

ACTUALITÉ EN ALLERGOLOGIE ET EN IMMUNOLOGIE AU CANADA

ISSN 2563-7711

CAIT

VOLUME 2 | NUMÉRO 1

TEST DE PROVOCATION ALIMENTAIRE ORALE BASÉ SUR LES COMPOSANTS, AU SEIN DE LA COMMUNAUTÉ

Julie Wang, MD
Shouling Zhang, MD

UNE NOUVELLE ÈRE : RECHERCHE SUR LE RÔLE DU TRAITEMENT PAR ANTICORPS MONOCLONAUX DESTINÉ À TRAITER LA RHINO-SINUSITE CHRONIQUE AVEC POLYPOSE NASALE

Leigh J Sowerby, MD, MHM, FRCSC
Ameen Biadsee, MD

L'APPROCHE D'UN DERMATOLOGUE EN MATIÈRE DE TESTS ÉPICUTANÉS : INDICATIONS, ÉCUEILS ET AVANTAGES

Gabrielle Veillet-Lemay, MD
Melanie Pratt, MD

ASTHME ET GROSSESSE : QUAND IL FAUT RÉFLÉCHIR POUR DEUX (OU PLUS) AU LIEU D'UNE

Ronald Olivenstein, MD, FRCPC

[®] Rupall ^{MC} Fumarate de rupatadine

3,4 millions
d'années-
patients
à l'échelle
mondiale²

Le médicament d'ordonnance antiallergique doté d'un mode d'action double unique ciblant l'histamine et le facteur d'activation des plaquettes^{1*}.



*Portée clinique comparative inconnue.

Rupall est indiqué pour¹ :

Urticaire chronique idiopathique : Rupall est indiqué pour le soulagement des symptômes de l'urticaire chronique idiopathique, c.-à-d., prurit et urticaire, chez les patients âgés de **2 ans et plus**.

Consultez la monographie du produit à l'adresse : http://www.pedia-pharm.com/fr/wp-content/uploads/sites/2/2017/02/RUPALL_Monographie_FR.pdf, pour des renseignements importants sur ce qui suit :

- Contre-indications chez les patients présentant des antécédents de prolongation de l'intervalle QT et/ou de torsades de pointes; qui prennent de puissants inhibiteurs du CYP3A4 ou d'autres médicaments prolongeant l'intervalle QTc; qui souffrent d'une intolérance au galactose, d'un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou d'un déficit en lactase de Lapp (comprimés seulement) et qui souffrent de problèmes héréditaires rares de d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou d'un déficit en sucrase-isomaltase (solution seulement).
- Mises en garde et précautions importantes concernant : coadministration avec des médicaments ayant des index thérapeutiques étroits; prudence à exercer avant de conduire ou d'utiliser de la machinerie; patients souffrant d'insuffisance hépatique et/ou rénale; réactions d'hypersensibilité; effets sur les muscles squelettiques; grossesse


Rhinite allergique : Rupatadine est indiqué pour le soulagement des symptômes nasaux et non nasaux de la rhinite allergique saisonnière et de la rhinite allergique apériodique chez les patients âgés de **2 ans et plus**.

ou allaitement; patients gériatriques; augmentations des taux sanguins de créatine phosphokinase, d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase, et anomalies aux épreuves de fonction hépatique.

- Conditions d'utilisation clinique, effets indésirables, interactions médicamenteuses et posologie.

Pour se procurer la monographie du produit, communiquer avec notre service médical, au numéro 1 877 -630-5674

Références 1. Monographie de Rupall, PediaPharm Inc. Le 3 janvier 2017.
2. Données internes.

Pediapharm 

Rupall^{MC} est une marque de commerce d'Uriach, Espagne.



[®] Rupall ^{MC} Fumarate de rupatadine

COMITÉ DE RÉDACTION



DR JASON A. OHAYON
MD FRCPC

Consultant en allergologie et en immunologie,
Hamilton, Ontario
Professeur adjoint en clinique, Université McMaster
Directeur de recherche, HamiltonAllergy.ca
Cofondateur d'iCASE Allergy Associates



DR VIPUL JAIN
MB BS, FRCPC

Immunologie clinique et allergie, FRCPC
Médecine interne, FRCPC
Faculté de médecine Michael G. DeGroot de
l'Université McMaster - professeur auxiliaire
Niagara Region Medical - directeur et cofondateur
Allergy Research Canada Inc. - directeur



DR NIKHIL JOSHI
MD, FRCPC

Fondateur de l'application mobile Clinical Trial Hero
Directeur du service d'allergie, d'immunologie et de médecine
interne (Centre Aiim), Calgary, Alberta



DRE SUSAN WASERMAN
MSc MDCM FRCPC

Professeure de médecine
Directrice de la division d'immunologie
clinique et d'allergie de
l'Université McMaster

L'actualité en allergologie et en immunologie au Canada est publiée trois fois par an en anglais et en français.

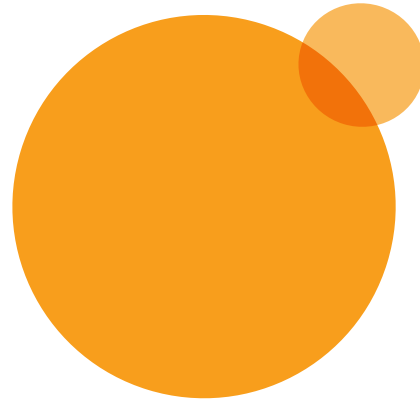
Notre comité de rédaction 2022 se compose de :

VIPUL JAIN, MD

NIKHIL JOSHI, MD

JASON A. OHAYON, M.D., FRCPC

SUSAN WASERMAN, MD



Cette revue donne accès à des crédits de Section 2 (activités d'autoapprentissage) menant au maintien de la certification.

Pour des renseignements sur la façon dont cette activité s'inscrit dans le programme de Maintien du certificat (MDC) du Collège royal, veuillez visiter le site Internet du Collège royal (royalcollege.ca/mdc). Pour un soutien plus personnalisé, veuillez communiquer avec le Centre des services du Collège royal (1-800-461-9598) ou votre éducateur de la formation professionnelle continue (FPC).

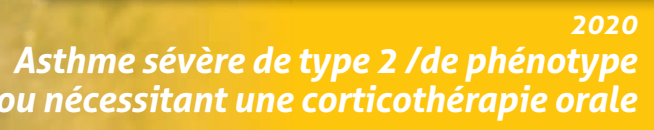
Si vous souhaitez contribuer à un futur numéro de *d'Actualité en allergologie et en immunologie au Canada*, veuillez nous envoyer un courriel à info@catalytichealth.com

Faites confiance à l'expérience de DUPIXENT

L'histoire de DUPIXENT



2017
Dermatite atopique modérée à sévère



2020
Asthme sévère de type 2 /de phénotype éosinophilique ou nécessitant une corticothérapie orale



2020
Rhinosinusite chronique sévère avec polypes nasaux

DUPIXENT – L'expérience par les chiffres

Plus de **300 000** patients traités dans



54 pays



Indications



Début de l'aventure canadienne pour DUPIXENT



essais cliniques en cours à travers le monde^{3†}

13 centres au Canada avec la participation de ~7 037 patients prévue pour ces essais cliniques^{4†}



Un programme de soutien pour l'ensemble des patients prenant DUPIXENT

Visitez le site DUPIXENT.ca/fr-ca/ pour de plus amples renseignements!

