



Article original

Taille de l'effet thérapeutique dans les essais cliniques de la rhinite allergique saisonnière

Effect size of various clinically tested treatments in seasonal allergic rhinitis

P. Demoly^{a,*}, A. Didier^b, F. de Blay^c, D. Vervloet^d, P. Devillier^e

^a Inserm U657, département de pneumologie, exploration des allergies, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHU de Montpellier, 375, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France

^b Service de pneumologie – allergologie, hôpital Larrey, CHU de Toulouse, TSA 30030, 31059 Toulouse cedex 9, France

^c Unité de pneumologie, d'allergologie et de maladies respiratoires de l'environnement, pôle de pathologie thoracique, NHC hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg cedex, France

^d ARARD parc d'activité de Napollon, 100, avenue des Templiers, 13676 Aubagne cedex, France

^e UPRES EA 220, pôles des maladies respiratoires, hôpital Foch, université Versailles Saint-Quentin, 11, rue Guillaume-Lenoir, 92150 Suresnes, France

Reçu le 8 février 2011 ; accepté le 8 février 2011

Résumé

Les traitements de la rhinite allergique saisonnière font l'objet de développements cliniques complets. Les méthodologies utilisées pour étudier les traitements symptomatiques (antihistaminiques et corticoïdes nasaux) et l'immunothérapie allergénique (ITA) sont sensiblement différentes et rendent complexes la comparaison des effets traitements. Malgré des conditions d'évaluation défavorables à l'ITA, la taille de l'effet des comprimés sublinguaux d'ITA témoigne de son efficacité chez les patients dont la rhinite allergique saisonnière est mal contrôlée.

© 2011 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Antihistaminiques ; Corticoïdes nasaux ; Immunothérapie allergénique ; Rhinite allergique ; Taille de l'effet

Abstract

Treatments for allergic rhinitis are undergoing complete clinical developments. The methodology used to assess symptomatic treatments (antihistamines and nasal corticosteroids) is slightly different from the one used for allergen-specific immunotherapy (AIT). Despite unfavorable assessment conditions, the effect size for AIT as sublingual tablets confirms its efficacy in patients for whom seasonal allergic rhinitis is not well controlled.

© 2011 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords : Allergic rhinitis; Anti-histamines; Effect size; Nasal corticosteroids; Allergen-specific immunotherapy

1. Introduction

La rhinite allergique est la pathologie allergique la plus fréquente. La rhinite saisonnière, récurrente saison après saison en est la forme clinique la plus classique. L'absence de mortalité et d'hospitalisation liées à cette affection n'en fait pas pour autant une maladie banale ; il suffit pour s'en convaincre d'analyser les données de son coût sociétal et du niveau d'altération de la qualité de vie des personnes atteints de formes

sévères [1]. Les traitements symptomatiques administrés en première intention apportent un soulagement rapide mais passager. L'immunothérapie allergénique (ITA), à l'inverse, est un traitement de seconde intention dont l'efficacité se manifeste à plus long terme et permet des rémissions de longue durée en modifiant l'histoire naturelle de la maladie allergique [2].

Depuis quelques années, l'ITA sous forme de comprimés sublinguaux (Oralair[®], Grazax[®]), a fait l'objet de développements cliniques complets et contrôlés au même titre que les autres thérapeutiques médicamenteuses, en vue de l'obtention d'autorisations de mise sur le marché (AMM) (Grazax[®] et Oralair[®] ont obtenu une AMM par le biais d'une procédure de reconnaissance mutuelle européenne respectivement en 2006 et

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pascal.demoly@inserm.fr (P. Demoly).

en 2010). Ces développements sont dorénavant encadrés par des directives européennes (notamment la Directive CHMP/EWP/18504/2006[3]), plaçant ainsi l'exigence de preuves d'efficacité pour l'ITA au niveau de celles demandées pour les autres classes médicamenteuses.

L'évaluation de l'efficacité des traitements actifs comparés à un placebo est obtenue par la comparaison des scores symptomatiques de rhinite et/ou conjonctivite sur une période définie. Elle repose sur la démonstration d'une réduction significative des symptômes sous traitements actifs. Cette différence est appelée « taille de l'effet » du traitement versus un placebo, exprimée soit en valeur absolue (score moyen placebo – score moyen actif) soit en valeur relative (score moyen placebo – score moyen actif/score moyen placebo).

L'objectif de ce travail est de comparer les tailles d'effet en valeurs absolues et en valeur relative des spécialités pharmaceutiques récemment enregistrées d'ITA aux pollens de graminées (Oralair[®], Grazax[®]) lors de la première saison de traitement à celles des traitements symptomatiques antihistaminiques H1 per os, et corticoïdes par voie intranasale.

2. Matériel et méthodes

Ce travail repose sur l'analyse des données d'efficacité publiées des différentes classes thérapeutiques ayant une indication dans la rhino-conjonctivite allergique saisonnière :

- l'ITA sous forme de comprimés sublinguaux : Oralair[®] et Grazax[®] ;
- les traitements symptomatiques : les antihistaminiques H1 par voie orale (seconde génération) et les corticoïdes par voie nasale.

2.1. Études d'immunothérapie allergénique par comprimés sublinguaux

2.1.1. Étude VO34.04 [4]

Conduite entre novembre 2004 et septembre 2005 dans dix pays européens (Autriche, Bulgarie, République Tchèque, Danemark, France, Allemagne, Hongrie, Italie, Slovaquie et Espagne), cette étude de phase IIb/III, randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo avait pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance de trois dosages d'Oralair[®] (100IR, 300IR et 500IR) sur la réduction des symptômes et la consommation de traitements de secours chez des adultes des deux sexes âgés de 18 à 45 ans souffrant de rhino-conjonctivite allergique saisonnière déclenchée par les pollens de graminées. Le traitement des patients initié quatre à cinq mois avant le début de la saison pollinique s'est achevé à la fin de la saison pollinique.

Au total, 628 patients ont été randomisés dans l'étude, en quatre groupes équilibrés. Le critère principal de jugement était le Average Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score (ARTSS) correspondant à la moyenne des scores journaliers Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score (RTSS tout au long de la saison pollinique ; score basé sur l'évaluation de six symptômes de rhinite et de conjonctivite, chaque symptôme étant évalué

sur une échelle en quatre points [0 : absent, 1 : léger, 2 : modéré, 3 : sévère]).

2.1.2. Étude VO52.06 [5]

Conduite entre janvier 2007 et fin septembre 2007 dans cinq pays européens (Danemark, France, Allemagne, Pologne et Espagne) cette étude de phase III, randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo avait pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'Oralair[®] 300IR sur la réduction des symptômes et la consommation de traitements de secours chez des enfants et adolescents des deux sexes âgés de cinq à 17 ans souffrant de rhinoconjunctivite allergique saisonnière déclenchée par les pollens de graminées. Le traitement des patients initié quatre à cinq mois avant le début de la saison pollinique s'est achevé à la fin de la saison pollinique.

