



Allergo-immunologie

La rhinite et la conjonctivite allergiques sont fréquentes et importantes vu leur impact sur la qualité de vie et les risques qu'elles comportent : développement d'un asthme pour la rhinite et, pour la conjonctivite, risque de complications oculaires en cas d'utilisation de certains traitements topiques (tels que corticoïdes), ou lors de diagnostic tardif de formes sévères. Cet article permet de revoir le traitement de la rhinoconjonctivite allergique et présente les progrès réalisés récemment dans l'immunothérapie spécifique avec, en particulier, la recherche de produits hypoallergéniques dépourvus d'effets secondaires systémiques et l'utilisation de nouveaux adjuvants pour améliorer l'efficacité et raccourcir la durée du traitement.

Rev Med Suisse 2009; 5: 88-93

**A. Leimgruber
F. Spertini**

Dr Annette Leimgruber
Pr François Spertini
Service d'immunologie et d'allergie
CHUV, 1011 Lausanne

Allergie rhinoconjunctivitis and immunotherapy: an update

Rhinitis and allergic conjunctivitis are frequent and may have severe impact on quality of life. Moreover risks of evolution of rhinitis to asthma are high, whereas conjunctivitis may either lead to eye-related complications when some topical drugs (such as steroids) are used, or when severe ailments are belatedly diagnosed. This article enables to review the treatment of allergic rhino-conjunctivitis. It also presents recent progress realized in the domain of allergen specific immunotherapy. In particular, this review underlines the search for hypoallergenic formulations that may minimize the risk of systemic allergic side effects as well as the use of new adjuvants to improve the efficiency of treatment and reduce its duration.

I. RHINOCONJONCTIVITE ALLERGIQUE : MISE AU POINT (A. Leimgruber)

INTRODUCTION

La *rhinite* allergique ne se limite pas à des symptômes locaux bien connus (prurit nasal, éternuements, rhinorrhée fluide et obstruction nasale) mais affecte la qualité de vie. Elle est

considérée comme sévère lorsqu'elle a des répercussions sur le sommeil, les activités journalières, le travail professionnel ou scolaire.¹ Elle représente en outre un facteur de risque pour le développement d'un asthme. Une étude européenne multicentrique montre que les patients avec rhinite allergique ont un risque de développer un asthme huit fois plus élevé que les patients sans rhinite.² Enfin, les patients avec rhinite allergique font davantage d'infections des voies respiratoires supérieures et elles guérissent moins rapidement que les patients non allergiques.³ Le profil génétique des allergiques, enclins à développer des réponses de type TH2 plutôt que TH1, pourrait expliquer en partie cette différence, vu la faible réponse IgG aux micro-organismes.

La *conjonctivite* allergique est également étroitement liée à la rhinite et à l'asthme : 60% des patients allergiques souffrent en effet d'une conjonctivite,⁴ et celle-ci a très rapidement un impact sur la qualité de vie car des symptômes même légers (prurit oculaire par exemple) sont difficiles à supporter. Pour pouvoir offrir au patient un traitement optimal, il est nécessaire d'établir un diagnostic précis, d'autant plus qu'il existe des formes sévères de conjonctivite allergique chronique telles que la conjonctivite vernale et la kératoconjonctivite atopique qui doivent être traitées sans délai. Un mécanisme IgE médié ne permet pas d'expliquer la sévérité et la persistance de ces formes graves. On pense qu'il s'agit d'une réponse médiée par les lymphocytes T, avec afflux massif d'éosinophiles activés responsables de modifications tissulaires,⁵ à mettre en parallèle avec le remodelage bronchique des asthmes sévères.

Avant de faire le point quant aux différentes possibilités thérapeutiques, nous rappellerons que chez tout patient avec rhinoconjonctivite allergique, le traitement devrait idéalement débiter par l'identification des allergènes responsables des symptômes et lorsque cela est possible de leur éviction.