DUPIXENT (dupilumab injectable) est indiqué:

- pour le traitement des patients âgés de 6 ans ou plus atteints de dermatite atopique modérée à sévère chez qui la maladie n'est pas adéquatement contrôlée par des traitements topiques sous ordonnance ou quand ces traitements ne sont pas appropriés.
 - peut être utilisé avec ou sans corticostéroïdes topiques
- en association avec des corticostéroïdes administrés par voie intranasale, pour le traitement d'entretien d'appoint des patients adultes atteints d'une rhinosinusite chronique sévère avec polypes nasaux (RSC-PN) qui n'est pas adéquatement maîtrisée par des corticostéroïdes à action générale et/ou une intervention chirurgicale.
- en traitement d'entretien d'appoint chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'asthme sévère de type 2/de phénotype éosinophilique ou nécessitant une corticothérapie orale.
 - n'est pas indiqué pour le soulagement du bronchospasme aigu ou de l'état de mal asthmatique

DUPIXENT® et Sanofi Genzyme sont des marques de commerce de Sanofi, utilisées sous licence par sanofi-aventis Canada Inc.

REGENERON® est une marque de commerce de Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Tous droits réservés.

© 2021 Sanofi Genzyme, une division de sanofi-aventis Canada Inc.

Tous droits réservés. MAT-CA-2101076

Veillez consulter la monographie de produit à l'adresse <http://products.sanofi.ca/fr/dupixent-fr.pdf> pour obtenir des renseignements importants sur les points suivants:

- Contre-indications: hypersensibilité à DUPIXENT ou à tout ingrédient de la formulation de ce dernier.
- Autres mises en garde et précautions pertinentes concernant les symptômes d'asthme aigu ou l'aggravation de la maladie, la réduction de la dose de corticostéroïde, les réactions d'hypersensibilité systémiques, les troubles éosinophiliques, l'administration concomitante de vaccins vivants, la conjonctivite et la kératite, les infections parasitaires causées par des helminthes, les patients souffrant d'affections atopiques concomitantes, les femmes enceintes ou qui allaitent et les patients gériatriques.
- Conditions d'utilisation clinique, effets indésirables, interactions médicamenteuses et instructions posologiques.

La monographie de produit peut aussi être obtenue en appelant au 1-800-589-6215.

† Études interventionnelles sans résultats qui sont soit en cours de recrutement, pas encore en cours de recrutement, ou activement pas en cours de recrutement.

Références: 1. Monographie de DUPIXENT. Sanofi Genzyme. 17 août 2021. 2. Données au dossier. 3. Site Web Clinicaltrials.gov (mondial). Consulté le 30 septembre 2021. 4. Site Web Clinicaltrials.gov (centres situés au Canada). Consulté le 30 septembre 2021.

MEMBRE DE MÉDICAMENTS NOVATEURS CANADA

SANOFI GENZYME

REGENERON



DUPIXENT®
(dupilumab) injectable

TABLE DES MATIÈRES

9

**TEST DE PROVOCATION ALIMENTAIRE ORALE BASÉ SUR
LES COMPOSANTS, AU SEIN DE LA COMMUNAUTÉ**

JULIE WANG, MD
SHOULING ZHANG, MD

15

**UNE NOUVELLE ÈRE : RECHERCHE SUR LE RÔLE
DU TRAITEMENT PAR ANTICORPS MONOCLONAUX
DESTINÉ À TRAITER LA RHINO-SINUSITE
CHRONIQUE AVEC POLYPOSE NASALE**

AMEEN BIADSEE, MD
LEIGH J SOWERBY, MD, MHM, FRCSC

26

**L'APPROCHE D'UN DERMATOLOGUE EN MATIÈRE DE TESTS
ÉPICUTANÉS : INDICATIONS, ÉCUEILS ET AVANTAGES**

GABRIELLE VEILLET-LEMAY, MD
MELANIE PRATT, MD

36

**ASTHME ET GROSSESSE : QUAND IL FAUT
RÉFLÉCHIR POUR DEUX (OU PLUS) AU LIEU D'UNE**

RONALD OLIVENSTEIN, MD, FRCPC

MESSAGE DE LA RÉDACTION

Cher/chère membre de la communauté canadienne de l'allergie et de l'immunologie,

Bienvenue dans notre premier numéro d'*Actualité en allergologie et en immunologie au Canada* de 2022! Nous sommes ravis d'être de retour pour la deuxième année de cette publication, mais aussi d'avoir reçu tant de commentaires positifs sur son contenu de la part de la communauté médicale.

Dans ce nouveau numéro, nous découvrirons l'approche d'un dermatologue à l'égard des tests épicutanés, de l'asthme et de la grossesse, le rôle de la thérapie par anticorps monoclonaux dans le traitement de la rhinosinusite chronique avec polypose nasale ainsi que les tests de provocation par des aliments liés à des composantes dans la communauté.

Comme toujours, nous espérons que vous trouverez ces articles informatifs et utiles. Nous tenons à exprimer notre reconnaissance à nos commanditaires pour leur soutien continu en 2022, à nos auteurs pour leur engagement de partager leurs meilleures pratiques et aussi à nos lecteurs pour leur assiduité!

Faites-nous part de vos suggestions de sujets, et n'hésitez pas à partager notre lien d'inscription sur canadianallergyandimmunologytoday.ca avec vos pairs afin qu'ils puissent, eux aussi, s'abonner aux futurs numéros!

Avec nos meilleures salutations,

Vipul Jain, MD

Nikhil Joshi, MD

Jason Ohayon, MD

Susan Waserman, MD



PR **Dymista** MD

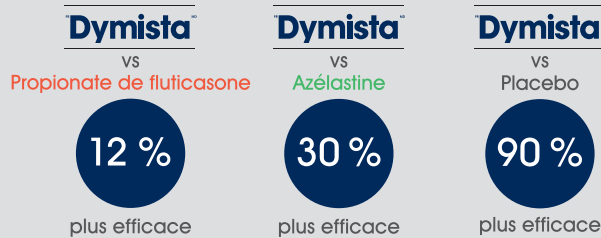
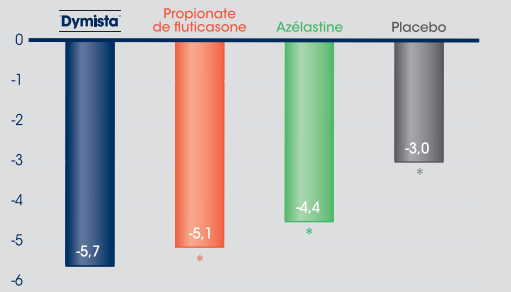
(chlorhydrate d'azélastine/propionate de fluticasone) 137 mcg/50 mcg par vaporisation dosée

UN DÉLAI D'ACTION'
DE **5 MINUTES** POUR
LA RHINITE ALLERGIQUE?
C'EST POSSIBLE!

Emploi
approuvé
chez les patients
de 6 ans
et plus²

La différence Dymista^{MD}

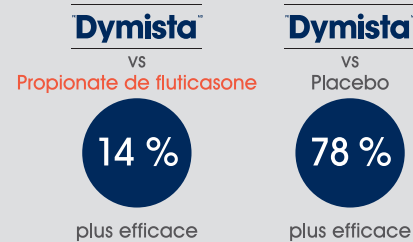
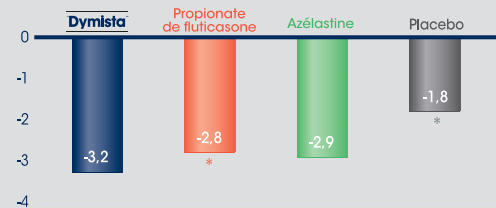
Maîtrise supérieure des symptômes nasaux³
Réduction du **score total des symptômes nasaux (STSN)** selon la méta-analyse des données de trois études avec répartition aléatoire



Le paramètre d'évaluation principal était la variation par rapport aux valeurs de départ du score total des symptômes nasaux réflexif (STSNr) combiné sur 12 heures (matin et soir) (STSN combiné : score maximum possible de 24) durant la période d'étude de 14 jours par rapport au placebo, à l'azélastine et au propionate de fluticasone utilisés seuls².