Au total, 278 patients pédiatriques ont été randomisés dans l'étude, selon un ratio 1:1. Le critère principal de jugement était le score ARTSS correspondant à la moyenne des scores journaliers RTSS tout au long de la saison pollinique (score basé sur l'évaluation de six symptômes de rhinite et de conjonctivite, chaque symptôme étant évalué sur une échelle en quatre points [0 : absent, 1 : léger, 2 : modéré, 3 : sévère]).

2.1.3. Étude VO56 [6]

Conduite sur 89 patients adultes âgés de 18 à 50 ans, souffrant de rhinoconjunctivite allergique saisonnière déclenchée par les pollens de graminées, cette étude a été menée en tant qu'outil d'évaluation pharmacodynamique dans une « chambre à pollens » à Vienne (Autriche) permettant le contrôle artificiel de l'exposition pollinique, et évitant ainsi les biais d'imprévisibilité de l'exposition aux pollens de graminées. Cette étude, randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo avait pour but d'évaluer l'efficacité et le moment de début de l'effet du comprimé d'Oralair[®] 300IR sur la réduction des symptômes allergiques. Les évaluations cliniques avaient lieu toutes les 15 minutes avant le début du traitement, après une semaine puis un, deux et quatre mois de traitement.

Le critère principal de jugement était le score ARTSS correspondant à la moyenne des scores journaliers RTSS (score basé sur l'évaluation de six symptômes, chaque symptôme étant évalué sur une échelle en 4 points [0 : absent, 1 : léger, 2 : modéré, 3 : sévère]). Aucun traitement de secours n'était autorisé.

2.1.4. Étude GT08 [7]

Cette étude de phase III, randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo a été conduite dans huit pays européens (Danemark, Allemagne, Autriche, Pays Bas, Royaume-Uni, Italie, Espagne et Suède) durant la saison pollinique 2005. Elle avait pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance de Grazax[®] 75 000 SQ-T sur la réduction des symptômes et la consommation de traitements de secours chez des patients adultes des deux sexes âgés de 18 à 65 ans souffrant de rhinoconjunctivite allergique saisonnière déclenchée par les pollens de graminées. Le traitement des patients initié quatre mois avant le début de la saison pollinique s'est achevé à la fin

de la saison pollinique. Le critère d'évaluation principal était le score moyen des symptômes de la rhinoconjonctivite durant la saison pollinique.

Au total, 634 patients (316 patients sous traitement actif, 318 patients sous placebo) ont été randomisés dans l'étude.

2.1.5. Étude GT12 [8]

Cette étude de phase III, randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo a été conduite en Allemagne durant la saison pollinique 2007. Elle avait pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance de Grazax[®] 75 000 SQ-T sur la réduction des symptômes et la consommation de traitements de secours dans une population d'enfants des deux sexes âgés de cinq à 16 ans souffrant de rhino-conjonctivite allergique saisonnière déclenchée par les pollens de graminées, avec ou sans asthme. Le traitement des patients initié huit à 23 semaines avant le début de la saison pollinique s'est achevé à la fin de la saison pollinique. Le critère d'évaluation principal était le score moyen des symptômes de la rhinoconjonctivite durant la saison pollinique.

Au total, 253 patients (126 patients sous traitement actif, 127 patients sous placebo) ont été randomisés dans l'étude.

2.2. Études de pharmacothérapie

La taille d'effet a été recherchée à partir :

- des données récentes de la littérature concernant l'efficacité comparée des antihistaminiques H1 de seconde génération, essentiellement desloratadine et levocetirizine [9-13].

Ces études, multicentriques, en double insu, randomisées et contrôlées contre placebo, avaient été menées chez des adultes uniquement [11,13], des adultes et enfants au-delà de 12 ans [9,10], ou une population d'enfants de six à 12 ans [12]. Les groupes comparés comportaient une centaine de patients. Le critère primaire d'évaluation des études était un score symptomatique, comportant de 4 [11-13] à dix symptômes [9], pouvant associer un score de symptômes « non nasals » (TNSS) [9,11] à un score symptomatique total (TSS) [9,11]. Dans tous les cas, chaque symptôme était évalué sur une échelle en quatre points (0 : absent, 1 : léger, 2 : modéré, 3 : sévère). La durée d'évaluation était de deux semaines ;

- des données de la littérature les plus récentes concernant l'efficacité des corticoides administrés par voie nasale : fuorate de mométasone [14], fuorate de fluticasone [15,16].

Ces études, multicentriques, en double insu, randomisées et contrôlées contre placebo, avaient été menées chez des adultes et enfants au-delà de 12 ans [14,15], ou une population d'enfants de deux à 11 ans [16]. Les groupes comparés comportaient plus d'une centaine de patients. Le critère primaire d'évaluation des études était un score symptomatique, comportant de quatre à neuf symptômes [14], avec selon les cas, un TNSS à un TSS [14] ou un score de symptômes oculaires (TOSS) [15]. Dans tous les cas chaque symptôme était évalué sur une échelle en quatre points (0 : absent, 1 : léger,

2 : modéré, 3 : sévère). La durée d'évaluation était de deux semaines.

3. Résultats

3.1. Études d'immunothérapie allergénique par comprimés sublinguaux

3.1.1. Étude Oralair[®] VO34.04 [4]

Si l'on prend en considération l'ARTSS, les 136 patients du groupe Oralair[®] 300 IR avaient un ARTSS de 3,58 avec une déviation standard de 2,98 (Tableau 1). Les 148 patients du groupe placebo avaient un ARTSS de 4,93 avec une déviation standard de 3,23.

Dans cette étude, les patients du bras actif ont consommé statistiquement moins de traitements de secours que les patients du bras placebo, ce qui est en faveur d'une efficacité thérapeutique de l'ITA par Oralair[®] 300 IR.

La différence de 1,39 (ARTSS) entre le bras traité et le bras placebo était statistiquement significative, en faveur d'Oralair[®]. L'amélioration relative versus placebo était de 27,3 %.

3.1.2. Étude ORALAIR[®] VO52.06 [5]

Si l'on prend en considération l'ARTSS, les 131 patients du groupe Oralair[®] avaient un ARTSS de 3,25 avec une déviation standard de 2,86. Les 135 patients du groupe placebo avaient un ARTSS de 4,51 avec une déviation standard de 2,93. Dans cette étude, les patients du bras actif ont consommé statistiquement moins de traitements de secours que les patients du bras placebo.