TRAITEMENT DE LA RHINITE

Corticoïdes topiques

Ce sont les médicaments les plus efficaces en présence de symptômes persistants, notamment pour l'obstruction nasale. Ils comportent peu d'effets secondaires et représentent le traitement de premier choix chez la femme enceinte ou allaitant. De nouvelles molécules ont été récemment commercialisées à la suite d'études pharmacologiques concernant en particulier leur affinité aux récepteurs des glucocorticoïdes.⁶ Le fuorate de mométasone (Nasonex), le propionate de fluticasone (Flutinase) et le fuorate de fluticasone (Avamys) sont considérés comme étant pharmacologiquement les substances les plus puissantes. Les chaînes latérales propionates et fuorates rendent ces substances très lipophiles, facilitant leur absorption dans la muqueuse nasale et leur passage dans les membranes cellulaires. Ces substances sont donc plus rapidement absorbées et elles restent plus longtemps dans la muqueuse nasale. L'absorption systémique de ces composés est heureusement négligeable (biodisponibilité < 1%), sinon on pourrait imaginer qu'ils s'accumulent dans les tissus d'autres organes, ce qui serait défavorable. Ces nouvelles substances ont été testées à un an chez l'enfant et n'ont pas montré d'effet significatif sur la fonction surrénalienne et la croissance, d'où la possibilité de les administrer à des enfants plus jeunes (fuorate de fluticasone dès l'âge de deux ans, propionate de fluticasone dès quatre ans). La mométasone est admise dès six ans, de même que les anciens glucocorticoïdes dont la biodisponibilité est plus grande (10 à 49%), soit dipropionate de bécloéthasone, acétonide de triamcinolone et budésonide. Chez le petit enfant, on conseille de ne pas prescrire ces nouvelles substances durant plus de trois mois consécutifs. A noter que chez l'adulte, un traitement de cinq ans avec le budésonide n'a pas montré d'atrophie lors de biopsies à cinq ans.⁷ Enfin, il n'y a malheureusement pas de correspondance linéaire entre la puissance pharmacologique et l'efficacité clinique : malgré des différences énormes d'affinité aux récepteurs des glucocorticoïdes, ces nouvelles substances ne diffèrent pas significativement des anciennes quant à leur efficacité clinique. Les effets secondaires (sécheresse, sensation de brûlure, épistaxis) sont similaires pour tous les corticoïdes topiques.

Corticoïdes oraux

Ils peuvent être administrés pour une courte durée en cas de rhinite sévère, surtout chez l'adulte, par contre on déconseille formellement les injections intramusculaires de corticoïdes dépôt qui exposent le patient à des doses non négligeables de cortisone durant des périodes prolongées, ce qui est souvent inutile, en particulier dans la pollinose, à cause de la météo changeante.

Antihistaminiques oraux

Les antihistaminiques oraux de deuxième génération sont très utiles pour la rhinite modérée intermittente. Bon marché, ils comportent l'avantage d'agir également sur la conjonctivite et leur action est rapide. Ils comportent toutefois de légers effets secondaires chez certains patients, en particulier une légère sédation (cétirizine en particulier),

qui semble moins marquée avec la lévocétirizine, la loratadine et la desloratadine, et qui n'a pas été observée avec la fexofénadine.⁸ Les antihistaminiques de première génération ont été abandonnés, sauf pour les petits enfants (< 2 ans), chez lesquels seul le maléate de diméthindène (Fénistil) peut être administré, mais avec précaution, des réactions paradoxales d'agitation étant décrites. La desloratadine est admise dès l'âge de deux ans, la loratadine dès trois ans, les autres antihistaminiques de deuxième génération dès l'âge de six ans. Ces substances peuvent être prescrites durant la grossesse,⁹ en particulier la (lévo) cétirizine et la (des)loratadine qui ont été les mieux étudiées. Durant l'allaitement, ces antihistaminiques de deuxième génération sont les seuls à pouvoir être utilisés, mais avec modération, vu leur passage dans le lait maternel. On conseille souvent la loratadine dont le passage dans le lait maternel est faible.

Antihistaminiques topiques

Les antihistaminiques topiques sont moins efficaces que les corticoïdes topiques et sont déconseillés au-delà de deux mois consécutifs, car ils induisent une sécheresse de la muqueuse nasale. La lévocabastine est admise dès l'âge de six ans, l'azélastine dès douze ans.

Antileucotriènes

Parmi les antileucotriènes, seul le montélukast a été approuvé pour la rhinite au vu de son effet sur l'obstruction nasale. Il s'avère moins efficace que les corticoïdes topiques, mais est utile chez les patients avec asthme ou polyposose nasale, ou chez les patients qui ne supportent pas les traitements topiques.

