



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2009) xxx-xxx

Article original

Grazax[®] – Immunothérapie spécifique sous forme de lyophilisat oral d'un extrait de fléole dans la prise en charge de l'allergie aux pollens de graminées : étude observationnelle en médecine ambulatoire

Grazax[®] – Safety of specific immunotherapy with tablets taken at home

A. Magnan^{a,b,c,*}, F. Wessel^d, J.-P. Meunier^e, A. Chartier^f

^a Inserm U915, l'institut du thorax, 1, rue Gaston-Veil, 44000 Nantes, France

^b Faculté de médecine, université de Nantes, 44000 Nantes, France

^c Service de pneumologie, plate-forme transversale d'allergologie, l'institut du thorax, CHU de Nantes, 44000 Nantes, France

^d 3, rue de Gorges, 40000 Nantes, France

^e Axonal, Le Clémenceau 2, 215, avenue Georges-Clémenceau, 92024 Nanterre cedex, France

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

Reçu le 30 octobre 2009 ; accepté le 30 octobre 2009

Résumé

Introduction. – La rhinoconjonctivite allergique est un problème important de santé publique en Europe. Sa prise en charge repose sur l'éviction des allergènes, une thérapie symptomatique et l'immunothérapie spécifique. Les caractéristiques de Grazax[®], lyophilisat sublingual, permettent d'améliorer l'observance et la simplicité d'emploi. Cette étude a été réalisée pour évaluer la sécurité d'emploi de Grazax[®] dans les conditions préconisées d'utilisation en situation de médecine ambulatoire.

Méthodes. – Étude française de phase IV, multicentrique, randomisée, ouverte dont le critère principal est l'évaluation de la tolérance immédiate et retardée.

Résultats. – Cent trente centres ont inclus 628 patients, issus d'un registre exhaustif, traités pendant $5,5 \pm 1,9$ mois ; 11 % des patients sont sortis d'étude prématurément pour effet indésirable. Lors de la première prise, 14 patients (2,2 %) ont présenté une réaction durant plus de 30 minutes ou nécessitant la prise d'un traitement symptomatique. Les effets à long terme les plus fréquents, essentiellement des symptômes locaux oraux et pharyngés, ont touché 33,3 % des patients ; 4,6 % ont signalé des événements gastro-intestinaux. Les patients asthmatiques ou polysensibilisés avaient un profil semblable de tolérance. Trois patients ont présenté quatre événements indésirables graves, tous résolus en fin d'essai. L'observance était bonne chez 71,8 % des patients. Plus de 85 % des patients et praticiens étaient satisfaits ou très satisfaits.

Conclusion. – La tolérance de Grazax[®] s'est révélée conforme à l'autorisation de mise sur le marché, notamment chez les patients asthmatiques ou polysensibilisés. L'incidence des événements à la première prise confirme l'importance d'une surveillance initiale par un médecin expérimenté dans le traitement des allergies.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Immunothérapie sublinguale ; Rhinoconjonctivite allergique ; Pollens de graminées ; Tolérance ; Sécurité ; Grazax[®]

Abstract

Introduction. – Allergic rhinoconjunctivitis is a major public health issue in Europe. Its management is based on avoidance of causative allergens, symptomatic therapy and specific immunotherapy (SIT). Grazax[®] oral lyophilizate has been developed to offer a well documented and easiness new SIT formulation. This study was performed to document tolerability of Grazax[®] in real life settings.

Methods. – French national, randomized, phase IV, open-label, multicentre study. The main criterion was the evaluation of tolerability (immediate and long term).

* Auteur correspondant. UPRES 3287, pathologie respiratoire liée à l'environnement, hôpital Sainte-Marguerite, université de la Méditerranée, 27, boulevard Jean-Moulin, 13285 Marseille, France.

Adresse e-mail : antoine.magnan@ap-hm.fr (A. Magnan).

Results. – One hundred and thirty centers included 628 patients coming from an exhaustive registry. Patients were treated for 5.5 ± 1.9 months. Drop out rate for adverse events (AE) was 11.1%. Immediate tolerability following the first intake requiring a symptomatic treatment or lasting more than 30 minutes affected 14 (2.2%) patients. Long term safety for which the most frequent AE were local symptoms, oral and pharyngeal affected 33.3% of the patients; gastrointestinal manifestations affected 4.6% patients. Asthmatic or polysensitized patients had a similar safety profile. Three patients presented four serious adverse events, all resolved at the end of the trial. Compliance was high in more than 71.8% of patients, patients and investigators were satisfied or very satisfied in more than 85% of the cases.

Conclusion. – The tolerability profile was similar to that described in the product labelling, whether the patient was polysensitized or suffering of a mild to moderate controlled asthma or not. The incidence of mild AE at first intake confirms the importance of this intake under initial supervision of a physician experienced in allergy management.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Sublingual immunotherapy; Allergic rhinoconjunctivitis; Grass pollen; Safety; Tolerability; Grazax®

1. Introduction

La rhinoconjonctivite allergique est un problème important de santé publique en Europe. En France, elle touche environ 25 % des adultes [1]. Bien qu'habituellement considérée comme une affection bénigne, l'Organisation mondiale de la santé estime qu'il s'agit d'une des principales causes de consultation. Elle limite significativement la vie sociale du sujet avec notamment un fort impact sur les activités scolaires et professionnelles. Sa prise en charge repose sur des mesures d'éviction des allergènes en cause, l'utilisation de traitements dits symptomatiques (principalement antihistaminiques et corticoïdes locaux) et sur l'immunothérapie spécifique (ITS).