La différence de 1,13 (ARTSS) entre le bras traité et le bras placebo était statistiquement significative, en faveur d'Oralair[®]. L'amélioration relative versus placebo était de 28,0 %.

3.1.3. Étude Oralair[®] VO56 [6]

Les résultats portant sur 89 patients analysés ont objectivé un effet statistiquement significatif en faveur du traitement actif dès la fin du premier mois de traitement ($p = 0,0042$), qui a été maintenu jusqu'à la fin de l'étude. La différence entre le bras traité et le bras placebo était de 1,97 (ARTSS) après quatre mois de traitement, ce qui est comparable aux résultats obtenus en conditions naturelles. Par ailleurs le recours aux traitements symptomatiques était interdit tout au long de l'étude.

La différence entre le bras traité et le bras placebo (ARTSS) était statistiquement significative, en faveur d'Oralair[®] après un, deux et quatre mois de traitement. L'amélioration relative versus placebo était de 29,3 %.

3.1.4. Étude Grazax[®] GT08 [7]

Le critère primaire d'évaluation était le score moyen de rhinoconjonctivite mesuré sur toute la durée de la saison pollinique. Si l'on prend en considération ce score, les 282 patients du groupe Grazax[®] 75 000 SQ-T avaient un score moyen de rhinoconjonctivite de 2,4 avec une déviation standard de 1,6 dans la publication [7]. Les 286 patients du groupe placebo avaient un score moyen de rhinoconjonctivite

Tableau 1

Résultats (en moyennes) comparés des traitements de la rhinite allergique saisonnière.

	Traitement	Type de patient (n total)	Pathologies allergènes	Nombre de symptomes évalués	Taille échelle	Score symptomatique en ligne de base		Score symptomatique après traitement ^a		Amélioration vs. placebo ^b	Amélioration vs. placebo (%) ^b
						Placebo	Actif	Placebo	Actif		
<i>Antihistaminiques H1</i>											
Meltzer et al., 2001 [9]	Desloratadine	(n = 218) Adultes & Adolescents (> 12 ans)	RAS pollens gram.	TNSS : 6 symptomes TSS : 10 symptomes	[0–18] [0–30]	9,2 17,1	9,2 17,0	7,1 13,3	6,3 11,9	–0,8 –1,4	11 11
Berger et al., 2002 [10]	Desloratadine	(n = 231) Adultes & Adolescents (> 15 ans)	RAS/Asthme Pollens gram.	TSS : 8 symptomes	[0–24]	15,43	15,45	12,45	10,55	–1,9	15
Pradalier et al., 2007 [11]	Desloratadine	(n = 483) Adultes	RAS pollens gram.	TNSS : 4 symptomes TSS : 8 symptomes	[0–12] [0–24]	8,63 12,21	8,67 12,31	5,57 7,72	4,43 6,08	–1,14 –1,64	20 21
de Blic et al., 2005 [12]	Levocetirizine	(n = 177) Enfants (6 à 12 ans)	RAS pollens gram.	TS : 4 symptomes	[0–12]	7,68	7,61	6,27	4,98	–1,29	21
Leynadier et al., 2001 [13]	Levocetirizine	(n = 470) Adultes	RAS pollens gram.	TSS : 4 symptomes	[0–12]	7,94	7,45	5,17	4,06	–1,11	21
<i>Corticostéroïdes voie nasale</i>											
Anolik et al., 2008 [14]	Mometasone Fuorate	(n = 702) Adultes & Adolescents (> 12 ans)	RAS pollens gram.	TNSS : 4 symptomes TSS : 9 symptomes	[0–12] [0–27]	8 14,6	7,8 14,2	6,6 11,9	5,1 9,4	–1,5 –2,5	23 21
Kaiser et al., 2007 [15]	Fluticasone Fuorate	(n = 229) Adultes & Adolescents (> 12 ans)	RAS Pollens	TNSS : 4 symptomes TOSS : 3 symptomes	[0–12] [0–9]	9,9 6,5	9,6 6,6	7,83 4,87	6,05 4,37	–1,78 –0,5	23 10
Meltzer et al., 2009 [16]	Fluticasone Fuorate	(n = 554) enfants (2 à 11 ans)	RAS Pollens	TNSS : 4 symptomes	[0–12]	8,4	8,6	5,86	5,34	–0,52	9
<i>ITA voie sublinguale</i>											
Didier et al., 2009 [4]	Oralair 300IR	(n = 628) Adultes	RAS pollens gram.	TNSS : 6 symptomes	[0–18]	Non précisé	Non précisé	4,93	3,58	–1,39	27
Wahn et al., 2009 [5]	Oralair 300IR	(n = 278) Enfants (5–17 ans)	RAS pollens gram.	TNSS : 6 symptomes	[0–18]	Non précisé	Non précisé	4,51	3,25	–1,13	28
Horak et al., 2009 [6]	Oralair 300IR	(n = 89) Adultes	RAS pollens gram.	TNSS : 6 symptomes	[0–18]	7,14	7,26	6,87	4,85	–1,97	29
Dahl et al., 2006 [7]	Grazax 75000SQT	(n = 540) Adultes	RAS pollens gram.	TNSS : 6 symptomes	[0–18]	Non précisé	Non précisé	4,14	2,85	Non précisé	31
Bufe et al., 2009 [8]	Grazax 75000SQT	(n = 234) Enfants (5–16 ans)	RAS +/- asthme pollens gram.	TNSS : 6 symptomes	[0–18]	Non précisé	Non précisé	3,61	2,62	Non précisé	28

SQ-T : *standardized quality-tablet* ; IR : index de réactivité.^a Durée du traitement = 15 jours pour les traitements symptomatiques et saison pollinique entière pour l'ITA.^b Pour l'ITA les résultats d'efficacité proviennent des publications référencées et/ou du résumé des caractéristiques des produits considéré, consultable sur le site de l'Afssaps <http://www.afssaps.fr> [7,8] et/ou d'un recalcul du laboratoire après définition de la saison pollinique à plus de 30 grains/m³ au lieu de plus de 10 [8].

de 3,4 avec une déviation standard de 2,2. Des réajustements ont été demandés pour le dossier d'AMM, les chiffres du [Tableau 1](#) diffèrent ainsi légèrement de ceux de la publication décrite ici [7].

Dans cette étude, les patients du bras actif consommaient statistiquement moins de traitements de secours que les patients du bras placebo, ce qui était en faveur d'une efficacité thérapeutique de l'ITA par Grazax[®] 75 000 SQ-T.

La différence entre le bras traité et le bras placebo était statistiquement significative, en faveur de Grazax[®] 75 000 SQ-T. L'amélioration relative versus placebo était de 30 %.

