



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2016) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Article original

Étude Epigram : modalités d'utilisation et tolérance d'un traitement par Grazax[®] en vie réelle auprès d'un échantillon aléatoire représentatif de médecins français compétents en allergologie

Epigram study: Terms of use and safety of Grazax[®] treatment in real-life settings obtained from a random sample of French clinicians who are qualified in allergy

J.-F. Fontaine^a, D. Pouchain^b, E. Van Ganse^c, D. Vervloet^d, N. Texier^{e,*}, A. Chartier^f

^a Service de pneumologie et allergologie, CHU de Reims, 45, rue Cognacq-Jay, 51092 Reims cedex, France

^b Département de médecine générale, faculté de médecine de Tours, 10, boulevard Tonnelet, BP 3223, 37032 Tours cedex 01, France

^c Service de pharmacoépidémiologie, CHU de Lyon, ETP-asthme pneumologie Croix-Rousse, 111, rue Guillaume-Paradin, 69372 Lyon cedex 08, France

^d Marseille 4, 13009 Marseille, France

^e Kappa Santé, 4, rue de Cléry, 75002 Paris, France

^f Laboratoire ALK Abelló, département médical, 7, place de la Défense, 92400 Courbevoie, France

Reçu le 26 novembre 2015 ; accepté le 19 janvier 2016

Résumé

Introduction. – L'étude Epigram a été réalisée en 2012 à la demande de la Haute Autorité de santé afin d'évaluer la prescription, l'utilisation et la tolérance de Grazax[®] indiqué dans la prise en charge de la rhinoconjonctivite allergique (RCA) aux pollens de graminées dans les conditions réelles d'utilisation.

Méthode. – Étude pharmacoépidémiologique observationnelle, prospective, chez des patients (enfants et adultes) inclus lors de la 1^{re} prescription de Grazax[®] et suivis jusqu'en fin de saison pollinique.

Résultats. – Quatre-vingt-sept investigateurs (49 allergologues exclusifs et 38 médecins d'autres spécialités) ont inclus 504 patients, de genre masculin pour 56,5 % ($n=285$), âgés en moyenne de 27 ans ($\pm 14,4$) dont 35 % avaient moins de 18 ans. 454 patients (90 %) ont eu un suivi complet. Cinq cents trois patients (99,8 %) avaient une RCA sévère, gênante (99,6 %), perturbant le sommeil (54 %), les activités personnelles (69 %) ou professionnelles (60 %), durant plus de 4 semaines (94 %). La RCA était confirmée (*Prick test* ou dosage des IgE) dans 98 % des cas ($n=484$). Un asthme était associé chez 168 patients (33 %), et contrôlé pour 89 % d'entre eux. Grazax[®] a été prescrit 80 jours en moyenne ($\pm 29,3$) avant la date prévue d'exposition aux pollens ; 11 % des patients ($n=57$) ont commencé plus tardivement (< 8 semaines). Pour 97 % des patients ($n=485$), la 1^{re} prise a été réalisée au cabinet médical avec une surveillance moyenne de 30 min ($\pm 14,5$). La durée médiane de traitement a été de 173 jours (IC 95 % = 167–177). Soixante et onze patients ont arrêté prématurément le traitement : 54 avant la saison pollinique (11 %) et 17 pendant (3 %). Deux cents seize patients (43 %) ont signalé des effets indésirables, locaux pour 29 % d'entre eux. Pour 3 patients, les effets ont été notifiés comme graves : un œdème de la luette, un œdème laryngé et une parodontite.

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : drjffontaine.allergovesle@orange.fr (J.-F. Fontaine), denis.pouchain@free.fr (D. Pouchain), eric.van-ganse@univ-lyon1.fr (E. Van Ganse), danvervloet@free.fr (D. Vervloet), Nathalie.texier@kappasante.com (N. Texier), Antoine.Chartier@alk.net (A. Chartier).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2016.01.055>

1877-0320/© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Conclusion. – Epigram témoigne d'un bon respect de l'AMM de Grazax® : qualification des prescripteurs, sélection des patients (RCA sévère, symptômes gênants, asthme contrôlé) et surveillance de la 1^{re} prise. Le délai moyen entre le début de traitement et la pollinisation était globalement conforme. Les écarts peuvent s'expliquer par des consultations tardives de patients gênés. La tolérance au traitement a été satisfaisante en vie réelle. © 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Grazax® ; Immunothérapie allergénique ; Pharmacoépidémiologie ; Pollens de graminées ; Rhinoconjonctivite allergique

Abstract

Introduction. – The Epigram study was carried out in 2012 at the request of the Haute Autorité de Santé (French National Authority for Health) in order to evaluate the prescription, use and safety of Grazax® which is indicated in the management of allergic rhino-conjunctivitis (ARC) triggered by grass pollen in real-life settings.

Method. – A non-interventional, observational, prospective, pharmacoepidemiological study involving patients (children and adults) enrolled at the time of their first Grazax® prescription and then followed until the end of the grass pollen season (GPS).

Results. – Eighty-seven investigators (49 exclusively allergists and 38 specialists in other disciplines) enrolled 504 patients with an average age of 27 (± 14.4) years; 35 % were minors. Ninety percent of the patients (90 %) had a complete follow-up. All but one of the patients had severe ARC, causing discomfort for more than 4 weeks in 99.6 % of them, including disturbed sleep patterns in 54 %, personal activities in 69 % or professional activities in 60 %. ARC was confirmed by prick test or IgE assay in 98 % of the patients. Asthma was associated with their ARC in 168 cases, and it was controlled in 89 % of them. Grazax® was prescribed an average of 80 (± 29.3) days before the expected start of the GPS; the drug was started late (< 8 weeks) in 11 % of the patients. The first dose was administered to 97 % of the patients in the physician's practice office with an average monitoring period of 30 minutes (± 14.5). The median duration of treatment was 173 days (CI 95 % [167; 177]); 71 patients discontinued treatment early, 54 before the pollen season, and 17 discontinued during the pollen season. Forty-three percent of the patients reported an adverse drug reactions; it was local in 29 %. A serious adverse drug reaction – uvular edema, laryngeal edema and periodontitis – was reported in only 3 patients.