Depuis son introduction dans l'arsenal thérapeutique par Noon et Freeman en 1911 [2], l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ITS ont été largement documentées dans le traitement de la rhinite allergique avec ou sans asthme [3]. L'ITS diminue le risque d'apparition d'asthme allergique [4] ou de nouvelle sensibilisation [5,6]. L'efficacité à long terme de l'ITS est étroitement associée à sa durée [7]. La sécurité d'emploi des ITS a été largement étudiée [8–10] et dépend essentiellement de sa voie d'administration, sous-cutanée ou sublinguale.

Les administrations sous-cutanées peuvent provoquer des réactions anaphylactiques susceptibles d'engager le pronostic vital et nécessitant l'administration d'épinéphrine. L'incidence des réactions systémiques à l'immunothérapie sous-cutanée pouvant mettre en jeu le pronostic vital est de 5,4 par million d'injections [11].

La voie sublinguale diminue considérablement le risque de réactions allergiques systémiques, bien que les quantités d'allergènes administrées soient jusqu'à 375 fois supérieures à celles administrées par voie sous-cutanée [12].

Les effets indésirables parfois graves et rarement observés sont des exacerbations d'asthmes, des urticaires et des effets gastro-intestinaux liés à l'ingestion des gouttes. En revanche, les effets locaux principalement à type de prurit (plancher buccal, oreilles, œil) et d'œdème (lèvres, langue) sont fréquents.

Les réactions graves parfois observées ont conduit le praticien à développer pour la voie sous-cutanée et par analogie pour la voie sublinguale, des protocoles de montée progressive des doses quotidiennes pour obtenir une dose de maintenance administrée une fois par jour ou plusieurs fois par semaine ;

l'objectif premier étant d'obtenir sur la période totale de traitement une dose cumulée d'allergène suffisante [13,14].

La contrepartie de ces schémas de montée progressive des doses est leur complexité, ce qui conjugué aux contraintes pratiques (maintien au réfrigérateur, expédition par colis postaux de spécialités pharmaceutiques préparées spécialement pour chaque individu) est responsable d'une adhésion relativement faible du patient à son traitement sur le long terme.

Grazax® est un lyophilisat oral à dose unique ayant la capacité de se dissoudre presque instantanément sous la langue et ne nécessitant pas d'être conservé au froid. Ces caractéristiques diminuent notablement les contraintes pratiques du traitement. Le développement clinique du produit a permis de déterminer que 75 000 *standardized quality tablet* (SQ-T) était la dose efficace optimale avec un bon profil de sécurité pour une prise quotidienne à domicile.

Le programme de développement clinique a montré que Grazax® est efficace et bien toléré lorsque la prescription est rigoureusement respectée. Elle implique que la première prise du produit soit suivie d'une surveillance médicale pendant 20 à 30 minutes, par un médecin expérimenté en allergologie, les prises suivantes se faisant au domicile du patient.

Grazax® a reçu en septembre 2006 une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne dans l'indication de la rhinite et la conjonctivite allergique de l'adulte provoquées par les pollens de graminées et est autorisé dans 27 pays européens, y compris la France.

Bien que le profil de sécurité de Grazax® ait été documenté pendant son développement clinique, son étude dans des conditions réelles d'utilisation est très importante. Nous rapportons ici les résultats d'une étude ayant pour objectif d'évaluer dans des conditions courantes d'utilisation le profil de sécurité de Grazax® administré à des patients souffrant d'une rhinoconjonctivite allergique aux pollens de graminées, globalement et en fonction de l'existence d'une polysensibilisation ou d'un asthme concomitant.

2. Patients et méthodes

Cette étude, nationale, multicentrique, observationnelle, interventionnelle (le médicament non commercialisé étant fourni gracieusement), non-comparative et ouverte, a été menée de novembre 2007 à septembre 2008 par 130 allergologues ou pneumologues. Pendant les deux mois de recrutement, les

médecins devaient répertorier tous les patients éligibles pour un traitement par Grazax[®] : patients des deux sexes de plus de 18 ans, présentant une rhinite allergique aux pollens de graminées documentée par prick-test et/ou dosage d'IgE spécifiques, acceptant de participer à l'étude. Ne pouvaient être recrutés les patients présentant un asthme sévère, instable ou non-contrôlé (VEMS < 70 %), une hypersensibilité connue à l'un des excipients du produit, une maladie auto-immune, une pathologie cancéreuse, une pathologie inflammatoire de la cavité buccale, ni les femmes enceintes, désirant une grossesse ou allaitant, ni les patients sous traitement contre-indiquant l'initiation d'une ITS (antidépresseurs tricycliques, IMAO, etc.).

Cette population a permis de constituer un registre de référence, à partir duquel les patients étaient tirés au sort pour participer à l'étude, par système de réponse vocale interactif. Les patients inclus recevaient Grazax[®], les autres étaient traités selon les habitudes du praticien et n'étaient pas évalués dans l'étude. Il était prévu de traiter 600 patients par Grazax[®].