Effets de DYMISTA^{MD}, du propionate de fluticasone et de l'azélastine sur le STSNr combiné (matin et soir) chez les patients atteints de rhinite allergique saisonnière modérée ou sévère, sur une période de 14 jours. Les données présentées sont des moyennes. Azélastine : 137 µg par narine 2 f.p.j.; propionate de fluticasone : 50 µg par narine 2 f.p.j.; DYMISTA : 137/50 µg par narine 2 f.p.j. * p < 0,001 par rapport au propionate de fluticasone; p < 0,001 par rapport à l'azélastine; p < 0,001 par rapport au placebo.

Maîtrise supérieure des symptômes oculaires³
Réduction du **score total des symptômes oculaires (STSO)** selon la méta-analyse des données de trois études avec répartition aléatoire



Le paramètre d'évaluation secondaire de l'efficacité utilisé au cours des études pivots était la variation par rapport aux valeurs de départ du score total des symptômes oculaires réflexif (STSOR) combiné (matin et soir)².

Effets de DYMISTA^{MD}, du propionate de fluticasone et de l'azélastine sur le STSOR combiné (matin et soir) chez les patients atteints de rhinite allergique saisonnière modérée ou sévère, sur une période de 14 jours. Les données présentées sont des moyennes. Azélastine : 137 µg par narine 2 f.p.j.; propionate de fluticasone : 50 µg par narine 2 f.p.j.; DYMISTA : 137/50 µg par narine 2 f.p.j. * p < 0,001 par rapport au placebo; † p < 0,022 par rapport à DYMISTA.

Références : 1. Bousquet J 2018, Onset of Action of the Fixed Combination. JACI. 2. Monographie de Dymista, 3 octobre 2019. 3. Carr W et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol mai 2012;129(5):1282-1289.e10.

Indications et usage clinique :

DYMISTA (chlorhydrate d'azélastine et propionate de fluticasone) est indiqué pour le traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière modérée ou grave et des symptômes oculaires qui y sont associés chez les adultes, les adolescents et les enfants de 6 ans ou plus pour qui la prise d'antihistaminiques ou de corticostéroïdes intranasaux en monothérapie ne suffit pas.

DYMISTA n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans, car l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez ce groupe d'âge.

Contre-indications :

• Patients qui ont une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du contenant

- Patients qui ont une infection fongique ou bactérienne des voies respiratoires, ou une tuberculose non traitée

Autres mises en garde et précautions pertinentes :

- Effets indésirables généraux
- Somnolence
- Effets indésirables locaux sur la muqueuse nasale, inhibition de la cicatrisation des plaies nasales, infections à Candida, ulcères nasaux et perforation de la cloison des fosses nasales
- Effets indésirables sur le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien (HHS) ainsi que sur la croissance
- Effet immunosuppresseur; éviter l'emploi en présence d'infections
- Effets indésirables sur les yeux

- Dysgueusie, épistaxis et céphalées
- Substitution d'un corticostéroïde à action générale
- Patients souffrant d'insuffisance hépatique
- Utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de produits contenant du cobicistat
- Éviter la prise concomitante d'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central
- Effets psychologiques et comportementaux
- Éviter l'administration chez des patients récemment atteints d'un ulcère nasal ou qui viennent de subir une intervention chirurgicale au nez ou un trauma nasal
- Grossesse, allaitement et risque d'hypoadrénalisme chez les nouveau-nés

Pour de plus amples renseignements :

Consultez la monographie du produit au <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp> afin d'en savoir davantage sur les conditions de l'utilisation clinique, les contre-indications, les mises en garde, les précautions, les effets indésirables, les interactions et la posologie. La monographie du produit peut également être obtenue en téléphonant au 1 844 596-9526.

Pour plus de renseignements sur l'avantage de Dymista, visitez le site Web www.dymista.ca.

Dymista est une marque déposée de Meda AB, utilisée sous licence par BGP Pharma ULC, une société de Viatrix.

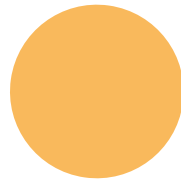
VIATRIS et VIATRIS & Design sont des marques de commerce de Mylan Inc., utilisés avec permission par BGP Pharma ULC, une société de Viatrix.

©2022 Viatrix Inc. Tous droits réservés. DYM-2021-1081F - JA2022



VIATRIS MC

AU SUJET DES AUTEURES



Julie Wang, MD

La Dre Julie Wang est professeure de pédiatrie au département d'allergie et d'immunologie de l'École de médecine Icahn à l'Hôpital Mount Sinai. Ses recherches sont centrées sur les essais cliniques de nouvelles thérapies pour les allergies alimentaires, la gestion des allergies alimentaires et l'anaphylaxie à l'école. Elle fait partie du groupe de travail mixte sur les paramètres de pratique, préside le comité exécutif du département d'allergie et d'immunologie de l'AAP et siège au conseil éditorial du Journal of Allergy and Immunology et du Journal of Allergy and Immunology: In Practice. Elle est codirectrice de programme pour le stage de formation postdoctorale en allergie et immunologie à l'Hôpital Mount Sinai.



Shouling Zhang, MD

Shouling Zhang suit actuellement sa deuxième année de stage postdoctoral en allergie et immunologie à l'École de médecine Icahn de l'Hôpital Mount Sinai. Elle a obtenu un double diplôme de sciences biologiques en microbiologie et psychologie à l'Université de Rochester. Poursuivant ses études, elle a décroché son diplôme de docteur en médecine à l'École de médecine de l'Université Stony Brook, et accompli son programme de résidence en pédiatrie au Centre médical Cohen pour enfants à New York. Ses centres d'intérêt sont notamment la recherche et la pratique cliniques, surtout dans les domaines de l'allergie alimentaire et de l'atopie chez l'enfant.



TEST DE PROVOCATION ALIMENTAIRE ORALE BASÉ SUR LES COMPOSANTS, AU SEIN DE LA COMMUNAUTÉ

Le diagnostic de l'allergie alimentaire médiée par les immunoglobulines E (IgE) est basé sur l'évaluation clinique des antécédents du patient, sur l'examen physique, et sur des résultats de tests spécifiques.¹ Ces tests peuvent inclure : test de la piqure épidermique, tests IgE sériques, et/ou test de provocation alimentaire orale (TPO).¹ Le diagnostic résolu par les composants (CRD – de l'anglais « Component-Resolved Diagnosis ») qui cible des protéines allergènes spécifiques dans un aliment, peut améliorer la précision diagnostique par rapport aux tests IgE sériques contre des allergènes entiers.¹⁻³ Ce document présente un aperçu des considérations cliniques générales permettant de savoir comment et quand pratiquer un TPO, l'utilité de l'analyse des composants étant plus particulièrement étudiée pour ce faire.