Conclusion. – The Epigram study confirmed global compliance with the Grazax® marketing authorization: qualification of prescribers, patient selection (severe ARC, troublesome symptoms, controlled asthma) and monitoring of administration of the first dose. The average length of time between the onset of treatment and the GPS complied broadly; deviations can be explained by delayed consultations for patients with severe discomfort. Treatment safety was satisfactory in this real-life setting.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Grazax® ; Immunotherapy ; Pharmacoepidemiology ; Allergic rhinoconjunctivitis ; Grass pollen

1. Introduction

La rhinoconjonctivite allergique (RCA) causée par une inflammation immunoglobuline E (IgE) dépendante de la muqueuse nasale et conjonctivale en réponse à une exposition à différents allergènes affecte environ 24,5 % de la population adulte en France [1–5]. La stratégie thérapeutique comporte trois types d'interventions : l'éviction de l'allergène si possible, les médicaments symptomatiques et l'immunothérapie allergénique (ITA). L'ITA est indiqué lorsque le patient est motivé, que la gêne est importante ou que les médicaments symptomatiques sont insuffisamment efficaces ou trop fréquemment administrés.

Le traitement à l'étude est un lyophilisat oral composé d'un extrait allergénique standardisé de pollen de graminée de fléole des prés (*Phleum pratense*) 75 000 SQ-T (Standardized Quality-Tablet) (Grazax®) [6,7]. Il est indiqué dans le traitement de désensibilisation afin de modifier l'évolution de la rhinite et de la conjonctivite allergiques déclenchées par les pollens de graminées chez les adultes et les enfants (à partir de 5 ans) ayant des symptômes cliniques imputables à une allergie aux pollens de graminées avec confirmation diagnostique par un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou la présence d'IgE spécifiques à ces pollens [8–11]. Il a obtenu une Autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 2007 [12] et est

disponible depuis janvier 2011. La Commission de la transparence lui a attribué une ASMR IV et a recommandé son inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux avec un taux de remboursement de 15 % [13–15].

Dans ses avis du 21 juillet 2010 [14] et du 16 février 2011 [15], la Commission de la transparence a demandé une étude permettant de déterminer, dans les conditions réelles d'utilisation, les caractéristiques des patients traités par Grazax®, les caractéristiques des prescripteurs, les modalités de prescription et la stratégie thérapeutique, le taux de maintenance du traitement, la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ainsi que la fréquence de survenue des effets indésirables. Pour répondre à cette demande, le laboratoire ALK a missionné la CRO KAPPA Santé pour réaliser l'étude Epigram sous l'égide d'un comité scientifique.

2. Patients et méthodes

Epigram était une étude pharmacoépidémiologique observationnelle, prospective, de type « suivi de cohorte », avec un suivi de 6 à 8 mois jusqu'à la fin de saison pollinique, réalisée auprès d'un échantillon aléatoire représentatif de médecins compétents en allergologie. Grazax® a été prescrit en ambulatoire dans les conditions normales d'exercice.

2.1. Objectifs

Cette étude avait pour objectifs :

- de caractériser la population rejointe par Grazax[®], en particulier, les données sociodémographiques, les antécédents, les comorbidités, le diagnostic et sa confirmation, l'histoire et la sévérité de la maladie, les médicaments symptomatiques antérieurs ;
- de décrire les modalités de prescription de Grazax[®] en termes d'indication, de posologie, de traitements concomitants, de date d'instauration du traitement en termes de stratégie thérapeutique et évaluer « le bon usage » du produit ;
- de caractériser la population des prescripteurs en termes de spécialité et de type d'exercice ;
- d'estimer le taux de maintenance du traitement par Grazax[®], la fréquence des arrêts prématurés et leurs motifs ;
- d'estimer la fréquence de survenue des effets indésirables reliés à Grazax[®] et les décrire.

2.2. Critères d'inclusion

Pour être inclus, les patients devaient être dûment informés et recevoir une prescription de Grazax[®] pour la première fois. Les adultes ou enfants ayant déjà pris Grazax[®] et ceux ayant des difficultés importantes avec la langue française n'ont pas été inclus.

2.3. Critères de jugement

L'un des principaux critères de jugement était la proportion de patients recevant Grazax[®] en termes de « bon usage ». D'autres critères ont été définis : le taux d'arrêts prématurés, la proportion de patients ayant une bonne observance (> 80 %) et la fréquence de survenue d'effets indésirables liés à Grazax[®].

2.3.1. Bon usage

Le bon usage du produit était évalué à partir des données recueillies au cours des visites d'inclusion et de suivi, et était défini selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP) [12] et le respect des textes réglementaires qui encadrent sa prescription (avis de la Commission de la transparence, AT) [13–15]. Il tenait compte de l'indication de Grazax[®], des modalités de diagnostic de l'allergie, de la population rejointe par Grazax[®], de la posologie et des conditions d'utilisation du médicament. Un algorithme de classification des patients en « bon usage » et « mésusage », a été élaboré par le comité scientifique en amont du gel de base sur un ensemble de 15 critères. Treize d'entre eux étaient issus du RCP et 2 de l'AT. Les informations d'usage constituant cet algorithme étaient le respect de l'indication, des contre-indications, de la posologie (selon le RCP), ainsi que l'allergie aux pollens de graminées et le caractère insuffisamment contrôlée de l'allergie (selon l'avis de la Commission de la transparence) (Tableau 1). Pour évaluer le bon usage, les critères listés étaient classés en critères majeurs et mineurs

conformément à l'algorithme. La combinaison de ces critères déterminait le bon usage.