À l'inclusion (jour 0), étaient recueillis l'âge, le sexe, les symptômes nasals, oculaires et respiratoires de l'année écoulée, les antécédents et traitements associés. Un examen clinique complet était pratiqué, un carnet journalier était remis au patient, qui recevait alors le premier comprimé. Le patient restait sous surveillance médicale pendant 30 minutes, afin de détecter toute réaction indésirable. Le traitement devait débuter au moins quatre mois avant le début de la saison pollinique des graminées et devait se poursuivre jusqu'à la fin de la saison. Le patient recevait alors un mois de traitement. La deuxième visite avait lieu 28 ± 2 jours plus tard, visite au cours de laquelle les événements indésirables étaient soigneusement recherchés. La troisième visite avait lieu au plus tôt 180 jours après l'inclusion, à la fin de la saison pollinique. Le traitement était pris de préférence le matin, le comprimé devant être placé sous la langue et gardé au moins une minute sans avaler.

La surveillance de la tolérance consistait en un recueil des effets indésirables rapportés par le patient, ou découverts par le praticien pendant l'interrogatoire, en revoyant le carnet patient ou pendant l'examen clinique. Les effets indésirables étaient définis comme tout symptôme, signe, maladie ou réaction se produisant ou s'aggravant pendant l'étude. Toute pathologie intercurrente ou tout accident était considéré comme événement indésirable.

Le logiciel statistique était SAS[®] software, version 8.2, SAS Institute, NC, Cary, États-Unis. Les statistiques descriptives comprenaient pour les paramètres quantitatifs, moyenne, écart-type (SD), minimum, maximum, médiane, données manquantes et éventuellement les quartiles ; pour les paramètres qualitatifs, nombre et pourcentage dans chaque modalité. Les variables quantitatives étaient comparées par test *t* de Student ou son équivalent non-paramétrique (test de Wilcoxon) en cas de distributions non gaussiennes. Les variables qualitatives étaient comparées par test du χ^2 ou test des probabilités exactes de Fisher. Les analyses ont été menées sur la population en intention de traiter (ITT), comprenant tous les patients inclus dans l'étude et ayant pris au moins un comprimé de Grazax[®].

L'étude a reçu l'accord d'un Comité d'éthique et a été menée selon les bonnes pratiques cliniques de l'Union européenne, les procédures opératoires standard du promoteur, et en accord avec les principes de la Déclaration d'Helsinki et la législation européenne. Les patients ont été informés et ont donné leur libre consentement par écrit et oral. L'étude a été enregistrée sous le numéro EudraCT 2007-003772-20.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques à l'inclusion

Cent trois allergologues et 27 pneumologues ont recruté dans le registre de référence 833 patients souffrant d'une rhinite et/ou conjonctivite allergique connue aux pollens de graminées.

De ce registre, 629 patients ont été randomisés et 628 ont été inclus dans l'étude (une patiente n'a pas été incluse pour souhait de grossesse). Les caractéristiques de la population du registre et de la population incluse sont présentées dans le **Tableau 1**. Les deux populations étaient comparables excepté pour la sévérité de la rhinite, légèrement plus importante dans la population incluse, 92,4 % de rhinites modérées à sévères, que dans la population du registre (87 % ; $p = 0,017$).

Cinq cent vingt-trois patients ont normalement complété l'étude. Soixante-dix patients sont sortis prématurément pour événement indésirable (**Tableau 2**).

Les caractéristiques démographiques principales sont présentées (**Tableau 3**), pour l'ensemble de la population incluse comme pour les sous-populations de patients asthmatiques ou polysensibilisés. La rhinite avait une ancienneté de plus de dix ans pour la plupart des patients (364 ; 61,9 %).

Une grande majorité de patients (69,8 %) étaient polysensibilisés ; 200 (31,8 %) étaient sensibles à deux allergènes avec essentiellement l'association des pollens d'arbres ou des acariens aux pollens de graminées ; 151 (24,0 %) étaient sensibles à trois allergènes, l'association la plus fréquente étant pollen de graminées, pollen d'arbres et acariens, suivie par l'association pollen de graminées, pollen d'arbres et pollen d'herbacées puis par l'association pollen de graminées, acariens et phanères d'animaux. L'association de quatre à six allergènes était retrouvée chez 86 (13,7 %) patients (**Fig. 1 et 2**).

Trois cent soixante-huit patients (58,6 %) n'avaient jamais reçu d'ITS aux pollens de graminées, ou avaient reçu ce mode de traitement plus de deux ans avant l'étude ; ils constituent le groupe des patients « Naïfs » à l'ITS. Deux cent soixante patients avaient reçu une ITS graminées avant leur inclusion dans l'étude, principalement en gouttes et principalement sous forme de trois et cinq graminées. Parmi ceux-ci, les 232 patients (36,9 %) ayant arrêté l'ITS un mois à deux ans avant le début de l'essai constituent le groupe « Switch », et les 28 patients (4,5 %) ayant arrêté l'ITS le mois précédant l'étude constituent le groupe « Switch Immédiat ».

La population de l'étude a reçu Grazax[®] pendant $166,3 \pm 58,1$ jours, soit $5,5 \pm 1,9$ mois en moyenne, ce qui représente 278,6 années-patient.

Tableau 1

Description des patients du registre, inclus ou non dans l'étude.