3.1.5. Étude Grazax[®] GT12 [8]

Le critère primaire d'évaluation était le score moyen de rhinoconjonctivite mesuré sur toute la durée de la saison pollinique. Si l'on prend en considération ce score, les 126 patients du groupe Grazax[®] 75 000 SQ-T avaient des scores moyens de rhinoconjonctivite statistiquement différents de ceux du groupe placebo : le score moyen de rhinoconjonctivite du groupe Grazax[®] 75 000 SQ-T était de 2,8 et se compare au score moyen de rhinoconjonctivite du groupe Placebo qui était de 2,18 pendant toute la saison pollinique dans la publication [8]. Des réajustements ont été demandés pour le dossier d'AMM et la saison pollinique a été redéfinie à plus de 30 grains par millimètre cube au lieu de dix, les chiffres du [Tableau 1](#) diffèrent ainsi légèrement de ceux de la publication décrite ici [8].

Dans cette étude, les patients du bras actif consommaient statistiquement moins de traitements de secours que les patients du bras placebo, ce qui était en faveur d'une efficacité thérapeutique de l'ITA par Grazax[®] 75 000 SQ-T.

La différence entre le bras traité et le bras placebo était statistiquement significative, en faveur de Grazax[®] 75 000 SQ-T. L'amélioration relative versus placebo était de 22 % sur toute la durée de la saison pollinique.

Une analyse en « tertiles », qui permet de reconstituer trois groupes de centres investigateurs sur la base des scores symptômes dans le bras placebo, a été réalisée a posteriori pour les études Oralair[®]. Dans les tertiles élevés, la moyenne des scores symptômes des patients sous placebo est élevée et se rapprochent des valeurs les plus élevées, constatées dans les études évaluant les traitements symptomatiques (cortico-stéroïdes locaux). Les [Fig. 1 et 2](#) illustrent les résultats en tertiles après regroupement des centres pour les études VO34.04 et VO52.06.

3.2. Études de pharmacothérapie

3.2.1. Les antihistaminiques H1 par voie orale

L'efficacité des antihistaminiques H1 oraux de seconde génération : desloratadine [9–11] et levocetirizine [12,13] était de l'ordre de 8 à 21 % d'amélioration.

3.2.2. Les corticostéroïdes par voie nasale

L'efficacité des corticostéroïdes locaux : fuorate de mométasone [14], propionate de fluticasone [15,16] était de l'ordre de 9 à 23 % d'amélioration.

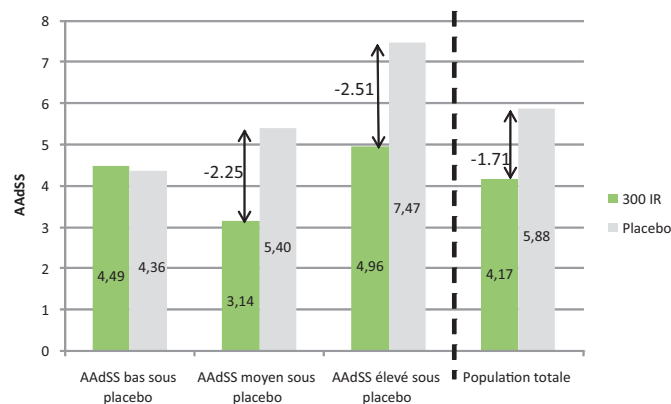


Fig. 1. AAdSS – Analyse en tertiles par regroupement de centres (Étude adulte VO34.04 – $n = 284$).

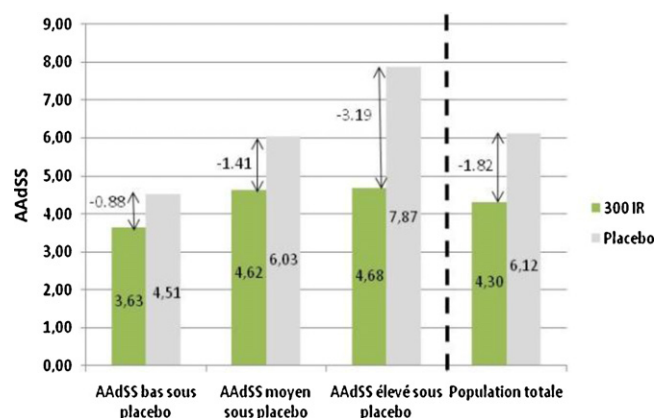


Fig. 2. AAdSS – Analyse en tertiles par regroupement de centres (Étude pédiatrique VO52.06 – $n = 266$).

Les résultats respectifs des études citées sont résumés dans le [Tableau 1](#).

4. Discussion

4.1. Principal enseignement de cette étude : discussion des résultats.

Les antihistaminiques H1 ainsi que les corticoïdes par voie nasale sont des traitements symptomatiques agissant sur un organe cible sans action sur le mécanisme princeps de la maladie ; l'ITA constitue un traitement de fond, étiologique, agissant sur le système immunitaire pour en modifier le dysfonctionnement en cas d'allergie, ce qui permet difficilement de la comparer aux précédentes thérapeutiques décrites. Cette comparaison étant rendue encore plus difficile par les méthodologies très différentes d'évaluation des traitements pharmacologiques et de l'ITA.

La « World Allergy Organization » (WAO) considère que « l'ampleur de l'efficacité de l'ITA doit être établie sur le pourcentage de réduction des scores symptômes du groupe actif versus le groupe placebo. Une efficacité inférieure à celle des antihistaminiques n'est pas considérée acceptable, par consé-

quent l'efficacité minimale pertinente de l'ITA doit être d'au moins 20 % par rapport au placebo » [17].

En se référant à ce consensus et malgré les inconvénients méthodologiques inhérents à ces études, la taille de l'effet d'Oralair® et de Grazax® en ARTSS est très supérieure à ces références aussi bien dans les études adultes que dans les études pédiatriques.

L'efficacité des traitements symptomatiques, est de l'ordre de 8 à 21 % d'amélioration pour les antihistaminiques [9–13] et de 9 à 22 % pour les corticostéroïdes par voie nasale [14–16] ce qui semble placer ces traitements en deçà des comprimés d'ITA aux pollens de graminées en termes de taille de l'effet thérapeutique.

D'ailleurs, l'exclusion de certains symptômes des scores d'efficacité dans les études des traitements symptomatiques, scores oculaires pour les corticoïdes, obstruction nasale pour les antihistaminiques peuvent contribuer à une surévaluation de l'effet thérapeutique réel des traitements symptomatiques par rapport à celui des comprimés d'ITA, qui lui prend en compte la globalité des symptômes.

Dans les études cliniques d'ITA, on constate que plus la symptomatologie dans le groupe placebo est importante, plus grande est la taille de l'effet du traitement (Fig. 1 et 2). L'approche analytique en « tertiles » permet de prendre en compte l'influence de l'exposition des patients aux pollens en reconstituant des groupes de centres investigateurs homogènes sur la base des scores symptômes dans le bras placebo.