2.3.2. Taux d'arrêt prématuré

Un arrêt prématuré de Grazax[®] était défini comme étant une interruption définitive du médicament survenant avant le début de la saison pollinique et lors des 8 premières semaines prévisionnelles de la saison pollinique sauf si le médecin avait demandé explicitement au patient d'arrêter son traitement dans cet intervalle de temps (du fait d'une inadéquation entre la prévision et la réalité anticipée par le médecin). Le début de la saison pollinique était défini régionalement selon le Réseau national de surveillance aérobiologique (RNSA).

2.3.3. Observance/Taux de maintien

L'observance était mesurée par le questionnaire de Morisky (4 items) [16] complété par les patients à l'issue des quatre premières semaines de traitement et à la fin de la saison pollinique. Les patients étaient définis comme « non observant » si au moins une des 4 réponses était « oui ». Le critère de jugement a été défini par la proportion de patients jugés « bons observants » au cours du premier mois de traitement.

Le taux de maintien du traitement était défini à partir des agendas des prises complétés par les patients au cours de l'étude. La proportion de patients avec un taux de maintien supérieur à 80 % était estimée.

2.3.4. Survenue des symptômes et recours aux traitements symptomatiques au cours du suivi

La fréquence des symptômes et la sévérité de la RCA ont été recueillies à l'inclusion et en fin de traitement auprès du médecin pour qualifier la RCA des patients traités et le bon usage des traitements. La sévérité était définie par l'impact de la RCA sur le sommeil, sur les activités de loisirs et professionnelles ainsi que par la gêne associée à la RCA. Une comparaison de la gêne à l'inclusion et en fin de suivi est présentée pour les patients inclus et suivis jusqu'à la fin de l'étude.

L'information sur l'utilisation des traitements locaux et/ou symptomatiques a été recueillie en début et fin d'étude. Cette information a permis de décrire la population rejointe, d'éventuels mésusages et d'évaluer l'impact du traitement tel que perçu par le médecin et le patient à l'issue de la saison pollinique.

2.3.5. Tolérance/Survenue d'effets indésirables

Le carnet de bord remis au patient permettait également un recueil continu des événements indésirables pour limiter les biais de mémorisation. Les événements indésirables ont été décrits par *System organ class* (SOC) et *Preferred terms* (PT) selon la classification MedDRA.

2.4. Méthodes statistiques

La gestion et l'analyse statistique ont été réalisées avec le logiciel SAS (version 9.1, SAS Institute, North Carolina, États-Unis). L'étude était principalement descriptive, l'analyse des

Tableau 1

Définition des situations de mésusage.

Critères	Situation de déviation au bon usage
Critères de bon usage selon le RCP	
Indication	
Critère 1 : manifestations cliniques sévères	Manifestation clinique : absence de rhinite ou conjonctivite Absence de sévérité : absence de perturbation du sommeil, des activités de loisirs ou professionnelles ou symptômes gênants (selon SFA 2010) Absence ou résultats négatifs de <i>prick-test</i> ou de dosage IGE
Contre-indication	
Critère 2 : test(s) d'allergie aux pollens	
Critère 5 : âge ≥ 5 ans	Enfants de moins de 5 ans
Critère 6 : âge ≤ 65 ans	Adulte de plus de 65 ans
Critère 7 : grossesse	Grossesse en cours à l'initiation du traitement
Critère 8 : affections malignes ou maladies systémiques	Présence d'une maladie auto-immune, systémique, immunitaire ou d'une affection maligne ou d'un diabète de type 1
Critère 9 : état inflammatoire de la cavité buccale	Présence d'une affection buccodentaire
Critère 10 : asthme	Présence d'un asthme sévère ou contrôle insatisfaisant
Critère 11 : pas d'avulsion ni chirurgie dentaire	Présence d'avulsion/chirurgie dentaire
Posologie	
Critère 12 : 1 comprimé/jour	Posologie différente de 1 comprimé/j (i.e. : comprimé Grazax [®] coupé en 2)
Critère 13 : surveillance médicale	Surveillance hors présence médicale et durée de surveillance < 20 minutes
Critère 14 : démarrage par rapport à la saison pollinique	Démarrage du traitement par Grazax [®] moins de 2 mois avant la saison pollinique
Critère 15 : poursuite du traitement au cours de la saison prochaine	Poursuite du traitement alors que le patient ou le médecin sont « très insatisfait » ou alors que le patient et le médecin sont « plutôt insatisfait »
Critères additionnels (indication) relatifs à l'avis de transparence	
Critère 3 : exclusivement attribuable aux grains de pollen de graminées	Co-allergie documentée
Critère 4 : contrôle insuffisant par les médicaments symptomatiques	Absence de traitement symptomatique au cours de la saison pollinique précédente ou prise d'antihistaminiques ou de corticoïdes au cours de la saison pollinique précédente avec une satisfaction « plutôt ou très satisfait »

variables qualitatives et ordinales comportait l'effectif et la fréquence de chaque modalité. Celle des variables quantitatives comportait la moyenne, l'écart-type ainsi que la médiane et les valeurs extrêmes. Les comparaisons de deux populations ou plus (pour évaluer la représentativité des patients et des investigateurs) ont été effectuées avec un seuil de significativité fixé à 5 %. La médiane de durée de traitement a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier modélisant, pour chaque patient, le délai jusqu'à arrêt du traitement. Le nombre de sujet à inclure a été estimé à 480 patients. Le calcul de cet effectif reposait sur la proportion de patients ayant des effets indésirables (estimée à 54 % dans un essai de phase 4 [17]), une précision de l'intervalle de confiance de 5 %, un risque de première espèce de 5 % et l'anticipation de 10 % de patients perdus de vue, de 15 % de patients n'initiant pas Grazax[®] et 10 % sans visite finale.