Registre	Total	Inclus dans l'étude		<i>p</i> ^b
		Oui ^a	Non	
n	833	620	213	
Sexe	417 F/410 M	314 F/302 M	103 F/108 M	0,588 ^c
Âge	36 (18–75)	35 (18–73)	36 (18–75)	0,197 ^c
Histoire de la maladie évocatrice	824 (100 %)	615 (100 %)	209 (100 %)	NA
Prick-test positif	819 (99,6 %)	610 (99,5 %)	209 (100 %)	0,575 ^d
Dosage des IgE spécifiques	302 (38,1 %)	224 (38,3 %)	78 (37,7 %)	0,877 ^c
Polysensibilisation	459 (58,8 %)	341 (58,6 %)	118 (59,3 %)	0,861 ^c
ITS aux pollens de graminées				
Antérieure	277 (34,0 %)	211 (34,8 %)	66 (31,9 %)	0,849 ^c
En cours – per-annuelle	31 (3,8 %)	24 (4,0 %)	7 (3,4 %)	
En cours – pré- et co-saisonnière	170 (20,9 %)	125 (20,6 %)	45 (21,7 %)	
ITS à d'autres allergènes				
Phase de progression	28 (3,5 %)	21 (3,5 %)	7 (3,4 %)	0,750 ^c
Phase de maintenance	77 (9,5 %)	60 (10,0 %)	17 (8,2 %)	
Asthme non sévère	244 (31,0 %)	192 (32,7 %)	52 (26,1 %)	0,086 ^c
Ancienneté de la rhinite/conjonctivite				
≥ 1 an	86 (10,8 %)	70 (11,9 %)	16 (7,8 %)	0,131 ^c
> 5 ans	219 (27,5 %)	154 (26,1 %)	65 (31,6 %)	
> 10 ans	491 (61,7 %)	366 (62,0 %)	125 (60,7 %)	
Type de rhinite				
Intermittente	163 (19,9 %)	120 (19,6 %)	43 (20,6 %)	0,770 ^c
Persistante	657 (80,1 %)	491 (80,4 %)	166 (79,4 %)	
Intensité de la rhinite				
Légère	73 (8,9 %)	46 (7,6 %)	27 (13,0 %)	0,017 ^c
Modérée à sévère	743 (91,1 %)	563 (92,4 %)	180 (87,0 %)	

^a Données du registre manquant pour huit patients inclus.^b NA : non applicable.^c Test du Chi².^d Test des probabilités exactes de Fisher's.^e Test des rangs de Wilcoxon.

Tableau 2

Disposition des patients.

Statut des patients	Nombre de patients
Randomisés	629
Inclus	628
Ayant complété l'étude	523
Sortis prématurément	106 (100 %)
Raison de sortie prématurée	
Retrait de consentement avant traitement	1 (0,9 %)
Mauvaise observance	5 (4,7 %)
Événement indésirable	70 (66,0 %)
Patient perdu de vue	15 (14,2 %)
Manque d'efficacité du traitement	4 (3,8 %)
Autre raison	11 (10,4 %)

3.2. Analyse de la tolérance

Trois cent trente-huit patients (53,8 %) ont présenté au moins un événement indésirable au cours de l'étude. Parmi eux, 100 (29,6 %) ont présenté deux événements distincts, 50 (14,8 %) en ont présenté trois, 30 (8,9 %) en ont présenté quatre, neuf (2,7 %) en ont présenté cinq et quatre (1,2 %) ont présenté six événements ou plus.

Le **Tableau 4** résume les événements présentés par au moins 2 % de la population. Le prurit oral a été l'événement le plus fréquemment rapporté, par 106 patients (16,9 %), suivi par les paresthésies orales (7,6 %) et la sensation d'œdème oral (6,4 %). Vingt-neuf patients (4,6 %) ont présenté 32 symptômes gastro-intestinaux non spécifiques (douleur abdominale, diarrhée, nausées, vomissements ou dysphagie). Tous les autres symptômes gastro-intestinaux, rapportés par 34,1 % des patients, étaient en fait des réactions buccales.

Les événements les plus fréquents, présentés par 209 (33,3 %) patients, étaient des symptômes locaux, essentiellement oraux ou pharyngés, à type de démangeaison, de brûlure et de gonflement des lèvres, de la bouche ou de la gorge, associés ou isolés. Quarante patients rapportaient que ces symptômes se produisaient à chaque prise, 40 autres les disaient fréquents mais moins systématiques.

Les réactions locorégionales associaient les réactions locales à des réactions oculaires (34 patients, 10 %, avec œdème palpébral, prurit ou conjonctivite) et/ou auriculaires (24 patients, 7,1 % avec prurit).

Dans les 30 minutes suivant la première prise de Grazax[®], 271 patients n'ont présenté aucune réaction immédiate, 343 ont présenté « une réaction tolérable » et 14 « une réaction dite

Tableau 3

Caractéristiques démographiques de la population incluse dans l'étude.

Caractéristique	Total n (%)	Mono-sensibilisés n (%)	Poly-sensibilisés n (%)	Non asthmatiques n (%)	Asthmatiques n (%)
Patients	628 (100,0)	177 (28,2)	451 (71,8)	427 (68,1)	200 (31,9)
<i>Sexe</i>					
Féminin	315 (50,2)	86 (48,6)	229 (50,8)	208 (48,7)	107 (53,5)
Masculin	313 (49,8)	91 (51,4)	222 (49,2)	219 (51,3)	93 (46,5)
Âge (années) moyenne $\pm$ S.D.	35,0 $\pm$ 11,1	35,6 $\pm$ 11,3	34,8 $\pm$ 11,0	34,9 $\pm$ 11,0	35,4 $\pm$ 11,3
Symptômes nasals durant la saison 2007	617 (98,2)	173 (97,7)	444 (98,4)	422 (98,8)	194 (97,0)
Symptômes oculaires durant la saison 2007	588 (93,6)	167 (94,4)	421 (93,3)	402 (94,1)	185 (92,5)
Symptômes respiratoires durant la saison 2007	271 (43,2)	51 (28,8)	220 (48,8)	98 (23,0)	183 (86,5)
<i>Examen clinique</i>					
Normal	573 (97,0)	161 (97,6)	412 (96,7)	387 (97,2)	185 (96,4)
Anormal	18 (3,0)	4 (2,4)	14 (3,3)	11 (2,8)	7 (3,6)