En revanche, dans les centres probablement faiblement exposés aux pollens, l'effet traitement ramène le score du patient à un niveau proche de celui observé dans les groupes peu symptomatiques. Pfaar et al. [18] ont observé également, au cours d'une étude évaluant l'efficacité de l'ITA avec un extrait allergénique modifié (allergoïde) chez des adultes souffrant de rhinite allergique saisonnière aux pollens d'arbres, que l'efficacité du traitement versus placebo était d'autant plus marquée que les comptes polliniques auxquels étaient soumis les patients étaient plus élevés.

L'étude pédiatrique Grazax® 75 000 SQ-T, elle, donne des résultats comparables à ceux de l'étude adultes. Elle montre par ailleurs très bien que les améliorations sont d'autant plus importantes que l'on se trouve en « haute saison pollinique » ou au pic pollinique, les résultats donnés pour la saison pollinique entière étant « lissés », et ne reflétant pas ce qui se passe cliniquement lors de l'exposition maximale à l'allergène.

Par ailleurs, Durham et al. [19] ont publié une analyse de l'efficacité de GRAZAX® en fonction des jours où les patients ont des symptômes sévères. Même si la méthodologie est différente et repose sur des jours-patients reconstitués à partir de scores individuels sévères, l'interprétation du résultat est comparable à celle de la méthode des tertiles et confirme que plus les symptômes sont sévères plus la taille de l'effet de l'ITA est importante.

Toutes ces analyses corroborent les résultats de l'étude menée avec des comprimés sublinguaux d'Oralair® 300 IR, dans une « chambre à pollens », espace dans lequel l'exposition des patients aux pollens est contrôlée. Les résultats ont en effet montré un effet traitement statistiquement significatif après le premier

mois de traitement ($p = 0,0042$), et se maintenant jusqu'au quatrième mois. L'amélioration relative par rapport au placebo était de 29,3 % (ARTSS), ce qui est comparable aux résultats obtenus en conditions naturelles [6]. Rappelons qu'aucun traitement symptomatique n'était autorisé dans cette étude.

4.2. Position des différents traitements dans l'arsenal thérapeutique de la rhinite allergique saisonnière

Les trois types de thérapeutiques : antihistaminique H1 par voie orale, corticostéroïdes par voie nasale et comprimés d'ITA par voie sublinguale ne sont pas comparables car n'ont pas le même positionnement dans la stratégie thérapeutique de la rhinite allergique saisonnière.

D'après les recommandations de l'Académie européenne d'allergologie de 2000 [20], la stratégie thérapeutique est basée sur la classification des rhinites allergiques en rhinites allergiques saisonnières provoquées principalement par les pollens, et rhinites allergiques perannuelles dues principalement aux acariens et aux phanères d'animaux.

Dans la rhinite allergique saisonnière la stratégie thérapeutique proposée est la suivante : chez l'adulte :

- symptômes légers ou occasionnels : antihistaminiques H1, les cromones pouvant être une alternative ;
- symptômes modérés ou fréquents : corticoïde par voie nasale ; association d'un antihistaminique H1 en cas d'absence de contrôle des symptômes ;
- symptômes sévères : association d'un corticoïde intranasal à un antihistaminique H1 ; lorsque l'association ne permet pas le contrôle des symptômes, un corticoïde par voie orale à court terme sera ajouté ou l'ITA pourra être envisagée.

Chez l'enfant, les antihistaminiques H1 constituent le traitement médicamenteux de première intention. Si le contrôle des symptômes est insuffisant, le traitement peut être poursuivi avec un corticoïde nasal, en adaptant la posologie en fonction de l'âge. Les corticoïdes administrés par voie nasale sont les médicaments les plus efficaces en présence de symptômes persistants, notamment pour l'obstruction nasale, ce qui est confirmé par la méta-analyse de 16 études cliniques du furoate de mométasone, randomisées, en double insu, contrôlées contre placebo, effectuée par Penagos et al. [21]. Ils comportent peu d'effets secondaires. En cas d'échec, l'association d'un corticoïde local et d'un antihistaminique peut être essayée. Enfin, une ITA peut être envisagée.

Dans la stratégie thérapeutique issue des recommandations ARIA [1,22] une autre classification des rhinites allergiques a été définie en fonction de la durée et de l'intensité des symptômes. Ainsi, selon la durée, on distingue les rhinites allergiques intermittentes (symptômes durant moins de quatre jours par semaine et moins de quatre semaines par an) et les rhinites allergiques persistantes (symptômes plus de quatre jours par semaine et plus de quatre semaines par an). Deux stades de sévérité sont retenus : formes légères et formes modérées à sévères. Environ un tiers des rhinites allergiques saisonnières sont des rhinites allergiques persistantes [23].

Selon ces recommandations, chez l'adulte, les antihistaminiques H1 (oral ou intranasal) représentent le traitement de première intention des rhinites allergiques intermittentes légères. Dans les formes intermittentes modérées-sévères et les formes persistantes légères, un antihistaminique H1 (oral ou intranasal) ou un corticoïde par voie nasale peuvent être utilisés en première intention. Dans les formes persistantes sévères un corticoïde nasal doit être utilisé en première intention. En cas d'échec, le corticoïde par voie nasale sera associé à un antihistaminique H1. Il est à noter toutefois que l'association corticoïde par voie nasale – antihistaminique H1 n'a pas fait la preuve d'une efficacité supérieure à l'utilisation du seul corticoïde par voie nasale [24].

Chez l'enfant, les principes du traitement sont les mêmes avec les précautions nécessaires pour éviter les effets secondaires dans cette tranche d'âge notamment avec les corticoïdes. Le risque d'effets secondaires aux posologies recommandées pour les corticoïdes par voie nasale est particulièrement faible.

Selon les recommandations françaises pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique publiées très récemment [2], seuls les antihistaminiques H1 de seconde génération doivent être prescrits dans une rhinite allergique. Les corticoïdes par voie nasale sont indiqués en première intention en cas de rhinite allergique sévère et en seconde intention en cas d'échec des antihistaminiques H1. Dans tous les cas et particulièrement chez l'enfant, il faut chercher la dose minimale efficace de corticoïdes nasaux. Dans le cadre de la rhinite allergique saisonnière, les recommandations internationales proposent de ne recourir à l'ITA que lorsque celle-ci est sévère, qu'elle est mal contrôlée par le traitement pharmacologique adéquat ou que ce traitement est refusé par le patient ou entraîne des réactions secondaires importantes.