3. Résultats

3.1. Principales caractéristiques des prescripteurs

Cent seize investigateurs ont été recrutés ; 53 % étaient des allergologues exclusifs et 47 % des spécialistes (en majorité pneumologues et pédiatres) avec une activité en allergologie. Parmi eux, 87 (75 %) ont inclus au moins un patient ; 62 (71 %) étaient adhérents à la Société française d'allergologie et/ou à l'Association nationale de formation continue en allergologie. Ces médecins ont inclus 504 patients, soit une moyenne de 5,8 patients par médecin actif. La répartition de l'activité consacrée à l'allergologie chez les médecins actifs est présentée sur

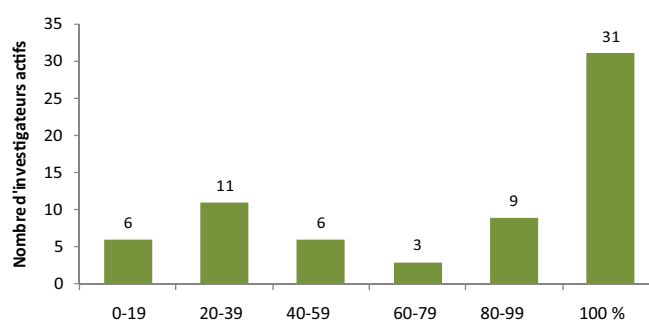


Fig. 1. Pourcentage de l'activité consacrée à l'allergologie parmi les médecins actifs ($n = 66/87$).

la Fig. 1. Le profil de ces 87 médecins ne différait pas de celui des 29 médecins n'ayant pas inclus de patients au regard des critères suivants : âge, genre, spécialité, régions, mode d'exercice, proportion de l'activité consacrée à l'allergologie, adhérents des Sociétés savantes.

3.2. Inclusion

Les patients ont été inclus du 19 décembre 2011 au 30 avril 2012. Parmi les 504 patients constituant la population d'analyse, 454 (90 %) ont eu un suivi complet : la visite d'inclusion (V1), une visite intermédiaire (V2) 1 à 2 mois après V1 et une visite de fin d'essai (V3) en fin de saison pollinique 6 à 8 mois après V1. Pour 50 patients, le suivi était incomplet :

Tableau 2
Caractéristiques de la rhinoconjonctivite.

	Patients inclus n = 504
<i>Ancienneté du diagnostic, (ans)</i>	
Moyenne (±ET)	7,5 (±8)
Médiane	5
<i>Présence d'une rhinite et/ou conjonctivite, n (%)</i>	502 (99,6)
<i>Durée des symptômes, n (%)</i>	
≤ 4 semaines	30 (6)
> 4 semaines	468 (94)
Valeurs manquantes	6
<i>Perturbation du sommeil, n (%)</i>	270 (53,6)
<i>Perturbation des activités locales, sportives et loisirs, n (%)</i>	347 (68,8)
<i>Perturbation des activités professionnelles, n (%)</i>	303 (60,1)
<i>Symptômes gênants pour le patient, n (%)</i>	502 (99,6)
<i>RA sévère, n (%)</i>	503 (99,8)
<i>Polysensibilisation, n (%)</i>	314 (62,3)
<i>Allergie aux grains de pollen de graminées seule cause en saison pollinique, n (%)</i>	334 (66,3)
<i>ITA aux grains de pollen de graminées antérieures, n (%)</i>	227 (45,0)
Durant l'année précédant l'inclusion	152 (30,2)
Plus d'un an avant l'inclusion	75 (14,9)
<i>Allergies associées selon bilans allergologiques et histoires cliniques, n (%)</i>	
Pollen d'arbres	129 (28,5)
Acariens	127 (28,0)
Phanères d'animaux	66 (15,5)
Pollen herbacées	62 (14,2)
Moisissures	19 (4,6)

20 ont été perdus de vue, 25 n'avaient pas de suivi complet et 5 patients sont sortis de l'étude pour des raisons personnelles.

3.3. Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients inclus étaient pour 56,5 % des hommes d'âge moyen de 27,1 ans (±14,4). Trente-cinq pourcent (n = 177) étaient mineurs et 1 % (n = 5) avaient plus de 65 ans.

Les patients avaient des symptômes de rhinite ou de conjonctivite (Tableau 2) à l'exception de 2 patientes ayant exclusivement des symptômes d'asthme ; 503 patients (99,8 %) avaient une rhinoconjonctivite allergique (RCA) sévère. Les symptômes rapportés étaient considérés comme gênants pour 99,6 % des patients et souvent associés à une perturbation du sommeil (53,6 %), des activités personnelles, sportives ou de loisirs (68,8 %) ou professionnelles (60,1 %). La durée des symptômes était supérieure à 4 semaines pour 94 % des patients.

Un bilan allergologique incluant un *prick-test* cutané et/ou un dosage d'IgE spécifiques a confirmé le diagnostic de RCA aux grains de pollen de graminées pour 98 % des patients (n = 484). Un asthme était associé chez 168 patients (33 %) et contrôlé pour 89 % d'entre eux (Tableau 3).

Des médicaments symptomatiques avaient été utilisés au cours de la saison précédant l'initiation de Grazax® pour 94 % des patients (n = 475), 95 % d'entre eux avaient reçu des anti-histaminiques par voie orale. À l'inclusion, 41 % d'entre eux étaient plutôt satisfaits de leur dernier traitement symptomatique

Tableau 3
Caractéristiques de l'asthme allergique associé.