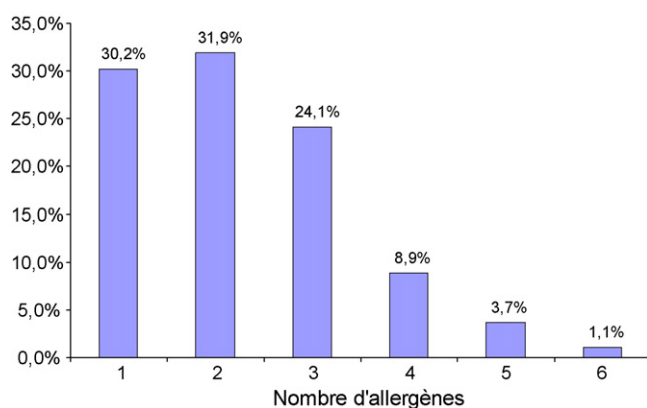


Fig. 1. Incidence des polysensibilisations évaluées par le prick-test cutané (ITT).

intolérable », c'est-à-dire nécessitant un traitement antihistaminique ou durant plus de 30 minutes après la prise. Il s'agissait de réactions locales. Deux patients sont sortis prématurément de l'étude à la suite d'une « réaction immédiate intolérable ».

Les patients n'ayant présenté aucune réaction à la première prise de Grazax[®] avaient un risque significativement réduit de présenter un événement indésirable dans les trois mois : 41,7 % ont eu un événement indésirable contre 61,5 % de ceux qui avaient eu une réaction immédiate ($p < 0,001$). Les patients qui avaient présenté une réaction immédiate étaient plus jeunes ($p = 0,009$) et utilisaient plus souvent des corticostéroïdes locaux ($p = 0,004$).

Au cours du temps, le nombre de patients présentant un événement indésirable a décru de 29,0 % le premier mois à 17 % les deuxième et troisième mois.

Soixante-dix patients (11,1 %) ont arrêté le traitement, essentiellement à cause de réactions locales. Trois patients ont présenté quatre événements indésirables graves, pour lesquels une causalité de Grazax[®] n'a pu être exclue : une femme de 39 ans a présenté une exacerbation de rectocolite ulcéraire, un homme de 22 ans a présenté une importante ulcération du plancher buccal et un homme de 28 ans a présenté une crise d'asthme, accompagnée d'un malaise et de dyspnée. Ces événements ont tous été résolus avec un traitement adéquat.

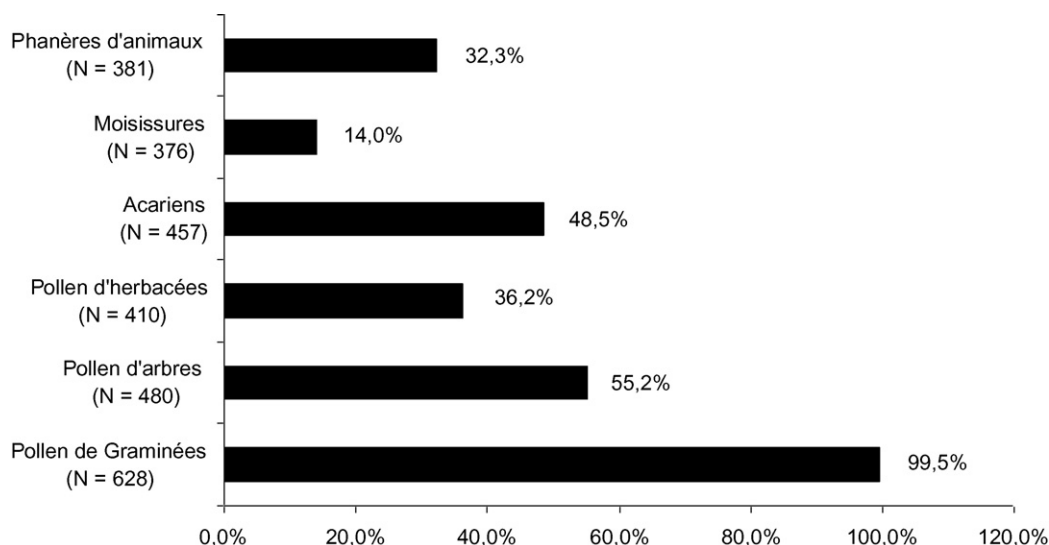


Fig. 2. Polysensibilisations évaluées par prick-test cutané (ITT).

Tableau 4

Événements indésirables les plus fréquents – rapportés par au moins 2 % des patients (ITT).