L'ITA constitue naturellement un traitement de seconde intention, prescrite par des médecins spécialistes en allergologie ou ayant une expérience dans le traitement des maladies allergiques (pneumologues, ORL...). Elle s'adresse à des patients souffrant de rhinite et/ou conjonctivite allergique aux pollens de graminées et présentant des symptômes modérés à sévères insuffisamment contrôlés par les traitements symptomatiques et donc sans alternative thérapeutique.

4.3. Des conditions d'évaluation clinique très différentes

L'expérimentation clinique des traitements symptomatiques a été particulièrement intense ces 20 dernières années. En revanche ce n'est qu'en 2009 que l'EMA a émis des recommandations pour l'ITA [3]. Les développements d'Oralair® et de Grazax® sont en accord avec ces recommandations, et placent l'évaluation de l'ITA sur le même plan que les autres thérapeutiques de la rhinoconjonctivite saisonnière d'origine allergique, c'est-à-dire au niveau des critères de la médecine fondée sur les preuves. Les conditions de ces études sont cependant très particulières et doivent être discutées avant de les comparer simplement à celles des traitements pharmacologiques.

4.3.1. Critères de sélection des patients

Les critères de sélection des patients sont différents lors de leur inclusion dans un protocole de recherche clinique. En effet, si dans tous les cas les patients sont porteurs de rhinite et/ou conjonctivite allergique aux pollens de graminées et saisonnière, dans le cadre de l'évaluation des antihistaminiques H1 et des corticoïdes administrés par voie nasale, les patients sont sélectionnés et randomisés « en situation » au moment où ils présentent les symptômes les plus gênants au cours de la saison pollinique. Le plus souvent un niveau seuil de score symptomatique est imposé pour le recrutement des patients. Dans le cas de l'évaluation de l'ITA, au contraire, les patients sont sélectionnés sur la base de critères historiques couvrant plusieurs années sans que cette information puisse préjuger des symptômes dont souffriront les patients lors de la saison suivante. Cette manière de sélectionner les patients fait suite à une recommandation de l'EMA [3] qui précise cependant ses limites, notamment pour l'obtention d'une cohorte homogène de patients symptomatiques.

4.3.2. Activité de la maladie

L'activité de la maladie n'a pas la même signification dans les études d'ITA et celles des traitements symptomatiques. En effet, dans l'évaluation des antihistaminiques H1 et des corticostéroïdes par voie nasale, les patients sont symptomatiques à l'inclusion permettant d'évaluer les effets des traitements par rapport à ce niveau initial de symptômes. Pour l'évaluation de l'ITA, au contraire, les patients sont sélectionnés sur la probabilité de présenter des symptômes plusieurs semaines après leur inclusion qui a lieu en dehors de la saison pollinique. Or, la pollinisation est soumise à des facteurs externes aléatoires et non prédictibles, les saisons polliniques sont très variables en intensité d'un site à l'autre et d'une année à l'autre sur un même site. En conséquence, il est impossible de prédire le niveau des symptômes dans les différents centres investigateurs : une fraction des patients seulement aura une exposition suffisante pour déclencher une symptomatologie. En conséquence, les scores de symptômes sont en moyenne plus faibles et plus dispersés donc hétérogènes dans les études d'ITA. Dans ce contexte et sur la durée de la période d'évaluation considérée (environ 30 jours), on peut admettre un effet de « dilution » des scores symptomatiques, les scores symptômes plus élevés (pendant le pic) sont pondérés par les scores symptômes les plus bas (en début et fin de saison). Les recommandations de l'EMA prennent en compte cette spécificité [3]. Dans l'évaluation de l'ITA, la taille de l'effet du produit augmente avec l'activité de la maladie. En effet, plus l'activité de la maladie est élevée, plus le patient est gêné et plus le traitement est efficace. Cette différence est donc bien perçue par le patient.

La comparaison au placebo est toujours indispensable. Le placebo est bien la référence puisque lui seul reflète l'activité de la maladie dans les différents centres investigateurs en l'absence d'un score de référence à l'inclusion. Dans ce contexte, les analyses en tertiles apportent une contribution majeure à l'évaluation de l'effet thérapeutique de l'ITA et

devraient être systématiquement appliquées dans le plan d'analyse des essais cliniques.

4.3.3. Durée de la période d'évaluation pour les rhinites saisonnières

La durée de la période d'évaluation pour les rhinites saisonnières est classiquement de 15 jours pour les traitements

symptomatiques, alors qu'elle est en moyenne de 30 jours dans le cas de l'ITA, ce qui accroît encore la variabilité de l'exposition et l'effet dilution décrit plus haut. L'évaluation de l'effet de l'ITA tout au long de la saison pollinique est recommandée par la Directive Européenne EMEA 18504/2006 [3] et permet lorsque les résultats sont positifs d'obtenir une première indication dans le traitement des symptômes de la rhinokonjonctivite dès la

Tableau 2
Différences méthodologiques d'évaluation des traitements de la rhinite allergique saisonnière.

Outils d'évaluation	Éléments de variabilité	Immunothérapie allergénique	Traitement symptomatique	Commentaires
Design des études cliniques	Date et méthode de randomisation Exposition au pathogène	Le patient est randomisé en fonction de l'histoire de sa maladie (le traitement est initié de manière préventive, avant le signal de la maladie) Le pari de l'effet traitement (non aggravation des symptômes) dépend de l'exposition des patients aux pollens et le risque prédictif de la survenue de la maladie	Le patient est randomisé sur la base d'un score symptôme minimal constaté au moment de la saison (l'activité de la maladie est présente) Le pari de l'effet traitement (amélioration des symptômes) dépend des fluctuations de l'activité de la maladie	L'inclusion sur la seule histoire de la maladie peut entraîner un biais mnésique Le pari de l'effet traitement (amélioration des symptômes) ne dépend pas que des fluctuations de l'activité de la maladie
Score symptômes	Score symptômes	T6 SS (4 nasal + 2 oculaires)	T4SS +++ ou T5SS (anti-H1) TNSS +++ (Corticoïdes nasaux) et parfois TOSS Anti-H1 (congestion nasale ?) Corticoïdes nasaux (symptômes oculaires ?)	Anti-H1 : peu d'efficacité sur la congestion nasale Corticoïdes nasaux ne prennent souvent pas en compte les symptômes oculaires
Critère primaire d'évaluation	Critère primaire d'évaluation	Différence des scores moyens (Actif vs Plc) sur l'ensemble de la saison pollinique (en moyenne 30 jours)	Différence des scores moyens (Actif vs Plc) sur 15 jours de traitement	La durée d'évaluation n'est pas comparable et pénalise l'évaluation de l'ITA. Une durée d'évaluation correspondant au pic pollinique (environ 15 jours par saison) apparaît plus approprié
Amélioration relative (%)	Ligne de base	Sans ligne de base (pas de point de repère pour juger de l'amélioration relative des symptômes)	Avec ligne de base (l'amélioration relative des symptômes est possible) : $[(\text{Actif BL}/\text{Plc BL}) - 1] \times 100$	L'imprévisibilité et la variabilité de l'exposition à l'allergène – en particulier aux pollens – affaiblit la valeur des informations recueillies lors de la ligne de base
Différence relative vs placebo (%)	Différence relative vs placebo (%)	$[(\text{score moyen Plc} - \text{score moyen Act})/\text{Plc}] \times 100$	$[(\text{score moyen Plc} - \text{score moyen Act})/\text{Plc}]^a$	Intérêt de pondérer l'évaluation de l'ITA par le recours aux traitements symptomatiques
Traitements de secours	Traitements de secours	Oui	Non	Représentent une variable additionnelle pour l'évaluation de l'ITA et un biais négatif de l'évaluation de l'ITA ; consommation plus importante dans le groupe placebo
Risques spécifiques (Biais négatifs)	Risques spécifiques (Biais négatifs)	Variabilité des saisons polliniques Variabilité accrue/période d'évaluation + longue (30 jours) Variabilité inter-individuelle : recours aux traitements de secours (pas de score combiné)	Les patients sont randomisés à partir d'un seuil minimal de symptômes Période d'évaluation plus courte (15 jours) Pas de recours aux traitements de secours	