Immunothérapie par voie sous-cutanée

Elle est très efficace dans la rhinite et une méta-analyse comprenant les études publiées de 1950 à 2006 montre effectivement une efficacité indiscutable.¹⁰ L'immunothérapie traite l'étiologie des symptômes et a un effet préventif sur le développement d'un asthme et de nouvelles allergies, surtout chez l'enfant. Il est intéressant de noter que certains auteurs ont montré une diminution des effets secondaires et une augmentation de l'efficacité de l'immunothérapie pour la rhinite grâce à l'adjonction d'anti-IgE (omalizumab).¹¹ Le coût extrêmement élevé de ce médicament ne permet naturellement pas son utilisation pour la rhinite.

Immunothérapie par voie sublinguale

L'immunothérapie par voie sublinguale ne comporte que des effets secondaires mineurs et s'est avérée efficace dans la rhinite saisonnière, mais pas dans la rhinite pérenniale aux acariens. Certains auteurs ont montré que l'effet sur les symptômes était fonction de la dose administrée, la dose idéale n'étant pas encore bien établie.¹²

TRAITEMENT DE LA CONJONCTIVITE

Corticoïdes topiques

Contrairement à la rhinite, les corticoïdes topiques ne peuvent être prescrits en cas de conjonctivite par le médecin de premier recours.



En effet, ils ne peuvent être proposés que par l'ophtalmologue, car un examen à la lampe à fente s'impose au vu des effets secondaires désastreux parfois observés, notamment en cas d'herpès cornéen ou de glaucome aigu.¹³ Ainsi, les formes chroniques de conjonctivite allergique telles que la conjonctivite vernale et la kératoconjonctivite atopique qui nécessitent au minimum des corticoïdes topiques, voire d'autres formes d'immunosuppression, rendent un suivi ophtalmologique indispensable.

Antihistaminiques

Les antihistaminiques oraux sont couramment utilisés. Quant aux antihistaminiques topiques, ils sont très appréciés vu leur rapidité d'action. L'évédastine, l'olopatadine et le ketotifen sont admis dès l'âge de trois ans, l'azélastine dès quatre ans, la lévocabastine dès six ans, et l'épinastine dès douze ans. L'olopatadine et le ketotifen ont en outre un certain effet stabilisateur des mastocytes. Les antihistaminiques topiques sont surtout utiles au coup par coup, ou pour une durée modérée. En effet, ils sont responsables d'une certaine sécheresse oculaire lors d'une utilisation régulière prolongée.

Stabilisateurs des mastocytes

Les stabilisateurs des mastocytes, collyres agissant sur la libération de substances pro-inflammatoires par les mastocytes sont importants, en particulier le cromoglycate disodique admis dès l'âge de quatre ans et le nédocromil dès six ans. Ils induisent moins de sécheresse oculaire que les antihistaminiques topiques, ce qui permet une administration de plus longue durée.

Dans la conjonctivite allergique, on associe souvent deux collyres, antihistaminique et stabilisateur des mastocytes, mais il faut respecter un délai d'au moins quinze minutes entre eux. Ces deux types de collyres ont été très peu étudiés dans la grossesse et l'allaitement, néanmoins on estime qu'il est pratiquement exclu, vu les doses minimales administrées, qu'ils aient un effet sur le fœtus ou l'enfant allaité. A noter encore que certains collyres ne sont pas compatibles avec le port de lentilles souples, en particulier lorsqu'ils contiennent des agents conservateurs tels que le benzalkonium qui peut s'accumuler dans le verre de contact et provoquer des lésions cornéennes.¹⁴ Lorsqu'un traitement antihistaminique p.o. associé à des collyres antihistaminiques et/ou stabilisateurs des mastocytes ne permet pas une amélioration rapide, il est indispensable de référer le patient à un ophtalmologue. En effet, une conjonctivite n'est pas toujours liée à une allergie, et un diagnostic erroné peut avoir des conséquences catastrophiques.

Collyres vasoconstricteurs

Les collyres vasoconstricteurs, en général en vente libre, ne devraient être utilisés qu'au coup par coup, ou pour une durée très brève (deux à trois jours en continu), car ils comportent un effet rebond qui survient encore plus rapidement que celui observé avec les topiques vasoconstricteurs nasaux. Ces collyres existent soit sous forme de vasoconstricteurs purs (en général déconseillés chez l'enfant) ou associés à des antihistaminiques (Antistin Privin et Sper-

sallerg). Il s'agit donc de mettre en garde les patients, car leur effet vasoconstricteur pratiquement immédiat en font des collyres très appréciés.