	Nombre (%) de patients <i>n</i> = 628 (100 %)	Nombre d'événements <i>n</i> = 750
<i>Désordres gastro-intestinaux</i>	214 (34,1)	343
Prurit oral	106 (16,9)	129
Paresthésie orale	48 (7,6)	50
Œdème de la bouche	40 (6,4)	44
Gonflement de la langue	14 (2,2)	14
<i>Désordres respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>	116 (18,5)	176
Irritation de la gorge	28 (4,5)	30
Toux	16 (2,5)	18
Inconfort pharyngolaryngé	16 (2,5)	18
Asthme, crise d'asthme	18 (2,9)	21
Rhinite allergique	14 (2,2)	16
Éternuements	14 (2,2)	14
<i>Infections et infestations</i>	44 (7,0)	57
Rhinite	13 (2,1)	14
<i>Désordres oculaires</i>	40 (6,4)	44
Conjonctivite	18 (2,9)	21
Prurit oculaire	13 (2,1)	13
<i>Désordres auriculaires et labyrinthiques</i>	19 (3,0)	21
Prurit auriculaire	19 (3,0)	21

Les sous-groupes des patients polysensibilisés ou asthmatiques ont présenté le même profil de tolérance que la population générale : 252 patients polysensibilisés sur 451 (55,9 %) et 115 patients asthmatiques sur 200 (57,5 %) ont présenté au moins un effet indésirable et la distribution du type d'événements était similaire.

L'ancienneté ou la sévérité de la rhinite n'influaient ni la fréquence des événements indésirables, ni les raisons de sortie prématurée ou les réactions immédiates à la première prise (Tableau 5).

Les patients ayant eu une ITS dans les deux ans précédant l'étude (patients « Switch ») ont présenté moins d'événements (46,1 %) que les patients naïfs (57,9 % ; $p = 0,005$). Après regroupement des patients « Switch » et « Switch Immédiat », le risque d'observer un événement indésirable était 1,5 fois

moindre que pour les patients « Naïfs » (Odds Ratio Switch vs. Naïfs = 0,67 ; $p = 0,015$; Tableau 5).

3.3. Autres analyses

Cette étude a permis d'évaluer le parcours de santé des patients en France. Le diagnostic d'allergie était porté par les allergologues dans 79,6 % des cas, le pneumologue étant impliqué dans 9,9 % et le généraliste dans 4,6 % des cas.

Un prick-test cutané a été pratiqué pour presque tous les patients (99,8 %). Les polysensibilisations étaient fréquentes (Fig. 2).

Plus de 85,0 % des patients se sont déclarés satisfaits ou très satisfaits du traitement par Grazax[®] ; 76,6 % des patients étaient prêts à continuer Grazax[®], et 93,7 % l'ont considéré facile ou très facile d'utilisation. 86,1 % des investigateurs se sont déclarés globalement satisfaits ou très satisfaits du traitement.

3.4. Observance au traitement

Le Comité de surveillance des données de tolérance a considéré que l'observance était mieux évaluée par l'investigateur que par le simple comptage des comprimés restants en raison des difficultés rencontrées à récupérer les boîtes de traitement non terminées.

Le Tableau 6 résume l'observance des patients à un mois et en fin de traitement. 71,8 % des patients ont présenté une bonne observance. Pour la moitié des patients qualifiés de non-observants par l'investigateur, il s'agissait de prises manquées moins de trois jours par mois.

4. Discussion

Le but de cette étude était de déterminer le profil de sécurité de Grazax[®] dans les conditions réelles d'utilisation. Le choix d'une étude de type observationnel permettait de refléter au mieux les habitudes de pratique courante des médecins à leur cabinet, d'obtenir des résultats aussi proches que possible de la perception du produit par les patients, et donc de répondre aux objectifs fixés.

Tableau 5

Analyse des événements indésirables (EI) selon l'ancienneté et la sévérité de la rhinite.

	Au moins 1 EI	Au moins 1 EI grave	EI entraînant l'arrêt du traitement	Causalité possible ou probable	EI lors de la première prise
<i>Durée de la rhinite (n = 588)</i>					
1–5 ans (n = 70)	38 (54,3 %)	0 (0,0 %)	11 (15,7 %)	33 (47,1 %)	16 (22,9 %)
5–10 ans (n = 154)	77 (50,0 %)	2 (1,3 %)	16 (10,4 %)	66 (42,9 %)	30 (19,5 %)
> 10 ans (n = 364)	200 (54,9 %)	1 (0,3 %)	40 (11,0 %)	173 (47,5 %)	87 (23,9 %)
<i>Sévérité de la rhinite (n = 607)</i>					
Légère (n = 45)	23 (51,1 %)	0 (0,0 %)	6 (13,3 %)	19 (42,2 %)	11 (24,4 %)
Modérée–sévère (n = 562)	305 (54,3 %)	3 (0,5 %)	63 (11,2 %)	263 (46,8 %)	129 (23 %)
<i>ITS antérieure (n = 628)</i>					
Non (n = 368)	213 (57,9 %)	1 (0,3 %)	48 (13,0 %)	183 (49,7 %)	87 (23,6 %)
Switch (n = 232)	107 (46,1 %)	1 (0,4 %)	18 (7,8 %)	93 (40,1 %)	54 (23,3 %)
Switch immédiat (n = 28)	18 (64,3 %)	1 (3,6 %)	4 (14,3 %)	14 (50,0 %)	3 (10,7 %)

Tableau 6

Observance des patients au traitement par Grazax[®] à un mois et à la fin de l'étude (ITT).

Observance	À 1 mois	Fin d'essai ^a
<i>Patients ayant bien suivi la prescription médicale de Grazax[®]</i>		
Oui	499 (83,9 %)	446 (71,8 %)
Non	96 (16,1 %)	175 (28,2 %)
<i>Si non</i>		
Pas de prise pendant moins de 3 jours/mois	55 (57,9 %)	75 (45,5 %)
Pas de prise pendant 3 jours/mois ou plus	40 (42,1 %)	90 (54,5 %)
<i>Raisons d'une mauvaise observance</i>		
	<i>n</i> = 40	<i>n</i> = 90
Oubli	18 (45,0 %)	39 (43,3 %)
Événement indésirable	16 (40,0 %)	36 (40,0 %)
Autre	6 (15,0 %)	15 (16,7 %)

^a Fin d'essai : dernière visite prévue au protocole ou anticipée pour arrêt prématuré.