ITA : immunothérapie allergénique ; BL : base line (ligne de base) ; Plc : placebo.

^a Résumés des caractéristiques des produits Grazax[®] et Oralair[®] consultables sur le site : <http://www.afsaps.fr>.

première saison (l'objectif final étant de démontrer l'effet persistant de l'ITA par des études d'efficacité à long terme, actuellement en cours, afin d'étendre ses indications).

4.3.4. Recours aux traitements de secours

Le recours aux traitements de secours (traitements symptomatiques) est le plus souvent exclu dans les études évaluant les traitements symptomatiques mais autorisés dans les études d'ITA. La Directive Européenne EMEA 18504/2006 [3] recommande d'autoriser et de consigner scrupuleusement la prise de traitements symptomatiques durant ces essais cliniques. La prise des traitements de secours diminue les symptômes et cet impact des médicaments de secours est souvent plus important dans le bras placebo qui a plus recours à ces thérapeutiques. Cela contribue à diminuer la différence entre groupe actif ITA et groupe placebo, i.e. moyenne des différences des scores symptômes entre les groupes traités et placebo. Les résultats présentés sur le critère principal (ARTSS) ne prennent pas en compte ce facteur traitement et ne permettent donc pas d'évaluer le plein effet de l'ITA.

4.3.5. Les scores

Les scores eux-mêmes soulèvent des questions. L'EMA recommande de mettre en place un score unique évaluant l'effet de l'ITA prenant en compte non seulement les symptômes de rhinoconjonctivite mais aussi la prise de traitements de secours. Stallergènes, en collaboration avec un groupe d'experts méthodologistes indépendants a entrepris une réflexion sur le sujet, aboutissant à la mise au point d'un score symptômes appelé « Average Adjusted Symptom Score » (AAdSS). L'AAdSS ajuste l'ARTSS en neutralisant le biais de la consommation de traitements symptomatiques. Ce score AAdSS a été soumis à l'EMA et a reçu l'approbation pour son utilisation comme critère principal d'évaluation de l'efficacité des futures études d'ITA. Ce score global d'évaluation, reste un score symptomatique (homogène), qui contrairement à un score combinant le score symptôme et le score médicament (hétérogène et non validé), permet d'évaluer de manière plus appropriée l'efficacité du traitement.

En effet, si l'on prend en considération l'AAdSS :

- pour l'étude VO34.04 : les 136 patients du groupe Oralair® 300 IR avaient un AAdSS de 4,17 avec une déviation standard de 3,39. Les 148 patients du groupe placebo avaient un AAdSS de 5,88 avec une déviation standard de 3,82.

L'AAdSS du groupe Oralair® était de 4,17 et se compare à l'AAdSS du groupe Placebo qui était de 5,88. La différence de 1,84 était statistiquement significative, en faveur d'Oralair®. L'amélioration moyenne versus placebo était de 29,1 % ;

- pour l'étude VO52.06 : les 131 patients du groupe actif Oralair® avaient un AAdSS de 4,30 avec une déviation standard de 3,57. Les 135 patients du groupe placebo avaient un AAdSS de 6,12 avec une déviation standard de 3,85.

L'AAdSS du groupe Oralair® était de 4,30 et se compare à l'AAdSS du groupe Placebo qui était de 6,12. La différence de

1,64 était statistiquement significative, en faveur d'Oralair®. L'amélioration moyenne versus placebo était de 29,8 %.

Les scores symptômes d'efficacité des traitements symptomatiques sont le plus souvent limités à un organe et le critère principal peut ne pas prendre en compte les symptômes sur lesquels le traitement est considéré peu efficace. Dans l'ITA, le score symptôme comporte à la fois l'ensemble des symptômes nasaux et oculaires, notamment la congestion nasale.

Toutes ces différences méthodologiques sont résumées dans le **Tableau 2**.

Cependant, nous disposons à présent d'études cliniques probantes, avec des critères méthodologiques rigoureux, pour les comprimés d'ITA aux pollens de graminées, qui permettent non-seulement de démontrer de façon indiscutable l'efficacité de l'ITA mais aussi désormais de mener une réflexion comparative sur la taille de l'effet. Ces études doivent contribuer au positionnement de ces spécialités dans la prise en charge des rhinoconjonctivites sévères [4–8].

L'existence de recommandations tant par les consensus d'experts que par l'EMA apporte la rigueur indispensable à la qualité de l'expérimentation clinique. Cependant, la nature même de ces recommandations tout autant que les protocoles interdit toute comparaison directe dans une même étude entre les traitements symptomatiques et les comprimés d'ITA selon les modalités habituelles de prescription de ces spécialités.

5. Conclusion

Une publication originale [25] et une revue [26] publiées par Calderon et al. confirment que les développements cliniques récents ont contribué à renforcer la position de l'ITA dans la prise en charge thérapeutique globale de l'allergie respiratoire aux pollens de graminées. Le recours à l'ITA dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière est ainsi justifié chez les patients insuffisamment ou non contrôlés par les traitements symptomatiques (antihistaminiques et/ou corticoïdes par voie nasale) du fait de la sévérité de leur maladie, comme le rappellent les recommandations des différentes conférences de consensus. En effet si les corticoïdes nasaux sont reconnus pour être plus efficaces que les antihistaminiques, notamment chez les patients présentant une rhinite modérée à sévère, environ 20 % des patients traités resteront insatisfaits. Les récents résultats d'efficacité de l'ITA confortent son intérêt chez ces patients dont le besoin thérapeutique résiduel n'est pas recouvré (altération de la qualité de vie, des activités et des performances).