Quant à l'immunothérapie, elle est également efficace dans la conjonctivite et la protection qu'elle induit est durable.¹⁵

CONCLUSION

La rhinite et la conjonctivite allergiques ne doivent pas être banalisées en raison des risques qu'elles comportent (notamment développement d'un asthme, troubles de la vision). De plus, la conjonctivite impose un avis ophtalmologique si elle ne répond pas rapidement à un traitement combiné d'antihistaminiques et stabilisateurs des mastocytes. Parmi les nouveautés thérapeutiques, à noter l'arrivée sur le marché de glucocorticoïdes topiques dont l'absorption est rapide et qui ont une forte affinité pour les récepteurs aux glucocorticoïdes. Leur effet clinique dans la rhinite ne semble pourtant pas supérieur à celui des anciens corticoïdes topiques. Ces nouvelles substances comportent néanmoins l'avantage de pouvoir être prescrites à des enfants plus jeunes, vu leur biodisponibilité très faible. Enfin, l'immunothérapie, seul traitement étiologique, garde toute son importance dans la rhinoconjonctivite.

2. PROGRÈS EN IMMUNOTHÉRAPIE SPÉCIFIQUE DANS LE TRAITEMENT DE L'ALLERGIE ET DE L'ASTHME (F. Spertini)

Nous considérerons dans cette section les progrès réalisés au cours des deux dernières années sur le front de l'immunothérapie spécifique de l'allergène, plus couramment appelée désensibilisation. L'efficacité de la désensibilisation à la fois sur les pathologies des voies respiratoires supérieures et de l'asthme a été maintenant bien démontrée. Elle est soutenue par des méta-analyses solides.¹ Un aspect particulièrement bénéfique de la désensibilisation est sa capacité potentielle à enrayer la progression de l'allergie respiratoire (rhinite) vers l'asthme, et tout au moins vers ses formes sévères. L'étude PAT a fait l'objet de deux publications récentes après respectivement trois et dix ans de suivi d'une immunothérapie de trois ans chez des enfants avec et sans symptômes d'asthme, en sus de manifestations de rhinite saisonnière.^{2,3} Parmi les patients témoins (placebo), 24 sur 53 développaient un asthme alors que dans le groupe immunothérapie, seuls 16 des jeunes patients sur 64 évoluaient vers des manifestations asthmatiques.³ L'immunothérapie avait de plus un effet bénéfique significatif sur l'hyperréactivité bronchique ainsi que sur l'asthme lorsque ces deux manifestations étaient déjà présentes en début de thérapie. La désensibilisation aux extraits de pollens de graminées, par voie sous-cutanée, permettait donc ainsi de diminuer le risque d'évolution vers l'asthme d'un facteur 4,6 – une valeur considérable. L'effet préventif de l'évolution de l'allergie vers l'hyperréactivité bronchique et l'asthme avait



été précédemment suggéré chez l'adulte aussi, dans une étude de moindre dimension prospective.⁴

ALLERGÈNES HYPOALLERGÉNIQUES

Le point noir de la désensibilisation sous-cutanée reste néanmoins les risques de réactions allergiques, parfois sévères, même tardivement dans le cours de la désensibilisation.⁵ C'est la raison pour laquelle certains groupes ont mis au point des formes de désensibilisation basées sur l'utilisation de fragments d'allergènes hypoallergéniques. Deux fragments de l'allergène Bet v 1, ont été administrés à 124 sujets sensibles aux pollens de bouleau dans une étude en double aveugle randomisée, selon un schéma présaisonnier.^{6,7} Dans la mesure où ces fragments d'allergènes avaient un pouvoir de liaison aux IgE clairement diminué, les effets secondaires relevés au cours de l'étude ont dans leur majorité été bénins et incluaient essentiellement des réactions tardives suggestives d'une activation lymphocytaire T spécifique comme précédemment observée dans d'autres protocoles du même type. Malgré un traitement présaisonnier relativement court, on observait une élévation des anticorps IgG4 dont on sait qu'ils s'associent au succès de la désensibilisation même si, sur une base individuelle, le taux des IgG 4 n'est pas prédictif. Une déviation du profil de sécrétion lymphocytaire T de cytokines de type TH2 à une sécrétion de type TH1 était notée. Au plan clinique, on notait une tendance à l'amélioration de la qualité de vie et à une réduction de la réactivité nasale lors d'une provocation avec l'allergène. Même si cette étude n'a pas (encore) pu démontrer, dans le protocole tel qu'il avait été conçu, un effet clinique significatif, elle apporte un message important quant à la possibilité de réduire les risques de réaction sévère allergique immédiate en modifiant la structure tridimensionnelle de l'allergène.