Pour obtenir des résultats représentatifs, la méthodologie de l'étude fixait le recrutement d'investigateurs à partir d'une liste de pneumologues et allergologues également répartis sur l'ensemble du territoire métropolitain, un inventaire systématique de tous les patients théoriquement éligibles dans un registre, et une randomisation centralisée des patients du registre pour participer à l'étude. Le but du registre était de recenser tous les patients éligibles pour une ITS et de limiter les biais dus à l'investigateur lors de la sélection des patients, en choisissant aléatoirement ceux à qui l'étude serait proposée. Il a donc été possible de comparer les caractéristiques des patients inclus dans l'étude à celles des patients du registre qui ne participaient pas afin de faciliter l'extrapolation des résultats à la population générale. L'utilisation d'un registre de type épidémiologique combinée à une randomisation centralisée limitait donc le risque de biais à l'inclusion. De plus, pour éviter un éventuel effet saisonnier, les investigateurs ont recruté leurs patients au moins quatre mois avant le début de la saison pollinique (dès novembre 2007) et ont commencé le traitement dès l'inclusion. Le traitement a été poursuivi jusqu'à la fin de la saison pollinique suivante (septembre 2008), conformément au résumé des caractéristiques de Grazax[®]. Toutes ces mesures visant à éviter des biais majeurs, permettent d'extrapoler les résultats de tolérance à l'ensemble de la population prenant Grazax[®].

La tolérance a été abordée sous deux angles : les réactions immédiates suivant la première prise du produit et le profil de sécurité à long terme. Bien que la moitié des patients ait présenté des réactions immédiates, elles ont été acceptables dans la très vaste majorité des cas (96,1 %) et seuls deux patients (0,3 %) sont sortis d'essai à cause de l'importance d'une réaction immédiate.

Les événements indésirables après la première prise ont affecté la moitié de la population (53,8 %) ; magnitude comparable à celle de l'autorisation de mise sur le marché (70 %). Les événements étaient essentiellement locaux et le plus souvent reliés à l'application du produit dans la bouche. À

l'évidence, ces événements apparaissaient principalement au début du traitement et disparaissaient naturellement dans les premières semaines du traitement, comme le montre la faible incidence (4 %) de traitements symptomatiques prescrits à la visite suivante. Cela confirme également la bonne tolérance de Grazax[®] lorsqu'il est directement utilisé à la dose efficace, sans période d'adaptation de dose.

Le type d'événements rapportés était local ou locorégional, jamais systémique. Les plus fréquents étaient le prurit buccal (106 patients ; 16,9 %), la paresthésie orale (48 patients ; 7,6 %) et l'œdème buccal (40 patients ; 6,4 %). Ces résultats sont conformes à ceux rapportés lors du développement clinique du produit (prurit et paresthésie orale, œdème de la bouche, gonflement de la langue, irritation pharyngée, etc.).

Ces événements restaient acceptables en regard du bénéfice apporté par le traitement : le nombre de patients sortis d'essai pour événement indésirable reste en effet remarquablement bas eu égard à la durée de l'étude (70 patients ; 11,1 %). Une large majorité de patients s'est ainsi déclarée satisfaite et prête à continuer le traitement, illustrant bien le rapport bénéfice–risque favorable du médicament. Ils correspondent aux données issues du développement clinique.

L'analyse des sous-populations a montré que la tolérance du médicament était la même que les patients soient mono- ou polysensibilisés et qu'il n'y avait pas d'aggravation avec l'ancienneté ou la sévérité de la rhinite. De même, les patients asthmatiques n'avaient pas de risque accru à prendre Grazax[®] ; néanmoins, il faut souligner l'importance d'un parfait contrôle de l'asthme à l'initiation du traitement et d'un volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) supérieur à 70 % de la valeur normale.

Les patients qui avaient eu une ITS les deux années précédentes avaient une incidence plus faible d'événements indésirables. Cela pourrait s'expliquer par un effet rémanent de l'ITS antérieure, correspondant à une mémoire de l'organisme induisant une meilleure acceptabilité de la stimulation immunologique.

Pour finir, l'observance au traitement a été bonne et permet d'espérer une amélioration du nombre de patients allergiques traités dans un futur proche.

5. Conclusions

Cette étude, menée sur plus de 600 patients traités par Grazax[®] dans le cadre d'une pratique ordinaire, selon les conditions de l'AMM et dans un même pays, a fourni des informations confirmant le profil de sécurité démontré dans les études de Phase I à III du développement clinique.

Elle souligne l'importance d'une première prise au cabinet du médecin, afin de détecter d'éventuels événements indésirables et de prévoir la prise en charge du traitement selon les attentes du patient et du médecin. Les événements indésirables disparaissent généralement dans le temps et ne devraient pas décourager la poursuite du traitement par le patient.

Ce traitement doit être prescrit et initié par des cliniciens expérimentés en maladies allergiques.

Grazax[®] représente un progrès thérapeutique dans le traitement de la rhinite et la conjonctivite allergique des adultes dues aux pollens de graminées. Sa facilité d'utilisation devrait améliorer l'observance, qui reste le point faible de ce type de traitement.