Les tests de provocation orale (TPO) sont indiqués quand le diagnostic d'allergie alimentaire n'est pas clairement établi ou pour évaluer la résolution d'une allergie alimentaire particulière.^{1,4,5} Lorsqu'on décide de procéder à un TPO, il faut évaluer attentivement de multiples facteurs. Par exemple, l'importance d'un aliment dans le régime alimentaire et le fait de savoir s'il va vraisemblablement être intégré au régime alimentaire peuvent influencer sur la décision de procéder ou non à un test de provocation alimentaire et/ou à quel moment le faire.⁵ Il faut se laisser guider par les antécédents de réactivité clinique d'une personne, les résultats de tests et le partage de la prise de décision entre le/la patient(e) et le prestataire de santé.^{1,4,5} Le/La patiente, et sa famille et le médecin doivent effectuer une évaluation bénéfiques/risques de la possibilité d'une réaction allergique par rapport aux bénéfices inhérents à la possibilité d'ajouter l'aliment au régime alimentaire.⁵ Pour les allergologues, il est

essentiel de bien connaître dans quelles situations proposer un TPO afin que l'introduction de l'aliment soit sûre, pertinente et ciblée.^{4,5}

L'analyse des composants est une approche novatrice récente qui permet d'obtenir des informations supplémentaires lors du diagnostic et de la prise en charge de l'allergie alimentaire.¹⁻³ Le CRD utilise des allergènes recombinants pour évaluer la liaison des IgE sériques (IgEs) avec des protéines individuelles au sein d'un aliment allergène, plutôt que par rapport à un mélange de protéines dans un extrait d'allergène; ainsi, cela permet de faire la distinction entre la sensibilisation aux allergènes pertinents et celle à d'autres protéines affichant une réactivité croisée.^{1,2} Il existe des tests CRD pour les allergies liées à des aliments d'origine végétale ou animale; ils peuvent contribuer à mieux guider le choix de TPO.^{6,7}

En présence d'une allergie à un aliment d'origine végétale, la réactivité croisée au pollen doit être envisagée au moment de décider si un TPO doit être proposé. Chez les personnes présentant une sensibilisation au pollen, l'ingestion d'aliments d'origine végétale peut entraîner des symptômes localisés dans la zone oropharyngée (c.-à-d. le syndrome d'allergie orale/syndrome pollen-aliment). Cela se produit lorsque des personnes sont sensibilisées à des allergènes polliniques ayant des réactions croisées avec des allergènes alimentaires, notamment des profilines ou des protéines associées à la pathogenèse de classe 10 (PR-10) qui s'apparentent aux antigènes du pollen du bouleau gris (*Betula verrucosa* 1 ou Bet v 1).^{8,9} Ces protéines étant thermolabiles, les fruits ou légumes ingérés sous leur forme crue déclenchent des symptômes.¹⁰ En l'absence

d'une sensibilisation au pollen, les allergies aux aliments d'origine végétale sont dues à une sensibilisation primaire à des protéines plus stables, notamment aux protéines de transfert lipidique non spécifiques ou aux protéines de réserve des graines, qui sont plus souvent impliquées dans des réactions allergiques systémiques et/ou l'anaphylaxie.¹¹

Plusieurs études préconisent d'utiliser le CRD en cas d'allergie aux arachides.^{1, 12} L'allergie persistante aux arachides est associée à des niveaux détectables d'IgE contre des protéines de réserve de graines particulières. Les IgE anti-Ara h (Arachis hypogaea)² se sont avérées être le composant le plus prédictif de l'allergie clinique, elles surclassent celui de l'extrait de cacahuète entier seul.¹²⁻¹⁷ Les IgE anti-Ara h 2 sont dotées de la plus grande spécificité pour confirmer le diagnostic d'allergie aux arachides, et elles sont considérées comme économiques.¹² Bien qu'une valeur d'IgE anti-Ara h 2 > 0,35 kU/l soit considérée comme significative, il n'y a pas à l'heure actuelle de valeur seuil préétablie pour les IgE anti-Ara h 2, ou pour un quelconque composant des arachides, qui permette de faire une distinction sans difficulté entre une allergie et une sensibilité.¹² Des réactions graves aux arachides ont été associées à un niveau d'IgE anti-Ara h 2 de 2 kU/l ou plus, mais ces valeurs seuils sont limitées par une sensibilité (0,78) et une spécificité (0,45) faibles.¹² Lors d'une étude multicentrique prospective récente, menée en Allemagne, au cours de laquelle 210 enfants étaient soumis à un test de provocation orale avec des arachides, on a estimé à 90 % la probabilité d'un test aux arachides positif en présence d'une valeur des IgE anti-Ara h 2 de 14,4 kU/l,

et à 95 % la probabilité de réactivité à 42,2 kU/l.¹⁸ Hemmings et al. ont découvert que les IgE anti-Ara h 2 et anti-Ara h 6 isolées étaient les plus prédictives de l'allergie aux arachides, mais que les IgE dirigées contre une combinaison de composants allergènes (Ara h 1, 2, 3 et 6) étaient supérieures à celles dirigées contre des composants individuels des arachides.¹⁹ Ainsi, la mosaïque globale des protéines d'un composant spécifique pourrait s'avérer utile pour déterminer quelles personnes peuvent être exposées à un risque accru de réaction allergique, surtout lorsqu'on tient compte des IgE qui se lient à Ara h 2.^{13, 19} En revanche, la sensibilisation à Ara h 8, qui est apparentée à Bet v 1, est associée à un faible risque de réactivité clinique aux arachides, et peut être considérée comme un indicateur de résultats favorables du TPO chez des personnes données ne présentant aucune sensibilisation significative à Ara h 2.²⁰ L'analyse des composants peut s'avérer utile chez les personnes ne présentant aucun antécédent de réaction ou des antécédents minimes, présentant une sensibilisation au bouleau, âgées, et chez celles présentant des niveaux d'IgE anti-arachides faibles (0,35-15 kU/l).²¹ L'analyse des composants donne moins d'informations avec des antécédents clairs de réaction récente, en l'absence de sensibilisation au bouleau, chez les jeunes enfants, et/ou en présence d'antécédents anciens de réaction associée à un niveau d'IgE anti-arachides ≥ 15 ou de niveaux > 25 et < 0,35 kU/l. Si le CRD pour les arachides, plus spécialement pour Ara h 2, a amélioré la précision diagnostique au-delà de l'utilisation de l'extrait d'arachide seul, cela ne doit pas remplacer les antécédents cliniques et le TPO, car il n'y pas de valeurs

seuils universelles pour la réactivité clinique.^{1, 12, 22}

On dispose également d'analyses des composants pour de nombreux fruits à coque, notamment pour la noix de cajou, la noisette, la noix de Grenoble et la noix du Brésil. Les IgE anti-Ana o 3 (protéine albumine 2S) permettent de prévoir l'allergie à la noix de cajou, mieux que les IgE anti-cajou seules.^{23, 24} Lors d'études précédentes, on a identifié la valeur seuil optimale pour la protéine albumine 2S, Ana o 3; elle se situe entre 0,16 et 0,70 kU/l lorsqu'on envisage un TPO.^{25, 26} Concernant la noisette, la sensibilisation à Cor a 9, une globuline 11S, et celle à Cor a 14, une albumine 2S, sont spécifiques à de graves réactions au test de provocation alimentaire.^{27, 28} Chez les enfants, on a préconisé d'établir les valeurs seuils suivantes concernant les IgE associées aux allergies graves à la noisette : ≥ 1 kU/l pour Cor a 9 et ≥ 5 kU/l pour Cor a 14.²⁸ Dans une cohorte allemande, la probabilité d'un test de provocation à la noisette positif a été estimée à 90 % pour des IgE anti-Cor a 14 à 47,8 kU/l.¹⁸ Cependant, Cor a 1 est une protéine thermolabile similaire au pollen de bouleau qu'on associe généralement à des symptômes oropharyngés localisés ou à une tolérance à la noisette; la sensibilisation peut donc indiquer un TPO favorable en présence d'une élévation isolée.²⁹ Parmi les principaux allergènes de la noix (Juglans regia, Jug r), on trouve : Jug r 1, 2, 3, 4 et 6; Jug r 5 et 7 sont liés au pollen. Les IgE anti-Jug r 1 et/ou Jug r 4 sont les plus prédictives d'une allergie clinique.^{30, 31} Une étude de cohorte prospective, menée aux Pays-Bas sur des adultes présentant une suspicion d'allergie à la noisette, a permis de découvrir que Jug r 1 est doté de la meilleure capacité