L'ITA agit plus globalement et sur tous les organes atteints par le désordre immunitaire responsable de la maladie allergique. Elle se distingue des traitements symptomatiques, administrés pour soulager temporairement et électivement des manifestations cliniques. L'ITA modifie la réponse immunitaire à l'allergène et agit en tant que traitement de fond d'un désordre immunitaire généralisé qui se manifeste, dans les cas étudiés, par une rhinite ou une rhinoconjonctivite. L'ITA peut ainsi avoir un effet sur le cours naturel de la maladie [1], démontré par la présence d'un effet rémanent à l'arrêt de l'ITA [27], la prévention d'un asthme chez le rhinitique [28] et le frein au

développement de nouvelles sensibilisations [29]. En cela, sémantiquement, les deux types de traitements comparés ne sont pas comparables.

Leur comparabilité est également mise à mal par la démarche d'évaluation des symptômes elle-même. Malgré ces différentes conditions de recherche, en général défavorables à l'ITA (sélection sur critères mnésiques, incertitude quant aux facteurs environnementaux dans les semaines ou les mois qui suivent l'inclusion des patients dans un essai clinique...) on constate néanmoins que la taille de l'effet de l'ITA est globalement supérieure à la taille de l'effet des traitements symptomatiques, et témoigne de la pertinence clinique des effets démontrés de ce traitement. Les analyses en « tertiles » rendent compte de la complexité des résultats de la recherche clinique des traitements d'ITA.

Conflit d'intérêt

P. Demoly a reçu des honoraires pour participation à des conférences et boards d'ALK, Stallergènes, Schering-Plough, GSK, MSD et Thérabel.

P. Devillier a reçu des honoraires pour participation à des conférences et boards d'ALK, Stallergènes, Schering-Plough, GlaxoSmithKline et Merck Sharp & Dohme.

A. Didier a reçu des honoraires pour participation à des conférences et board d'ALK et Stallergènes et été investigateur d'études cliniques Stallergènes.

Frederic de Blay a reçu des honoraires pour participation à des conférences et board d'ALK et Stallergènes et été investigateur d'études cliniques de Stallergènes et d'ALK.

Références

- [1] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63:S8–160.
- [2] Braun JJ, Devillier P, Wallaert B, Rancé F, Jankowski R, Acquaviva JL, et al. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et physiopathologie exclues) – texte long. *Rev Fr Allergol* 2010;50:H3–27.
- [3] Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. London, UK, Nov 2008 Draft CHMP/EWP/18504/2006. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) at the European Medicines Agency (EMA). Accessed at <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/1850406enfin.pdf> on 20 January 2008.
- [4] Didier A, Melac M, Montagut A, Lhéritier-Barrand M, Tabar A, Worm M, et al. Agreement on efficacy assessments for five-grass pollen sublingual tablet immunotherapy. *Allergy* 2009;64:166–71.
- [5] Wahn U, Tabar A, Kuna P, Holkens, Montagut A, De Beaumont O, et al. Efficacy and safety of 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:160–6.
- [6] Horak F, Ziegelmeyer P, Ziegelmayer R, Lemell P, Devillier P. Early onset of action of a 5-grass-pollen 300-IR sublingual immunotherapy tablet evaluated in an allergen challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:471–7.
- [7] Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy J, Rak S, Emminger W. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablet for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:434–40.
- [8] Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann, Funck J, Kimmig M, Klimek L. Safety and efficacy of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:167–73.
- [9] Meltzer EO, Prenner BM, Nayak A. Efficacy and tolerability of once-daily 5 mg desloratadine, an H1-receptor antagonist, in patients with seasonal allergic rhinitis: assessment during the spring and fall allergy seasons. *Clin Drug Invest* 2001;21:25–32.
- [10] Berger WE, Schenkel EJ, Mansfield LE, Desloratadine Study Group. Safety and efficacy of desloratadine 5 mg in asthma patients with seasonal allergic rhinitis and nasal congestion. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:485–91.
- [11] Pradaliere A, Neukirch C, Dreyfus I, Devillier P. Desloratadine improves quality of life and symptom severity in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 2007;62:1331–4.
- [12] De Blic J, Wahn U, Billard E, Alt R, Pujazon MC. Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:267–75.
- [13] Leynadier F. Efficacy and safety of levocetirizine in seasonal allergic rhinitis. *Acta Oto-rhino-laryngologica Belg* 2001;55:305–12.
- [14] Anolik R, Mometasone furoate nasal spray with loratadine Study Group. Clinical benefits of combination treatment with mometasone furoate nasal spray and loratadine vs monotherapy with mometasone furoate in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:264–71.
- [15] Kaiser HB, Naclerio RM, Given J, Toler TN, Ellsworth A, Philpot EE. Fluticasone furoate nasal spray: a single treatment option for the symptoms of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1430–7.
- [16] Meltzer EO, Lee J, Tripathy I, Lim J, Ellsworth A, Philpot E. Efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate nasal spray in children with seasonal allergic rhinitis treated for 2 wk. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:279–86.
- [17] Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling HJ, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with allergen specific immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organisation (WAO) taskforce. *Allergy* 2007;62:317–24.
- [18] Pfaar O, Robinson D, Sager A, Emuzyte R. Immunotherapy with depigmented-polymerized mixed tree pollen extract: a clinical trial and responder analysis. *Allergy* 2010;65:1614–21.
- [19] Durham S, Birk AO, Andersen JS. Days with severe symptoms: an additional efficacy endpoint in immunotherapy trials. *Allergy* 2011;66:120–3.
- [20] Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2000;55:116–34.
- [21] Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani CE, Passalacqua G, Canonica GW. Efficacy of mometasone furoate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trials. *Allergy* 2008;63:1280–91.
- [22] Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S147–334.
- [23] Demoly P, Allaert FA, Lecaesle M, Bousquet J, PRAGMA. Validation of the classification of ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma). *Allergy* 2003;58:672–5.
- [24] Anolik R, Nathan R, Schenkel E, Danzig M, Gates D, Varghese S. Intranasal mometasone furoate alleviates the ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis: results of a post-hoc analysis. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;147:323–30.
- [25] Calderon MA, Mösges R, Hellmich M, Demoly P. Towards evidence-based medicine in specific grass pollen immunotherapy. *Allergy* 2010;65:420–34.
- [26] Calderon MA, Casale TB, Togias A, Bousquet J, Durham SR, Demoly P. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:30–8.

- [27] Durham SR, Emminger W, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:131–8.
- [28] Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:851–7.
- [29] Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy* 2004;59:1205–10.