ALLERGÈNES RECOMBINANTS

Dans le même contexte de l'allergie au pollen de bouleau, mais cette fois selon un schéma plus traditionnel d'un traitement de dix-huit mois, l'allergène majeur Bet v 1 a été administré seul sous forme recombinante à 147 patients allergiques et comparé à l'extrait traditionnel de pollen de bouleau.⁸ On observait une augmentation significative des IgG4 anti-Bet v1. Dans le cas particulier, on démontrait une amélioration significative des scores de symptômes de rhinite et une diminution de la consommation de médicaments antiallergiques dans le groupe actif. Cette étude était particulièrement importante puisqu'elle démontrait pour la première fois le concept qu'une préparation de désensibilisation n'incluant qu'un *seul* allergène majeur pouvait être aussi efficace qu'une préparation d'extrait de pollen multiallergénique, tant sur le plan immunologique que clinique. Si l'approche de la désensibilisation basée sur l'utilisation d'allergènes recombinants marque aussi un progrès sur le plan de la standardisation des produits de désensibilisation, en revanche elle n'apporte guère a priori d'amélioration sur le plan de la sécurité. L'allergène recombinant peut en effet reprendre une configuration tridimensionnelle proche sinon semblable à

l'allergène natif et induire potentiellement une activation mastocytaire. Le schéma d'injection reste donc de ce fait prudent, et la durée du traitement ne s'en trouve pas raccourcie.

AGONISTES DES RÉCÉPTEURS TOLL-LIKE (TLR)

Des molécules agonistes des TLR ont été utilisées pour reprogrammer la réponse immunitaire d'une réponse TH2 pro-allergique vers une réponse TH1. Un large programme de développement clinique a conduit à l'évaluation d'une immunothérapie contre l'allergie à l'ambroisie (*ragweed*).⁹ L'allergène majeur de l'ambroisie (Amb a 1) était injecté concomitamment à une séquence immunostimulatrice de type CpG et administré par voie sous cutanée en huit injections à doses croissantes, chacune à une semaine d'intervalle.¹⁰ Dans une phase II saisonnière, le vaccin était bien toléré. Les patients du groupe actif amélioraient leur score clinique de rhinite ainsi que leur qualité de vie durant la période pollinique en comparaison du groupe placebo. Les résultats immunologiques démontraient une suppression de l'augmentation saisonnière attendue des IgE. Les bénéfices cliniques étaient à nouveau observés lors de la saison suivante, à la fois pour les scores subjectifs et objectifs de rhinite. Une autre approche a consisté en l'injection en extraits d'allergènes associés à l'agoniste du TLR 4, le monophosphoryl lipide A (MPL).¹¹ Une phase III en double aveugle et contrôlée (étude G 301) a fait l'objet d'un récent rapport non encore publié chez des patients allergiques aux pollens de graminées (Allergy-Pivotal Phase III Pollinex Quattro grass study meets primary efficacy endpoint). Quatre injections de la préparation (Pollinex Quattro) en présaisonnier permettaient d'améliorer les scores cliniques de rhinoconjonctivite aux pics saisonniers de pollens de graminées et amélioraient la qualité de vie des patients du groupe actif en comparaison du groupe placebo. Le traitement était bien toléré, plus de 95% des patients terminant l'étude, contre 98% dans le groupe placebo.