ALIMENT	VALEURS SEUILS DES IgEs (KU/L) POUR ENVISAGER UN TPO	
Lait	LAIT CUIT : IgE anti-caséine : 4,95 kU/L IgE anti-lait : 9,97 kU/L	Caubet et al. 2013 ⁴³
Œuf	ŒUF CUIT : Ovomucoid IgE : 1,16-50 kU/L	Bird et al. 2020 ⁵ Ando et al. 2008 ⁵⁰ Lemon-Mulé et al. 2008 ⁵¹ Caubet et al. 2012 ⁵² Bartnikas et al. 2013 ⁵³ Saifi et al. 2016 ⁵⁴
Blé	Oméga-5-gliadine (Tri a 19) : 0,53 kU/L	Shibata et al. 2011 ³⁷
Soja	Gly m 8 : 3,55 kU/L	Kattan et al. 2015 ³⁸
Arachides	Ara h 2 : 2 kU/L – chiffre associé à une réaction grave 14,4 kU/L – TPO positif probable à 90 % 42,2 kU/L – TPO positif probable à 95 %	Greenhawt et al. 2020 ¹² Beyer et al. 2015 ¹⁸
Noix de cajou	Ana o 3 : 0,16-0,70 kU/L	Savatianos et al. 2015 ²⁵ Sato et al. 2019 ²⁶
Noisette	Cor a 9 : ≥ 1 kU/L Cor a 14 : ≥ 5-47,8 kU/L	Masthoff et al. 2013 ²⁸ Beyer et al. 2015 ¹⁸
Noix de Grenoble	Jug r 1 (test ImmunoCAP) : 1,49 kU/L – valeur prédictive et spécificité positives de 100 % Jug r 1 (ImmunoCAP ISAC) : 2,85 kU/L – valeur prédictive et spécificité positives de 100 % Jug r 1 (ImmunoCAP) : 0,1 kU/L – valeur prédictive et spécificité positives de 91 %	Blankestijn et al. 2017 ³²
Noix du Brésil	Ber e 1 : 0,25 kU/L	Rayes et al. 2016 ³³

Tableau 1 : Composants d'allergènes alimentaires et valeurs seuils proposées pour la réactivité clinique à partir d'études sélectionnées

discriminatoire pour faire la différence entre des personnes tolérantes et des personnes allergiques à la noisette, par rapport à Jug r 2 ou 3, parmi une série de tests de provocation alimentaire réalisés en double aveugle et contrôlés par placebo avec des noisettes.³² Dans cette cohorte, une valeur seuil de 1,49 kUa/l (Tes ImmunoCAP Jug r 1) ou de 2,85 kUA/l (test ImmunoCAP ISAC Jug r 1) était associée à une valeur prédictive et à une spécificité positives de 100 %.³² Une valeur seuil de 0,1 kU/l (test ImmunoCAP Jug r 1) était associée

à une valeur prédictive et à une spécificité positives de 91 % (Tableau 1).³² Pour la noix du Brésil, Ber e 1 a été identifié comme étant le principal allergène, avec une valeur seuil optimale de 0,25 kU/l dans une étude menée au Royaume-Uni sur 36 patients présentant une suspicion d'allergie aux fruits à coques.³³ Si le rôle du CRD lors du diagnostic de l'allergie aux fruits à coque fait toujours l'objet de recherches, ces études, dont beaucoup ont été menées en Europe, illustrent les valeurs prédictives des IgE anti-Ana o 3 (noix de cajou), Cor a 9 et 14

(noisette), Jug r 1-4 et 6 (noix), et Ber e 1 (noix du Brésil) lors de l'évaluation de l'allergie clinique.

Parmi d'autres allergies à des aliments d'origine végétale associées à des protéines de composants identifiés, on trouve celle au blé et au soja; cependant, la sensibilisation à ces allergènes n'est pas constamment associée à l'allergie clinique ou à la gravité de la réaction.^{30, 34} L'anaphylaxie induite par l'effort et associée à l'ingestion de blé est une exception : dans ce cas-là, les IgE anti-oméga-5 gliadine (Tri a 19) ont

été impliquées dans la réactivité clinique.^{35,36} On a suggéré une valeur seuil optimale de 0,53 kU/l pour les IgE anti-oméga-5-gliadine, avec une valeur prédictive positive de 88 % pour la réactivité, mais de seulement 65 % pour la spécificité.³⁷ Parmi les allergènes du soja, on trouve : Gly m 4, Gly m 5, Gly m 6 et Gly m 8.³⁸ Parmi ceux-ci, on a suggéré une valeur seuil optimale d'IgE pour la réactivité clinique concernant Gly m 8 de 3,55 kU/l; cependant, ce composant montre une sensibilité égale lors du test de la piqûre épidermique (TPE) pour le soja ou les IgE liées au soja.³⁸ Par ailleurs, les légumineuses sont rarement associées à une réactivité croisée, les légumineuses (arachides, soja, haricots verts, petits pois et haricots de Lima) doivent donc être prises en compte individuellement.³⁹

On a également utilisé le CRD pour des allergies liées à des aliments d'origine animale, notamment : le lait, les œufs, les crevettes et la viande rouge. Concernant le lait, la caséine (*Bos domesticus* ou *Bos d 8*) est l'allergène majeur du lait de vache puisqu'il représente jusqu'à 80 % des protéines et des réactions plus graves.^{40,41} Les bêta-lactoglobulines et les alpha-lactalbumines sont moins pertinentes du point de vue clinique. La plupart des enfants allergiques au lait peuvent tolérer le lait cuit ou intensément chauffé.⁴² On doit donc envisager un TPO du lait cuit chez des personnes présentant des antécédents et des tests favorables, plus particulièrement celles présentant des niveaux d'IgE anti-caséine favorables, idéalement inférieurs à 4,95 kU/l concernant à la fois la sensibilité et la spécificité (74 % de sensibilité et 77 % de spécificité); et présentant des niveaux favorables d'IgE anti-lait

inférieurs à 9,97 kU/l (62 % de sensibilité et 85 % de spécificité).⁴³ Lors d'une petite étude rétrospective, le TPE réalisé sur des extraits de lait du commerce s'est avéré plus utile qu'un TPE sur la caséine et les niveaux d'IgE anti-lait pour déterminer les résultats du TPO.⁴⁴ Une autre étude rétrospective a montré que les IgE anti-lait ($p = 0,011$) surpassaient un TPE réalisé sur un extrait de lait ($p = 0,031$) et un TPE réalisé sur du lait frais ($p = 0,473$) en tant que meilleur facteur prédictif de la tolérance au lait cuit; ce qui suggère que le CRD pourrait ne pas être utile.⁴⁵ Globalement, on a besoin de données supplémentaires pour évaluer le rôle du CRD dans le cadre de l'allergie au lait. D'autres études, visant à étudier l'utilisation d'IgE spécifiques anti-lait bouilli, d'IgE anti-lait de vache, d'IgE anti-caséine, ainsi que le ratio IgE spécifiques sur IgE totales concernant le lait, pour prédire les résultats du TPO sur le lait cuit n'ont pas confirmé leur supériorité par rapport au CRD concernant la précision diagnostique.⁴⁶⁻⁴⁸