	Patients inclus n = 504
<i>Asthme associé, n (%)</i>	168 (33,3)
<i>Si asthme associé, exclusivement en saison de pollen de graminées, n (%)</i>	n = 168 80 (47,9)
Valeurs manquantes	1
<i>Degré de sévérité, n (%)</i>	
Léger	105 (62,9)
Modéré	57 (34,1)
Sévère	5 (3)
Valeurs manquantes	1
<i>Contrôle de l'asthme, n (%)</i>	
Satisfaisant	146 (88,5)
Partiel	14 (8,5)
Insatisfaisant	5 (3)
Valeurs manquantes	3
<i>Traitements pour le contrôle, n (%)</i>	
Corticostéroïdes inhalés	26 (15,5)
β2 agonistes, courte durée d'action	76 (45,2)
β2 agonistes, longue durée d'action	14 (8,3)
Associations ^a	58 (34,5)
Antileucotriènes	41 (24,4)

^a Corticoïdes + bronchodilatateur.

et 47 % plutôt insatisfaits. L'insatisfaction vis-à-vis des médicaments symptomatiques était d'autant plus importante que le sommeil était perturbé (72 % des patients très insatisfaits versus 32 % des patients très satisfaits).

Deux cent vingt-sept patients (45 %) initiant Grazax® avaient déjà reçu une immunothérapie allergénique (ITA) aux grains de pollen de graminées dans les années précédentes (médiane d'ancienneté du traitement = 3 ans) dont 152 (30 %) au cours de l'année précédant le début de Grazax®.

3.4. Exposition à Grazax®

Tous les patients ont débuté le traitement par Grazax® à la posologie de 1 comprimé par jour. Le délai moyen observé entre la première prise et le début de la saison pollinique était de 80 jours (Fig. 2). La première prise a eu lieu au cabinet sous surveillance pour 485 patients (97 %) et immédiatement après la prescription pour 448 patients (92 %). La durée moyenne de surveillance après l'administration au cabinet médical était de 30 minutes.

3.5. Principaux critères de jugement

3.5.1. Bon usage selon le RCP

Les indications définies dans le RCP et présentées dans le Tableau 4 ont été suivies : pour la majorité des critères (13/15 critères), les patients n'avaient pas de déviation. Le critère le plus fréquemment associé à une situation de mésusage était le délai d'initiation du traitement par rapport au début théorique de la saison pollinique 11 % (n = 57).

Les conditions de surveillance décrites dans le RCP ont été totalement respectées pour 449 patients (89 %). Parmi les

Tableau 4
Bon usage selon le RCP et l'AT.

		Patients inclus n = 504
<i>Critères de bon usage selon le RCP</i>		
Indication		
Critère 1 : manifestations cliniques	Pas de déviation	502 (99,6)
Critère 1 : sévérité	Pas de déviation	503 (99,8)
Critère 2 : test(s) d'allergie aux pollens	Pas de déviation	484 (98)
	Valeurs manquantes	10
Contre-indication		
Critère 5 : âge ≥ 5 ans	Pas de déviation	503 (99,8)
Critère 6 : âge ≤ 65 ans	Pas de déviation	499 (99)
Critère 7 : grossesse	Pas de déviation	486 (100)
	Valeurs manquantes	18
Critère 8 : affections malignes ou maladies systémiques	Pas de déviation	500 (99,2)
Critère 9 : état inflammatoire de la cavité buccale	Pas de déviation	502 (99,6)
Critère 10 : asthme	Pas de déviation	499 (99,2)
	Valeurs manquantes	1
Critère 11 : pas d'avulsion ni chirurgie dentaire	Pas de déviation	504 (100)
Critère 12 : 1 comprimé/jour ^a	Pas de déviation	492 (99,8)
	Valeurs manquantes	11
Posologie		
Critère 13 : surveillance médicale ^b	Pas de déviation	443 (89,5)
	Valeurs manquantes	9
Critère 14 : démarrage par rapport à la saison pollinique	Pas de déviation	442 (88,6)
	Valeurs manquantes	5
Critère 15 : poursuite du traitement	Pas de déviation	426 (97)
	Valeurs manquantes	65
<i>Critères additionnels (indication) relatifs à l'avis de transparence</i>		
Critère 3 : exclusivement attribuable au pollen de graminées	Pas de déviation	344 (68,3)
Critère 4 : contrôle insuffisant par les médicaments symptomatiques	Pas de déviation	353 (70,5)
	Valeurs manquantes	3

^a Déviation si comprimé Grazax[®] coupé en 2.

^b Déviation si surveillance hors présence médicale et durée de surveillance < 20 minutes.

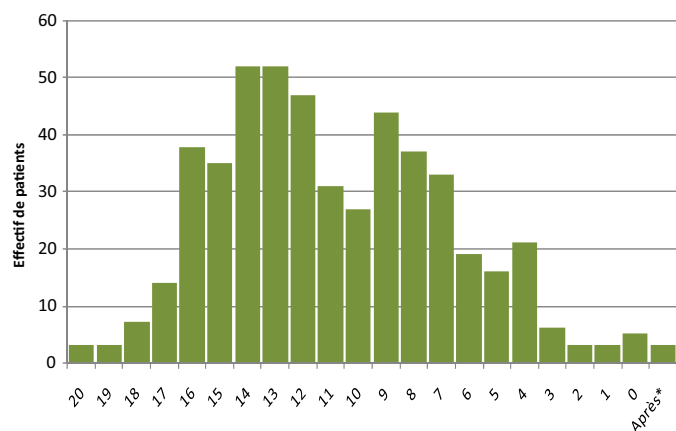


Fig. 2. Délai (en semaines) entre la 1^{re} prise du comprimé de Grazax[®] et le début de la saison pollinique.

52 patients ayant une déviation, 12 (2,4 %) ont pris leur premier comprimé sans surveillance médicale, pour les autres la durée de la surveillance était considérée comme insuffisante (< 20 minutes).

