cétirizine produits remboursables dans la catégorie «bon marché»: Cetirizine EG®, Cetirizine Ratiopharm®, Cetirizine Sandoz®, Cetirizine Teva®, Cetirizine Ucb®, Histimed®, Merck-Cetirizine®.
3. Cétirizine produits remboursables mais pas dans la catégorie «bon marché»: Zyrtec®.
4. Cétirizine produits non remboursables: Hyperpoll®, Reactine®.
5. Loratadine produits remboursables dans la catégorie «bon marché»: Rupton®, Loratidine EG®, Loratidine Sandoz®, Loratidine Teva®, Merck-Loratidine®.
6. Loratadine produits remboursables mais pas dans la catégorie «bon marché»: Claritine®.
7. Loratadine produits non remboursables: Sanelor®.
8. Un certain nombre de préparations ophtalmologiques d'AINS ont aussi l'indication "conjonctivite allergique". Elles ne sont pas reprises dans le tableau car leur place dans le traitement de la conjonctivite allergique n'est pas claire.

REFERENCES

1. de Monchy JGR. Antihistaminica bij seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis. *Geneesmiddelenbulletin* 2002; 36:39-45.
2. Sheikh A, Panesar SS, Dhimi S. Seasonal allergic rhinitis. *Clin Evid* 2005;13:684-95.
3. Anonymous. Allergic rhinitis. *Prodigy* 2005. <http://www.prodigy.nhs.uk/Portal/Guidance/GuidanceList.aspx>
4. Crobach MJJS, Jung HP, Toorenburg-Beijer B, van der Wal J, van Leeuwen JTH, van Puijenbroek EP. NHG-standaard Allergische en hyperreactieve rhinitis. *Huisarts Wet* 1995;38:216-27.
5. Long A, McFadden C, DeVine D, Chew P, Kupelnick B, Lau J. Management of allergic and nonallergic rhinitis. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) May 2002. <http://www.ahrq.gov/clinic>
6. De Sutter A. Zijn intranasale corticosteroiden beter dan antihistaminica bij allergische rhinitis? *Minerva* 2000;3:65-7. Commentaar op Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H₁ receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998;317:1624-9.
7. Anonymous. Conjunctivitis – allergic. *Prodigy* February 2005 <http://www.prodigy.nhs.uk/Portal/Guidance/GuidanceList.aspx>
8. Anonymous. Oral antihistamines for allergic disorders. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2002;40:59-62.
9. Anonymous. Desloratadine. Me too: juste un métabolite actif de la loratadine. *La Revue Prescrire* 2002;22:335-6.
10. Farmacotherapeutisch kompas 2006. College voor Zorgverzekeraars. Nederland. <http://www.cvzkompassen.nl/fk>
11. Anonymous. Allongement de l'intervalle QT et antihistaminiques H₁. Faire la balance bénéfices-risques. *La Revue Prescrire* 2002;22:494-6.
12. Anonymous. Remplacement des mélanges racémiques par des énantiomères: un progrès? *Folia Pharmacotherapeutica* 2003; 30:104-5.
13. Anonymous. Lévocétirizine. Me too: juste l'énantiomère actif de la cétirizine. *La Revue Prescrire* 2003;23:411-2.
14. Anonymous. Desloratadine. *Geneesmiddelenbulletin* 2001;35:138.
15. Anonymous. Fexofenadine. *Geneesmiddelenbulletin* 1998;32:34.
16. Anonymous. Leukotriene receptor antagonists – an update. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2005;43:85-8.
17. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S147-334.
18. Répertoire Commenté des Médicaments 2005. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. <http://www.cbip.be>
19. Anonymous. Leserbrief: Depot-kortikosteroïde sind obsolet. *Arzneimittelbrief* 1998;32:80.
20. Anonymous. Immunotherapie bij hooikoorts. *Geneesmiddelenbulletin* 2000;34:38.
21. Anonymous. Immunotherapie dans la rhinite allergique. *Folia Pharmacotherapeutica* 2001;28:97.
22. McCrory DC, Williams JW, Dolor RJ, Gray R, Kolimaga J, Reed S, Sundy J, Witsell D. Management of Allergic Rhinitis in the Working-Age Population. Evidence Report/Technology Assessment Number 67. Agency for Healthcare Research and Quality. March 2003. <http://www.ahrq.gov/clinic>
23. Radcliffe MJ, Lewith GT, Turner RG, Prescott P, Church MK, Holgate ST. Enzyme potentiated desensitisation in treatment of seasonal allergic rhinitis: double blind randomised controlled study. *BMJ* 2003;327:251-7.
24. Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD002893. DOI: 10.1002/14651858.CD002893.
25. Anonymous. Probiotics for atopic diseases. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2005;43:6-8.
26. Casale TB, Condemi J, LaForce C, Nayak A, Rowe M, Watrous M et al. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis. A randomised controlled trial. *JAMA* 2001;286: 2956-7.
27. Taspinar A. Ketotifen. *Geneesmiddelenbulletin* 2002; 36:90.
28. Anonymous. New drugs. Levocabastine hydrochloride. *Austr Presc* 1996;19:81-3.
29. Owen CG, Shah A, Henshaw K, Smeeth L, Sheikh A. Topical treatments for seasonal allergic conjunctivitis: systematic review and meta-analysis of efficacy and effectiveness. *British Journal of General Practice* 2004;54:451-6.
30. van Oppenraay M. Desloratadine. *Geneesmiddelenbulletin* 2001;35:138-9.
31. Anonymous. Fexofénadine. La terféfadine sans la cardiotoxicité. *La Revue Prescrire* 1998;18: 572-4.
32. Anonymous. Ebastine. *Geneesmiddelenbulletin* 1997;31:34-5.
33. Anonymous. Ebastine. Me too: un antihistaminique H₁ supplémentaire, sans plus. *La Revue Prescrire* 2002;22:493.
34. Anonymous. Cétirizine. Ne pas banaliser un antihistaminique H₁, même peu sédatif. *La Revue Prescrire* 2004;253:574.
35. Anonymous. Mizolastine *Geneesmiddelenbulletin* 1998;32:61-2.
36. Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene-receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2004;116:338-44. Comment in *ACP Journal Club* 2004;141:45.
37. Anonymous. Langzeiteffektivität einer Gräserpollen-Immuntherapie. *Arzneimittelbrief* 1999;33,71.
38. Anonymous. Traitement de la rhinite allergique saisonnière. *Folia Pharmacotherapeutica* 1999;26:6-7.
39. Anonymous. Triamcinolon. *Geneesmiddelenbulletin* 1998;32:130.
40. Anonymous. Olopatadine. Me too: un collyre antihistaminique, sans plus. *La Revue Prescrire* 2004;24:175-1.
41. Harvey R, Hannan SA, Badia L, Scadding G. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane database of systematic reviews* 2007, issue 3. Art No.:CD006394.DOI:10.1002/14651858.CD006394.pub2.

42. Bahls C. In the clinic: Allergic rhinitis. *Ann Intern Med* 2007;246 ITC 4-14.
43. Anonymous. Pollen de phéole des prés. Rhume des foins: traiter 4 mois pour gagner 4 jours. *La Revue Prescrire* 2007;288:728
44. Anonymous. Rhinite allergique saisonnière. *La Revue Prescrire* 2007;27:752