Concernant les œufs, les IgE anti-ovomucoïdes (*Gallus domesticus* ou *Gal d 1*) sont le meilleur facteur prédictif de l'allergie aux œufs et de la tolérance aux œufs cuits.^{49,50} Comme pour le lait, la plupart des personnes allergiques aux œufs tolèrent les œufs cuits.⁵¹ Concernant les IgEs anti-ovomucoïdes permettant de prédire la réactivité aux œufs cuits, les valeurs seuils se situent entre 1,16 et 50 kU/l.^{5,50-54} Les niveaux d'IgE anti-ovomucoïdes semblent associés à la plus grande valeur prédictive concernant l'évaluation de la réactivité clinique aux œufs cuits, et les niveaux indétectables sont associés à des risques de réactivité < 10 % concernant les œufs intensément chauffés (cuits).⁵¹

Pour les crevettes, la tropomyosine (*Penaeus monodon* ou *Pen m 1* et *Penaeus aztecus* ou *Pen a 1*) est l'allergène majeur et il existe une réactivité croisée entre les crevettes et des allergènes environnementaux tels que les cafards et les acariens.⁵⁵ À l'heure actuelle, on ne dispose pas de données suffisantes indiquant que les IgE anti-tropomyosine sont prédictives des résultats du TPO sur les crevettes.⁵⁶

L'allergie à l'alpha-gal est une allergie différée, médiée par les IgE, en réponse à un fragment de glucides qu'on retrouve chez la plupart des mammifères. Il existe des tests vendus dans le commerce concernant les IgE anti-alpha-gal ou galactose-alpha-1,3-galactose, mais ils sont associés à une sensibilité et à une spécificité médiocres; mieux vaut donc privilégier les tests avec de la viande fraîche et/ou les tests de provocation alimentaire.⁵⁷

En résumé, la prévision de la réactivité clinique a fait de multiples progrès, grâce aux CRD, en ce qui concerne les allergies liées à des aliments d'origine végétale et animale; plus particulièrement pour l'allergie aux arachides. Le Tableau 1 récapitule des valeurs seuils proposées pour envisager des TPO, sur la base d'études existantes sur des composants d'allergènes alimentaires. La prise en compte de la sensibilisation aux pollens, de la réactivité croisée des allergènes, et des tendances globales en matière de tests de la piqûre épidermique et/ou de niveaux d'IgE sériques dirigées contre des extraits d'allergènes entiers, avec des protéines de composants adéquats, constituent des facteurs importants qui orientent les TPO dans la pratique. Le CRD est destiné à compléter les antécédents cliniques détaillés; il

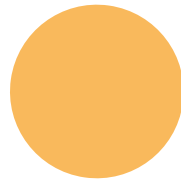
ne les remplace pas. Lorsqu'on envisage un TPO, il est important de continuer à se focaliser sur les risques de réactions, les préférences du/de la patient(e) et de sa famille, et sur la valeur nutritionnelle d'aliments spécifiques. En cas de réaction allergique, on doit disposer des effectifs et du matériel médical adéquats pour pratiquer un TPO. Enfin, de multiples facteurs aboutissent à la décision de proposer et de pratiquer un TPO; cela implique une prise de décision partagée entre le/la patient(e) et le prestataire de santé.

Références :

- Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol*. Nov 2014;134(5):1016-25.e43. doi:10.1016/j.jaci.2014.05.013
- Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, Hayek B, Kraft D, Grönlund H. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). *Clin Exp Allergy*. Jul 1999;29(7):896-904. doi:10.1046/j.1365-2222.1999.00653.x
- Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. Apr 2012;129(4):906-20. doi:10.1016/j.jaci.2012.02.001
- Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol*. Jun 2009;123(6 Suppl):S365-83. doi:10.1016/j.jaci.2009.03.042
- Bird JA, Leonard S, Groetch M, et al. Conducting an Oral Food Challenge: An Update to the 2009 Adverse Reactions to Foods Committee Work Group Report. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Jan 2020;8(1):75-90.e17. doi:10.1016/j.jaip.2019.09.029
- Wang J. Component testing for pollen-related, plant-derived food allergies. In: Scott H, Sicherer ET, ed. *UpToDate*; 2021.
- Wang J. Component testing for animal-derived food allergies. In: Scott H, Sicherer ET, ed. *UpToDate*; 2021.
- Vieths S, Scheurer S, Ballmer-Weber B. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Annals of the New York Academy of Sciences*. May 2002;964:47-68. doi:10.1111/j.1749-6632.2002.tb04132.x
- Rodriguez J, Crespo JF, Lopez-Rubio A, et al. Clinical cross-reactivity among foods of the Rosaceae family. *J Allergy Clin Immunol*. Jul 2000;106(1 Pt 1):183-9. doi:10.1067/mai.2000.106927
- Breiteneder H, Radauer C. A classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. May 2004;113(5):821-30; quiz 831. doi:10.1016/j.jaci.2004.01.779
- Pastorello EA, Robino AM. Clinical role of lipid transfer proteins in food allergy. *Molecular nutrition & food research*. Oct 2004;48(5):356-62. doi:10.1002/mnfr.200400047
- Greenhawt M, Shaker M, Wang J, et al. Peanut allergy diagnosis: A 2020 practice parameter update, systematic review, and GRADE analysis. *J Allergy Clin Immunol*. Dec 2020;146(6):1302-1334. doi:10.1016/j.jaci.2020.07.031
- Lieberman JA, Glaumann S, Batelson S, Borres MP, Sampson HA, Nilsson C. The utility of peanut components in the diagnosis of IgE-mediated peanut allergy among distinct populations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Jan 2013;1(1):75-82. doi:10.1016/j.jaip.2012.11.002
- Klemans RJ, Broekman HC, Knol EF, et al. Ara h 2 is the best predictor for peanut allergy in adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Nov-Dec 2013;1(6):632-8.e1. doi:10.1016/j.jaip.2013.07.014
- Dang TD, Tang M, Choo S, et al. Increasing the accuracy of peanut allergy diagnosis by using Ara h 2. *J Allergy Clin Immunol*. Apr 2012;129(4):1056-63. doi:10.1016/j.jaci.2012.01.056
- Eller E, Bindslev-Jensen C. Clinical value of component-resolved diagnostics in peanut-allergic patients. *Allergy*. Feb 2013;68(2):190-4. doi:10.1111/all.12075
- Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol*. Jan 2010;125(1):191-7.e1-13. doi:10.1016/j.jaci.2009.10.008
- Beyer K, Grabenhenrich L, Härtl M, et al. Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children. *Allergy*. Jan 2015;70(1):90-8. doi:10.1111/all.12530
- Hemmings O, Niazi U, Kwok M, et al. Combining Allergen Components Improves the Accuracy of Peanut Allergy Diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Sep 4 2021;doi:10.1016/j.jaip.2021.08.029
- Asarnoj A, Nilsson C, Lidholm J, et al. Peanut component Ara h 8 sensitization and tolerance to peanut. *J Allergy Clin Immunol*. Aug 2012;130(2):468-72. doi:10.1016/j.jaci.2012.05.019
- Sicherer SH, Wood RA. Advances in diagnosing peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Jan 2013;1(1):1-13; quiz 14. doi:10.1016/j.jaip.2012.10.004
- Keet CA, Johnson K, Savage JH, Hamilton RG, Wood RA. Evaluation of Ara h2 IgE thresholds in the diagnosis of peanut allergy in a clinical population. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Jan 2013;1(1):101-3. doi:10.1016/j.jaip.2012.08.007
- van der Valk JP, Gerth van Wijk R, Vergouwe Y, et al. sIgE Ana o 1, 2 and 3 accurately distinguish tolerant from allergic children sensitized to cashew nuts. *Clin Exp Allergy*. Jan 2017;47(1):113-120. doi:10.1111/cea.12794
- Lange L, Lasota L, Finger A, et al. Ana o 3-specific IgE is a good predictor for clinically relevant cashew allergy in children. *Allergy*. Apr 2017;72(4):598-603. doi:10.1111/all.13050
- Savvatanos S, Konstantinopoulos AP, Borgå Å, et al. Sensitization to cashew nut 2S albumin, Ana o 3, is highly predictive of cashew and pistachio allergy in Greek children. *J Allergy Clin Immunol*. Jul 2015;136(1):192-4. doi:10.1016/j.jaci.2015.03.037
- Sato S, Movérare R, Ohya Y, et al. Ana o 3-specific IgE is a predictive marker for cashew oral food challenge failure. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Nov-Dec 2019;7(8):2909-2911.e4. doi:10.1016/j.jaip.2019.04.049
- Beyer K, Grishina G, Bardina L, Grishin A, Sampson HA. Identification of an 11S globulin as a major hazelnut food allergen in hazelnut-induced systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol*. Sep 2002;110(3):517-23. doi:10.1067/mai.2002.127434
- Masthoff LJ, Mattsson L, Zuidmeer-Jongejan L, et al. Sensitization to Cor a 9 and Cor a 14 is highly specific for a hazelnut allergy with objective symptoms in Dutch children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. Aug 2013;132(2):393-9. doi:10.1016/j.jaci.2013.02.024
- De Knop KJ, Verweij MM, Grimmlikhuijsen M, et al. Age-related sensitization profiles for hazelnut (Corylus avellana) in a birch-endemic region. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. Feb 2011;22(1 Pt 2):e139-49. doi:10.1111/j.1399-3038.2011.01112.x
- Ballmer-Weber BK, Lidholm J, Lange L, et al. Allergen Recognition Patterns in Walnut Allergy Are Age Dependent and Correlate with the Severity of Allergic Reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. May-Jun 2019;7(5):1560-1567.e6. doi:10.1016/j.jaip.2019.01.029
- Elizur A, Appel MY, Nachshon L, et al. Clinical and Molecular Characterization of Walnut and Pecan Allergy (NUT CRACKER Study). *J Allergy Clin Immunol Pract*. Jan 2020;8(1):157-165.e2. doi:10.1016/j.jaip.2019.08.038
- Blankestijn MA, Blom WM, Otten HG, et al. Specific IgE to Jug r 1 has no additional value compared with extract-based testing in diagnosing walnut allergy in adults. *J Allergy Clin Immunol*. Feb 2017;139(2):688-690.e4. doi:10.1016/j.jaci.2016.07.026
- Raves H, Raza AA, Williams A, Matthews S, Arshad SH. Specific IgE to recombinant protein (Ber e 1) for the diagnosis of Brazil nut allergy. *Clin Exp Allergy*. Apr 2016;46(4):654-6. doi:10.1111/cea.12693