3.5.2. Bon usage selon l'AT

L'avis de la Commission de la transparence (AT) a ajouté au RCP deux critères d'utilisation de Grazax[®] liés aux symptômes

(exclusivement attribuable aux grains de pollen de graminées en saison pollinique) et un contrôle insuffisant par les médicaments symptomatiques. En combinant le critère de bon usage issu du RCP à ces 2 critères additionnels, la proportion de patients ayant une déviation était de 56 % principalement pour les critères 3 (polysensibilisation) et 4 (satisfaction vis-à-vis des traitements symptomatiques et locaux).

3.5.3. Adhérence et taux de maintien

La proportion de patients adhérents, selon le questionnaire de Morisky, a été estimée à 70 % à la visite intermédiaire (au cours du second mois de traitement) et à 62 % en fin de traitement. La proportion de patient présentant un taux de maintien du traitement supérieur à 80 % selon le recueil sur le carnet des patients, a été constante au cours du traitement et de l'ordre de 95 %.

3.5.4. Arrêts/arrêt prématurés

La durée médiane estimée du traitement était de 173 jours (IC 95 % = 167–177) (Fig. 3). Quatorze pourcent des patients (n = 71) ont arrêté Grazax[®] prématurément. Pour 54 d'entre eux, l'arrêt a eu lieu avant la saison pollinique et pour les 17 autres précocement au cours de la saison pollinique. Les arrêts prématurés sont survenus après une durée médiane de 27 jours. Ces

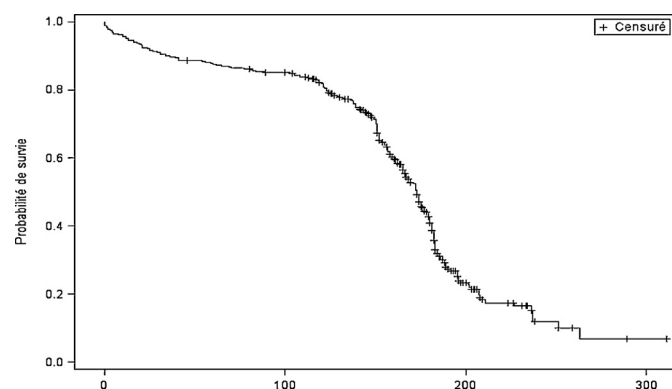


Fig. 3. Courbe de Kaplan-Meier : durée de traitement dans le cadre de l'étude (en jours).

50 arrêts de traitement étaient associés à des effets indésirables dans 70 % des cas, notamment avant la saison pollinique (85 %).

3.5.5. Évolution des symptômes et du recours à des médicaments symptomatiques

Une diminution significative de l'ensemble des symptômes déclarés a été observée entre l'inclusion et la fin de l'étude ($p < 0,001$). L'analyse des symptômes rapportés par les patients en fin de saison pollinique a montré que 39 % d'entre eux avaient des symptômes gênants contre 99,5 % à l'inclusion. Une amélioration des perturbations du sommeil (17 % en fin d'étude vs 53 % à l'inclusion), des loisirs et activités sportives (17 % vs 69 %) et des activités scolaires ou professionnelles (12 % vs 61 %) a également été constatée (Tableau 5).

Le Tableau 6 montre une diminution significative ($p < 0,001$) de la consommation de médicaments symptomatiques entre l'année précédant Grazax® (2011) et celle suivant son initiation (2012) aussi bien pour les corticostéroïdes que pour les antihistaminiques et les collyres.

3.5.6. Satisfaction

Près de 84 % des patients suivis et 79 % des investigateurs étaient satisfaits du traitement en fin d'étude (dont 82 % de patients très satisfaits). La satisfaction des patients et des

médecins étaient liées à la présence ou non de symptômes gênants au cours de la saison : parmi les 63 patients plutôt ou très insatisfaits, 84 % avaient des symptômes gênants.

3.5.7. Tolérance

Deux-cent-vingt-sept patients (45 %) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) pour un total de 699 EI rapportés. Selon les médecins, 94 % des EI avaient une relation possible avec le traitement. Il s'agissait en grande majorité des troubles gastro-intestinaux ($n = 355$) et des troubles respiratoires ($n = 172$).

La plupart des EI est apparue très tôt après la première prise : la médiane de survenue des événements était inférieure à un jour. Lors de la première prise, 140 patients (28 %) ont eu des réactions indésirables locales et 4 (< 1 %) des réactions systémiques, sous surveillance au sein du cabinet médical (respectivement 98 % et 75 %).

La proportion de patients ayant eu des EIs était comparable dans les sous-groupes, ayant ou non reçu une ITA antérieure (47 % versus 43 %). Le pourcentage de patients ayant des EIs semblait plus élevé chez les patients asthmatiques (54 % versus 41 %).

Sur l'ensemble des EI, 3 patients (0,6 %) ont eu des événements graves liés à Grazax® :

- un œdème de la luette associée à une gêne à la déglutition ;
- un œdème de la langue associé à une gêne respiratoire, des picotements buccaux, une dysphonie, un œdème laryngé, un gonflement de la muqueuse buccale, une démangeaison de la gorge et un prurit oral ;
- une parodontite associée à un œdème gingival, des douleurs et saignements gingivaux et une aggravation de l'asthme.

4. Discussion

Epigram montre que la population rejointe par Grazax® était conforme à la population cible du RCP et que les conditions de surveillance requises lors d'une initiation de Grazax® étaient appropriées pour 95 % des patients. L'étude Epigram, par ses données en vraie vie, rassure sur l'usage du produit par les médecins compétents en allergologie.

Tableau 5
Symptômes au cours de la saison pollinique pour les patients suivis.