6. Conflits d'intérêts

A.M. Essais cliniques : en qualité d'expert pour ALK-Abelló, d'investigateur pour GSK, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Schering-Plough, Novartis, consultant pour : Novartis, MSD, Astra Zeneca. Conférences : en qualité d'intervenant pour ALK-Abelló, Astra Zeneca, Stallergènes, Novartis, MSD, Meda Pharma, Chiesi.

F.W. Essais cliniques : en qualité d'investigateur principal – coordonnateur pour ALK-Abelló, investigateur pour Stallergènes, Artu.

J.-P.M. Interventions ponctuelles : en qualité de responsable de la CRO Axonal mandatée par ALK-Abelló pour réaliser l'étude.

A.C. Cadre dirigeant : en qualité de directeur médical du laboratoire ALK-Abelló.

Remerciements

Les auteurs remercient les investigateurs qui ont rendu cette étude possible : M. Agell-Perello ; A. Andrier Schmitt ; M. Anton ; D. Archimbaud ; J. Arpaillange ; A. Auffret ; J. Auger ; C. Barriere Tournier ; J. Barthelémy Fleurence ; D. Basset Sthème ; P. Beaumont ; C. Bertin ; V. Bertrac Valentin ; J. Billet Charton ; E. Bloch Morot ; G. Body ; J.-C. Bonneau ; I. Bosse ; J.-L. Bouchereau ; M. Bourahla ; D. Boz ; F. Breux Delahaye ; Oubrichet ; N. Burger-Catoire ; M.-C. Carre Faure ; C. Chalhoub ; C. Chappard ; N. Chapuis ; L. Chavez ; D. Chevallier ; J. Cohen Haddad[†] ; J.-M. Cordier ; D. Couette ; M. Danielou ; R. Daures Sabatier ; N. De Zerbi Montecatini ; M.-F. Defrance Hutinet[†] ; M. Despaigne Audebert ; J.-M. Devoisins ; C. Douillet ; M. Dron Gonzalez ; Y. Dubreil ; C. Ducrot ; A. Dumoulin ; F. Durand Perdriel ; C. Dzvinga ; S. El Zeenni ; V. Étienne Tena ; B. Faure ; C. Fourre Jullian ; C. Froidefond ; A. Gaillard ; D. Garat Fanget ; A. Gascon ; B. Girodet ; N. Goldstein ; J.-C. Gonzalez ; E. Goyeau Tignol ; P. Greillier ; L. Guenard Bilbault ; I. Henry Daubas ; I. Hodouin ; S. Huet ; S. Joly Tisserant ; L. Kennel ; D. Krai ; C. Langlet ; J. Le Sellin ; B. Lebeauupin ; J. Lebigre ; M.-F. Legros Vallat ; F. Leprince ; F. Louis Donguy ; B. Luet Gautier ; F. Luquiau ; Y. Maria ; J.-P. Marie ; F. Marmouz ; Y.P. Massabie ; J. Mattei ;

N. Mauffret ; G. Michel ; J. Michel ; B. Michelena ; P. Monzerian ; D. Mounier ; R. Navarro Rouimi ; R. Nguyen ; L. Nguyen Ngoc ; D. Noblet ; C. Nonotte Varly ; A. Perard Pichavant ; A. Perche ; T. Perrin ; S. Pestre ; J.-G. Petit ; C. Pichot Duclos ; J.-C. Pigeot. J.-F. Pugin ; E. Puillandre ; C. Rauld Deissard ; F. Riotte Flandrois ; A. Robert ; F. Saada Buisson ; A.C. Sadania ; M.C. Saint Cast ; P. Salletaz ; B. Sanjuan ; F. Sanquer ; N. Saxe ; P. Scherer ; D. Schwender ; C. Solignac Fernstrom ; G. Taburet ; P. Tardieux ; C. Thibaut ; A. Thillay ; E. Thomas ; F. Tirouvanziam ; A. Tixador ; I. Topenot Winicki ; F. Trebuchon ; E. Tuloup ; S. Verdier ; H. Zana. Ainsi que Mediase pour sa contribution à la rédaction de l'article final.

Références

- [1] Bousquet J, Khalmtaev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization GA(2)LEN and allergen). *Allergy* 2008;63:8–160.
- [2] Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 177(4580):1572–3.
- [3] Pipet A, Botturi K, Pinot D, Vervloet D, Magnan A. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. Mechanisms and proof of efficacy. *Respir Med* 2009;103(6):800–12.
- [4] Novembre E, Galli E, Landi F, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:851–7.
- [5] Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, et al. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma mono-sensitized to house dust mite. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:85–91.
- [6] Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, et al. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:450–3.
- [7] Jacobsen L, Nüchel Petersen B, Wihl JA, et al. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from long-term (6-year) follow-up. *Allergy* 1997;52:914–20.
- [8] Malling HJ. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 1998;53:461–72.
- [9] Stewart 2nd GE, Lockey RF. Systemic reactions from allergen immunotherapy (Editorial). *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:567–78.
- [10] Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;53:1–42.
- [11] Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, et al. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1021–35.
- [12] Bousquet J, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and allergen). *Allergy* 2008;63(Suppl. 86):64.
- [13] Marcucci F, Sensi L, Di Cara G, et al. Dose dependence of immunological response to sublingual immunotherapy. *Allergy* 2005;60:952–6.
- [14] Incorvaia C, Frati F, Puccinelli P, et al. Dose dependence of efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy. *Monaldi Arch Chest Dis Rev* 2006;65:41–3.