34. Baar A, Pahr S, Constantin C, et al. Specific IgE reactivity to Tri a 36 in children with wheat food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. Feb 2014;133(2):585-7. doi:10.1016/j.jaci.2013.10.044
35. Daengsuwan T, Palosuo K, Phankingthongkum S, et al. IgE antibodies to omega-5 gliadin in children with wheat-induced anaphylaxis. *Allergy*. Apr 2005;60(4):506-9. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00656.x
36. Palosuo K, Varjonen E, Kekki OM, et al. Wheat omega-5 gliadin is a major allergen in children with immediate allergy to ingested wheat. *J Allergy Clin Immunol*. Oct 2001;108(4):634-8. doi:10.1067/mai.2001.118602
37. Shibata R, Nishima S, Tanaka A, Borres MP, Morita E. Usefulness of specific IgE antibodies to ω -5 gliadin in the diagnosis and follow-up of Japanese children with wheat allergy. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. Oct 2011;107(4):337-43. doi:10.1016/j.anai.2011.07.013
38. Kattan JD, Sampson HA. Clinical reactivity to soy is best identified by component testing to Gly m 8. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Nov-Dec 2015;3(6):970-2.e1. doi:10.1016/j.jaip.2015.06.002
39. Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA. Cross-allergenicity in the legume botanical family in children with food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. Feb 1989;83(2 Pt 1):435-40. doi:10.1016/0091-6749(89)90130-9
40. Wal JM. Bovine milk allergenicity. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. Nov 2004;93(5 Suppl 3):S2-11. doi:10.1016/s1081-1206(10)61726-7
41. Cingolani A, Di Pillo S, Cerasa M, et al. Usefulness of nBos d 4, 5 and nBos d 8 Specific IgE Antibodies in Cow's Milk Allergic Children. *Allergy, asthma & immunology research*. Mar 2014;6(2):121-5. doi:10.4168/air.2014.6.2.121
42. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. Aug 2008;122(2):342-7. doi:10.1016/j.jaci.2008.05.043
43. Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A, Moshier E, Godbold J, Wang J, Sampson HA. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. *J Allergy Clin Immunol*. Jan 2013;131(1):222-4.e1-4. doi:10.1016/j.jaci.2012.06.049
44. Bartnikas LM, Sheehan WJ, Hoffman EB, et al. Predicting food challenge outcomes for baked milk: role of specific IgE and skin prick testing. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. Nov 2012;109(5):309-313.e1. doi:10.1016/j.anai.2012.07.026
45. De Boer R, Cartledge N, Lazenby S, et al. Specific IgE as the best predictor of the outcome of challenges to baked milk and baked egg. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Apr 2020;8(4):1459-1461.e5. doi:10.1016/j.jaip.2019.10.039
46. Agyemang A, Saf S, Sifers T, et al. Utilizing boiled milk sIgE as a predictor of baked milk tolerance in cow's milk allergic children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Jul-Aug 2019;7(6):2049-2051. doi:10.1016/j.jaip.2019.01.034
47. Dantzer JA, Dunlop JH, Wood RA. Standard testing fails to identify patients who tolerate baked milk. *J Allergy Clin Immunol*. Dec 2020;146(6):1434-1437.e2. doi:10.1016/j.jaci.2020.03.030
48. Esty B, Maciag MC, Bartnikas LM, et al. Predicting outcomes of baked egg and baked milk oral food challenges by using a ratio of food-specific IgE to total IgE. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Apr 2021;9(4):1750-1752.e1. doi:10.1016/j.jaip.2020.11.004
49. Alessandri C, Zennaro D, Scala E, et al. Ovomucoid (Gal d 1) specific IgE detected by microarray system predict tolerability to boiled hen's egg and an increased risk to progress to multiple environmental allergen sensitisation. *Clin Exp Allergy*. Mar 2012;42(3):441-50. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03915.x
50. Ando H, Movérare R, Kondo Y, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. Sep 2008;122(3):583-8. doi:10.1016/j.jaci.2008.06.016
51. Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Węgrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol*. Nov 2008;122(5):977-983.e1. doi:10.1016/j.jaci.2008.09.007
52. Caubet JC, Bencharitwong R, Moshier E, Godbold JH, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A. Significance of ovomucoid- and ovalbumin-specific IgE/IgG(4) ratios in egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. Mar 2012;129(3):739-47. doi:10.1016/j.jaci.2011.11.053
53. Bartnikas LM, Sheehan WJ, Larabee KS, Petty C, Schneider LC, Phipatanakul W. Ovomucoid is not superior to egg white testing in predicting tolerance to baked egg. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Jul-Aug 2013;1(4):354-60. doi:10.1016/j.jaip.2013.04.002
54. Saifi M, Swamy N, Crain M, Brown LS, Bird JA. Tolerance of a high-protein baked-egg product in egg-allergic children. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. May 2016;116(5):415-9. doi:10.1016/j.anai.2015.12.012
55. Wang J, Calatroni A, Visness CM, Sampson HA. Correlation of specific IgE to shrimp with cockroach and dust mite exposure and sensitization in an inner-city population. *J Allergy Clin Immunol*. Oct 2011;128(4):834-7. doi:10.1016/j.jaci.2011.07.045
56. Pascal M, Grishina G, Yang AC, et al. Molecular Diagnosis of Shrimp Allergy: Efficiency of Several Allergens to Predict Clinical Reactivity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Jul-Aug 2015;3(4):521-9.e10. doi:10.1016/j.jaip.2015.02.001
57. Theler B, Brockow K, Ballmer-Weber BK. Clinical presentation and diagnosis of meat allergy in Switzerland and Southern Germany. *Swiss medical weekly*. May 2 2009;139(17-18):264-70.