	Patients à l'inclusion (V1) $n = 415$	Patients suivis en fin d'étude (V3) $n = 415$	p^a
Rhinite et conjonctivite durant la saison pollinique, n (%)	413 (99,5)	354 (85,3)	< 0,001
Durée des symptômes, n (%)			
> 4 semaines	385 (94,1)	108 (31,1)	< 0,001
Valeurs manquantes	6	68	
Perturbation du sommeil, n (%)	219 (52,8)	69 (17)	< 0,001
Valeurs manquantes	0	9	
Perturbation des activités locales sportives et loisirs, n (%)	285 (68,7)	68 (16,6)	< 0,001
Valeurs manquantes	0	6	
Perturbation des activités scolaires ou professionnelles, n (%)	253 (61)	47 (11,5)	< 0,001
Valeurs manquantes	0	6	
Symptômes gênants pour le patient, n (%)	413 (99,5)	161 (39,4)	< 0,001
Valeurs manquantes	0	6	

^a Tests sur données appariées.

Tableau 6

Recours à des médicaments symptomatiques au cours des saisons 2011 et 2012 chez les patients suivis.

	Saison 2011 (V1) n = 415	Saison 2012 (V3) n = 415	p [*]
<i>Recours à des traitements symptomatiques, n (%)</i>	395 (95,2)	318 (77)	<0,001
<i>Traitement pris, n (%)</i>	73 (18,5)	38 (11,9)	<0,001
Antihistaminique (local)	371 (93,9)	278 (87,4)	<0,001
Antihistaminique (oral)	210 (53,2)	116 (36,5)	<0,001
Corticostéroïde (local/nasal)	37 (9,4)	8 (2,5)	<0,001
Corticostéroïde (oral)	49 (12,4)	28 (8,8)	0,004
Corticostéroïde (inhale)	51 (12,9)	30 (9,4)	0,004
β2 agoniste, courte durée d'action (inhale)	36 (9,1)	15 (4,7)	<0,001
β2 agoniste, longue durée d'action (inhale)	32 (8,1)	16 (5)	0,004
Antileucotriène	87 (22)	45 (14,2)	<0,001
Collyre antidégranulant	74 (18,7)	33 (10,4)	<0,001
Collyre antihistaminique	12 (3)	7 (2,2)	0,22
Autres	73 (18,5)	38 (11,9)	<0,001

^{*} Tests sur données appariées.

L'analyse critique du respect des différentes mentions du RCP et de l'avis de la transparence signale comme éléments les moins rigoureusement suivis en vie réelle : un délai de prescription de moins de 8 semaines avant la date prévue de la saison pollinique, la présence de co-allergies et une certaine proportion de patients contrôlés par des médicaments symptomatiques préalablement à l'instauration de Grazax[®]. Cette critique des pratiques est pondérée par :

- le fait que Grazax[®] peut être instauré à tout moment de l'année même si l'évaluation à la visite finale V3 sortait du cadre temporel de l'étude ;
- la difficulté de faire la part entre sensibilisation et allergie dans certaines régions où s'observent une pollinisation simultanée de pollens de familles différentes ;
- le fait que les patients même satisfaits par les médicaments symptomatiques étaient symptomatiques en saison pollinique et gênés au quotidien dans leurs activités ou dans leur sommeil.

Par ailleurs, les critères relatifs au respect de l'avis de la transparence étaient plus difficilement évaluable car subjectifs (satisfaction vis-à-vis des médicaments symptomatiques et co-allergie). La construction du critère composite, tenant compte du RCP et de l'AT, peut avoir abouti à une proportion vraisemblablement surestimée de patients ayant une déviation (56 %). Une pondération des critères serait à envisager afin d'apprécier au mieux le pourcentage de bon usage du traitement selon le RCP et l'AT.

Les résultats d'Epigram confortent ceux de l'étude GRAAL [17], réalisée par 130 médecins expérimentés en allergologie ; 628 patients adultes avaient été inclus, d'un âge moyen de 36 ans, présentant une RCA modérée à sévère dans 92 % des cas ; 32 % des patients étaient asthmatiques et 72 % polysensibilisés.

Epigram montre qu'une surveillance médicale lors de la première prise de Grazax[®] est assurée dans plus de 98 % des cas. Avec des populations rejointes adultes comparables (ratio homme/femme, sévérité et prévalence de l'asthme), ces deux

études ont des résultats similaires en termes d'observance, de tolérance et de satisfaction. Elles confirment également le profil de tolérance de Grazax[®] observé dans les essais cliniques [10,11] dans lesquels sont reportés essentiellement des symptômes locaux, oraux ou pharyngés (prurit, œdème) entraînant 11 % d'arrêts prématurés et 0,5 % d'EIG pour les adultes. Epigram ne révèle pas de risque supplémentaire ou d'augmentation du taux d'arrêt prématuré de traitement. Elle met en évidence, l'effet démontré de Grazax[®] sur l'amélioration des symptômes au cours de la saison pollinique, accompagnée d'une diminution du recours aux médicaments symptomatiques et associée à une satisfaction élevée des patients et des médecins. Les symptômes et les résultats de satisfaction observés restent toutefois à nuancer au regard du recueil hétérogène des données à l'inclusion et en fin d'étude, également du fait que ces analyses ont écarté les patients ayant arrêté le traitement avant la visite finale. Enfin, Epigram apporte des données nouvelles sur l'observance de Grazax[®], en accord avec l'observance constatée dans la plupart des traitements de longue durée.

5. Conclusion

Epigram décrit l'usage de Grazax[®] en conditions de vie réelle. Cette étude montre que les médecins compétents en allergologie prescrivent ce médicament conformément aux préconisations du RCP. Elle montre également un profil de tolérance en vraie vie semblable à celui décrit lors du développement clinique.

Contribution des auteurs

Tous les auteurs ont participé à la définition de la méthode utilisée, à l'élaboration du protocole, du plan d'analyse, à l'interprétation des résultats et au développement du manuscrit. Tous les auteurs ont donné leur accord pour soumettre ce manuscrit.