En résumé, dans le domaine de l'immunothérapie sous-cutanée, les études rapportées ci-dessus témoignent de plusieurs avancées. Les protocoles basés sur des fragments d'allergènes hypoallergéniques démontrent qu'il est possible de mettre sur pied des formulations d'immunothérapie sous-cutanée sûres, possiblement dépourvues de risque d'anaphylaxie. Les préparations associées à des adjuvants de type agoniste des TLR ouvrent la porte à des protocoles de traitement courts dont l'efficacité est démontrée dans des études contrôlées en double aveugle. Enfin, il est maintenant démontré que l'utilisation d'un allergène majeur seul peut améliorer le score clinique de la rhinite allergique. Même si ces protocoles feront vraisemblablement encore l'objet d'ajustement pour atteindre leur efficacité optimale, on peut penser que les bases existent dès lors d'une évolution progressive d'extraits d'allergènes mal standardisables vers des produits considérablement mieux caractérisés contenant soit des peptides synthétiques, des fragments synthétiques ou des protéines recombinantes. Les formulations utilisées dans les études décrites plus haut demanderont encore à être évaluées dans des études de phase III pour la plupart.



IMMUNOTHÉRAPIE SUBLINGUALE

L'évaluation de la désensibilisation sublinguale à long-temps souffert d'un manque d'études de grande taille randomisées. Ceci est chose faite actuellement puisqu'était publiée en 2007 une étude contrôlée et randomisée chez plus de 800 volontaires sensibles aux pollens de graminées, débutée sur un mode présaisonnier.¹² L'étude concluait au bénéfice de l'immunothérapie sublinguale basée sur l'utilisation quotidienne d'un extrait de pollen de graminées (Grazax). L'étude démontrait que les symptômes cliniques de rhinite allergique per-saisonniers étaient d'autant mieux réduits que le traitement présaisonnier était plus long. Une durée de traitement d'au moins huit semaines était recommandée. L'administration du produit était bien tolérée avec des manifestations cliniques dans leur large majorité bénignes. D'autres résultats bénéfiques de l'immunothérapie sublinguale ont été récemment rapportés. Comme pour l'immunothérapie sous-cutanée, on démontre un effet favorable de l'immunothérapie sublinguale sur la rhinoconjonctivite allergique, mais aussi sur l'inflammation des voies respiratoires inférieures (asthme).¹³ L'immunothérapie sublinguale était capable de réduire l'hyperréactivité bronchique.¹⁴ Deuxièmement, elle était non seulement apte à améliorer les symptômes d'un asthme établi, mais s'avérait capable de prévenir le développement de l'asthme chez des enfants présentant une rhinite allergique, de même que la survenue de nouvelles sensibilisations.¹⁵ D'une manière générale à nouveau, dans toutes les études citées, les effets secondaires induits par l'immunothérapie sublinguale étaient limités et impliquaient essentiellement des manifestations allergiques de la sphère orale (démangeaisons, œdème des lèvres ou de la langue), des épisodes de *wheezing* ou d'urticaire.¹²

Beaucoup de travail reste néanmoins encore à accomplir sur le front de l'immunothérapie sublinguale. La définition du patient idéal n'est pas encore claire. La compliance joue un rôle crucial et la prise quotidienne d'un comprimé sublingual durant plusieurs années peut ne pas aboutir à une adhésion optimale au traitement.

D'autre part, les formulations restent encore relativement peu élaborées et nécessitent l'administration de doses importantes de protéines allergéniques. Celles-ci consistent toujours en extraits non standardisables sinon à l'intérieur d'une même manufacture. Enfin les mécanismes précis de la tolérance induite par l'immunothérapie sublinguale restent encore imparfaitement connus, ce qui compromet pour l'heure des avancées technologiques significatives dans ce domaine, avancées néanmoins attendues avec impatience. ■

Implications pratiques

- La rhinite allergique est un facteur de risque pour le développement d'un asthme, surtout si elle est persistante, d'où l'importance d'un traitement bien conduit
- Les corticoïdes topiques représentent le traitement de premier choix pour l'obstruction nasale chronique et comme traitement global de la rhinite chez la femme enceinte et allaitante. Au vu de leur biodisponibilité très faible, certains nouveaux corticoïdes topiques nasaux peuvent être administrés aux petits enfants dès l'âge de deux ans
- Les antihistaminiques de deuxième génération sont également autorisés durant la grossesse et l'allaitement en quantité modérée (la loratadine est préférée pour l'allaitement)
- L'utilisation de corticoïdes topiques pour la conjonctivite nécessite un avis ophtalmologique au vu des effets secondaires graves qui peuvent survenir. Ainsi, on utilise en général des antihistaminiques oraux de deuxième génération associés à des collyres (antihistaminiques et stabilisateurs des mastocytes). Si la conjonctivite n'est pas rapidement améliorée par un tel traitement, un avis ophtalmologique s'impose également
- L'immunothérapie est efficace dans la rhinoconjonctivite, et chez les jeunes surtout, elle permet de réduire le risque de développer de nouvelles allergies, une hyperréactivité bronchique et surtout un asthme