Déclaration de liens d'intérêts

Dans le cadre de l'étude, E.V.G., D.P., J.-F.F. et D.V. sont membres du comité scientifique et ont reçu des honoraires pour ce travail. A.C. est employé par ALK-Abelló. N.T. est employée de la Société de prestation de services mandatée par ALK-Abelló pour réaliser l'étude.

Autres liens et conflits d'intérêt :

- E.V.G. : interventions ponctuelles de consultant et d'expert pour les laboratoires MSD, Astra Zeneca, Bayer, IMS ;
- J.-F.F. : interventions ponctuelles de consultant, d'expert et d'orateur pour les laboratoires Stallergènes, Thermofischer, Menarini, MSD, Astra Zeneca ;
- D.V. : interventions ponctuelles d'orateur pour les laboratoires Stallergènes et MEDA ;
- D.P. : pas d'autres liens relatifs au contenu de cet article.

Sources de financement

Cette étude est financée par le laboratoire ALK-Abelló.

Remerciements

Les auteurs remercient les médecins investigateurs grâce auxquels cette étude a été possible : S. Argoullon ; M. Arnal Guerrero ; P. Attal ; D. Aubry ; A. Auffret ; J. Auger† ; B. Benabes Jezraoui ; A. Bentaleb ; C. Bertin ; M.C. Boisbourdin Vieren ; F. Bonte ; P.M. Broussier ; O. Brun ; J.M. Chevalier ; G. Convert ; J.M. Cordier ; R. Daures Sabatier ; N. de Zerbi Montecatini ; M.P. Demoly ; P. Demoly ; J.M. Devoisins ; B. Dollois ; M. Dona ; Y. Dubreil ; D. El Baz ; O. El Turk ; R. Fargeon ; B. Faure ; R. Feral Merabet ; A. Foessel Burgy ; J.P. Galeyrand ; C. Gallen ; G. Garcia ; A. Gascon ; R. Gaussorgues ; J. Gayraud ; C. Gendreau ; S. Giboury Lafarge ; A. Guibert Longeon ; M. Guiselin ; I. Guyot ; I. Hodouin ; S. Huet ; C. Jung ; M. Laurent ; F. Le Pabic ; F. Le Pape Brouillet ; J. Le Sellin ; L. Lepeltier Canavan ; F. Louis Donguy ; B. Luet Gautier ; M.A. Luigi Postigo ; F. Luquiau ; C. Mailhol ; H. Masson ; D. Megret ; B. Michelena ; D. Miralles ; B. Mouget ; D. Mounier ; R. Nguyen ; D. Noblet ; O. Outtas ; P.M. Papeix ; F. Payot ; F. Pelletier ; B. Perrin ; V. Petit Cordebar ; I. Picard Bastide ; M. Piot ; N. Prezelin ; C. Rauld Deissard ; M.N. Robberecht ; E. Rondeleux ; L. Sabathier ; M.C. Saint Cast ; D. Salson ; F. Sanquer ; D. Sargos ; C. Schmitz ; A. Seringulian ; M. Smolka ; H.G. Steiner ; P. Tardieux ; C. Thibaut ; J.P. Thietry ; M. Trojani ; S. Wanin. Ils remercient également Gabrielle Magnier (Conseil scientifique OSE) et Mathilde Pouriel (statisticien, Kappa Santé) pour leur contribution à l'étude.

Références

- [1] Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004;24:758–64.
- [2] Klossek, et al. Prevalence, severity and impact of allergic rhinitis in the French community. Survey instant 2006. *Allergy* 2008;63(Suppl. 88):158–611 [Abstract no. 1153. EAACI June 2008].
- [3] Didier A, Chartier A, Démonet G. Immunothérapie sublinguale : pour quel profil de patients en pratique ? Analyse intermédiaire d'ODISSEE (observatoire de l'indication, du choix de prise en charge par immunothérapie spécifique sublinguale ainsi que de l'adhésion et de l'observance au traitement chez les patients souffrant d'allergie respiratoire [rhinite et/ou conjonctivite et/ou asthme allergique]). *Rev Fr Allergol* 2010;50:426–33.
- [4] Mandhane SN, Shah JH, Thennati R. Allergic rhinitis: an update on disease, present treatments and future prospects. *Int Immunopharmacol* 2011;11:1646–62.
- [5] Keil T, Bockelbrink A, Reich A, et al. The natural history of allergic rhinitis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:962–9.
- [6] Braun J, et al. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique – texte long. *Rev Mal Respir* 2010;27:S79–105.
- [7] Haute Autorité de santé. Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques, service d'affections de longue durée et accords conventionnels. In: Rapport; 2005 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Dosage_IgE_rap.pdf.
- [8] Dahl R, Kapp A, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:434–40.
- [9] Dahl R, Kapp A, et al. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:512–8.
- [10] Durham SR, Emminger W, 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;25:131–8.
- [11] Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:717–25.
- [12] ANSM. Résumé des caractéristiques du produit; 2015 <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0242476.htm>.
- [13] Haute Autorité de santé. Avis de la commission de la transparence de Grazax®; 2007 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4583_grazax_.pdf.
- [14] Haute Autorité de santé. Avis de la commission de la transparence de Grazax®; 2010 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/grazax_-ct-8228.pdf.
- [15] Haute Autorité de santé. Avis de la commission de la transparence de Grazax®; 2011 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-04/grazax_-ct-_8469.pdf.
- [16] Garber MC, Nau DP, Erickson SR, Aikens JE, Lawrence JB. The concordance of self-report with other measures of medication adherence: a summary of the literature. *Med Care* 2004;42:649–52.
- [17] Magnan A, Wessel F, Meunier JP, Chartier A. Grazax® – Immunothérapie spécifique sous forme de lyophilisat oral d'un extrait de fêlée dans la prise en charge de l'allergie aux pollens de graminées : étude observationnelle en médecine ambulatoire. *Rev Fr Allergol* 2010;50:7–14.