Bibliographie 1

- 1 Walker S, et al. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: Case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:381-7.
- 2 * Downie SR, et al. Association between nasal and bronchial symptoms in subjects with persistent allergic rhinitis. *Allergy* 2004;59:320-6.
- 3 Cirillo I, et al. Allergic patients have more numerous and prolonged respiratory infections than nonallergic subjects. *Allergy* 2007;62:1087-90.
- 4 Ono SJ, Abelson MB. Allergic conjunctivitis: Update on pathophysiology and prospects for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:118-22.
- 5 * Leonardi A, Motterle L, Bortolotti M. Allergy and the eye. *Clin Exp Immunol* 2008;153(Suppl.1):17-21.
- 6 * Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: Clinical and therapeutic implications. *Allergy* 2008;63:1292-300.
- 7 Brogden RN, McTavish D. Budesonide. An updated review of its pharmacological properties, and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis. *Drugs* 1992;44:375-407.

- 8 Layton D, et al. Comparison of the risk of drowsiness and sedation between levocetirizine and desloratadine: A prescription-event monitoring study in England. *Drug Saf* 2006;29:897-909.
- 9 Leimgruber A. Treatment of asthma and rhinitis during pregnancy and breast feeding. *Rev Med Suisse* 2007;3:1044-6,1048-9.
- 10 * Calderon MA, et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD001936.
- 11 Klunker S, et al. Combination treatment with omalizumab and rush immunotherapy for ragweed-induced allergic rhinitis inhibition of IgE-facilitated allergen binding. *J Allergy Clin Immunol* 2007;20:688-95.
- 12 Durham SR, et al. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: Randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:802-9.
- 13 Dana MR, et al. Allergic conjunctivitis. *UpToDate* 2008;16:1-17.
- 14 Lemp MA. Contact lenses and allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:457-60.
- 15 * Bielory L, Mongia A. Current opinion of immuno-

therapy for ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:447-52.

Bibliographie 2

- 1 * Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001186.
- 2 Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-6.
- 3 ** Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62:943-8.
- 4 Grembale RD, Camporota L, Naty S, et al. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2048-52.
- 5 Winther L, Arnved J, Malling HJ, Nolte H, Mosbech H. Side-effects of allergen-specific immunotherapy: A prospective multi-centre study. *Clin Exp Allergy* 2006;36:254-60.



- 6 Niederberger V, Horak F, Vrtala S, et al. Vaccination with genetically engineered allergens prevents progression of allergic disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(Suppl.2):14677-82.
- 7 Purohit A, Niederberger V, Kronqvist M, et al. Clinical effects of immunotherapy with genetically modified recombinant birch pollen Bet v I derivatives. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1514-25.
- 8 * Pauli G, Malling H, Rak S, et al. Clinical efficacy of subcutaneous immunotherapy in birch pollen allergic patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with recombinant Bet v I versus natural Bet v I or standardized birch extract. Valenta R, Akdis C, Bohle B, editors. 25th Congress of the European Academy of allergology and clinical immunology, Vienna, Austria, June 14-16, 2006, Abstract 83:28.
- 9 Tulic MK, Fiset PO, Christodoulopoulos P, et al. Amb a 1-immunostimulatory oligodeoxynucleotide conjugate immunotherapy decreases the nasal inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:235-41.
- 10 Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG, et al. Immunotherapy with a ragweed-toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2006;355:1445-55.
- 11 Drachenberg KJ, Wheeler AW, Stuebner P, Horak F. A well-tolerated grass pollen-specific allergy vaccine containing a novel adjuvant, monophosphoryl lipid A, reduces allergic symptoms after only four preseasonal injections. *Allergy* 2001;56:498-505.
- 12 * Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: A randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:802-9.
- 13 Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: Systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006;61:1162-72.
- 14 Pajno GB, Passalacqua G, Vita D, et al. Sublingual immunotherapy abrogates seasonal bronchial hyperresponsiveness in children with Parietaria-induced respiratory allergy: A randomized controlled trial. *Allergy* 2004;59:883-7.
- 15 Novembre E, Galli E, Landi F, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:851-7.

* à lire

** à lire absolument