AU SUJET DES AUTEURS



Ameen Biadsee, MD

Le Dr Ameen Biadsee suit actuellement un stage postdoctoral en rhinologie et en chirurgie de l'étage antérieur de la base du crâne. Il a accompli son programme de résidence en otorhinolaryngologie - chirurgie cervico-faciale au Centre médical Meir (associé à la Faculté de médecine Sackler de l'Université de Tel-Aviv) en 2021, après avoir obtenu son diplôme de docteur en médecine à l'École médicale Albert Szent-Györgyi de l'Université de Szeged en Hongrie.



Leigh Sowerby, MD, MHM, FRCSC

Le Dr Sowerby a étudié la médecine à l'Université de Calgary et accompli son programme de résidence en otorhinolaryngologie - chirurgie cervico-faciale à l'Université Western en 2011. Il a ensuite effectué un stage postdoctoral en rhinologie et en chirurgie de l'étage antérieur de la base du crâne à l'Université de l'Alberta avec le Dr Erin Wright. Après être entré à la faculté de l'Université Western, il a obtenu une maîtrise en gestion sanitaire à l'Université McMaster. Ses domaines d'intérêt et d'expertise sont notamment la gestion sanitaire, la COVID-19, la rhinosinusite chronique et les applications étendues de la chirurgie endoscopique transnasale. Le Dr Sowerby a bénéficié d'un financement inter-conseils pour ses travaux de recherche et rédigé plus de 90 publications à comité de lecture. Il a participé à cinq essais cliniques de phase III relatifs à la thérapie biologique appliquée à la rhinosinusite chronique.



UNE NOUVELLE ÈRE : RECHERCHE SUR LE RÔLE DU TRAITEMENT PAR ANTICORPS MONOCLONAUX DESTINÉ À TRAITER LA RHINO-SINUSITE CHRONIQUE AVEC POLYPOSE NASALE

INTRODUCTION

Dans sa forme la plus simple, la rhino-sinusite chronique (RSC) est une inflammation des sinus paranasaux présente depuis plus de trois mois. Le diagnostic clinique se caractérise par une obstruction/une congestion/un écoulement nasal(e), des douleurs faciales et une baisse/absence d'odorat associés à des signes d'inflammation de la muqueuse naso-sinusienne détectés par endoscopie ou tomodensitométrie. Les troubles de l'odorat et une perte olfactive constituent une caractéristique cardinale chez les patients présentant des polypes nasaux¹.

D'après de récentes études épidémiologiques, la RSC touche 5 à 12 % de la population, le pic de prévalence de 16 % se situant dans la tranche d'âge des 50 à 59 ans^{2,3}. Si les symptômes sont souvent sous-estimés par les patients eux-mêmes, les répercussions sur la qualité de vie n'ont rien à envier à celles constatées en cas d'insuffisance cardiaque congestive, de BPCO modérée ou de maladie de Parkinson⁴. Les séquelles non nasales les plus courantes sont la fatigue et la dépression, avec environ la moitié des patients

ayant fait l'objet d'une enquête parlant de fatigue et un quart rapportant une dépression⁵. L'impact sociétal n'est pas négligeable non plus puisque les taux d'absentéisme sont estimés à 24,6 jours par an et qu'on estime les coûts pour la productivité globale à 10 077 \$ par patient⁶.

Les phénotypes des patients atteints de RSC sont généralement différenciés en fonction de la présence ou de l'absence de polypes nasaux, à savoir RSCaPN et RSCsPN, respectivement. Ce phénotypage se reflète également dans les choix thérapeutiques inhérents à la prise en charge de la maladie, la RSCaPN étant généralement traitée par corticostéroïdes topiques ou administrés par voie orale, et la RSCsPN à l'aide de corticostéroïdes administrés par voie nasale et d'antibiotiques. Cependant, alors que notre compréhension de la physiopathologie sous-jacente évolue, la stratégie thérapeutique bascule vers une approche plus ciblée. De multiples facteurs différents sont impliqués dans le développement de la RSC, notamment : les superantigènes, les troubles du microbiome, la

formation de biofilm, les altérations de la barrière épithéliale, les allergies, la carence en vitamine D et les prédispositions génétiques.

De nos jours, la plupart des études se concentrent sur une inflammation induite par l'endotype de la muqueuse sinusale. Ces dernières années, l'inflammation de type 2 a été la plus étudiée. Elle se caractérise par la présence des interleukines -4, -5, -9, -13 et d'éosinophiles dans le sang périphérique ou dans les biopsies réalisées sur les muqueuses nasales⁷. D'autres voies d'inflammation, telles que Th-17/Th-22, Th1, et les inflammations liées aux neutrophiles, ont également été impliquées et semblent être plus fréquentes chez les patients atteints de RSCsPN. D'autres troubles inflammatoires de type 2, tels que la rhinite allergique, la dermatite atopique et l'asthme, sont hautement prévalents chez les patients atteints de RSC, avec jusqu'à 66 % des patients atteints de RSC associée à une comorbidité de type asthme allergique⁸. On a montré que la gravité des symptômes cliniques et des constatations radiographiques liés à la RSC est bien en corrélation avec la gravité de l'asthme^{9,10}. La forme de RSC la plus récalcitrante et la plus grave est peut-être la

maladie respiratoire exacerbée par les AINS (NERD – de l'anglais « NSAID-exacerbated respiratory disease »), un syndrome clinique associant RSCaPN, asthme et allergie à l'aspirine ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non médiée par les IgE, et qui est aussi associé à une inflammation de type 2¹¹.

Prise en charge de la RSC

Pour les médecins comme pour les patients, il est important de bien comprendre que la RSCaPN est une maladie chronique. La prise en charge vise essentiellement à obtenir et à préserver le contrôle symptomatique clinique de la maladie à l'aide d'un traitement médicamenteux adéquat associé à un minimum d'effets secondaires et impliquant une intervention chirurgicale uniquement si nécessaire. Le traitement médicamenteux repose essentiellement sur l'irrigation à l'aide d'une solution saline et sur une corticothérapie intranasale administrée généralement 2 f.p.j. – mais cela peut varier en fonction de l'aérosol utilisé – les deux étant étayés par de hauts niveaux de preuves⁵. Il semble que l'administration d'un gros volume de corticostéroïdes par voie nasale, grâce à l'ajout de corticostéroïdes dans l'irrigation par solution

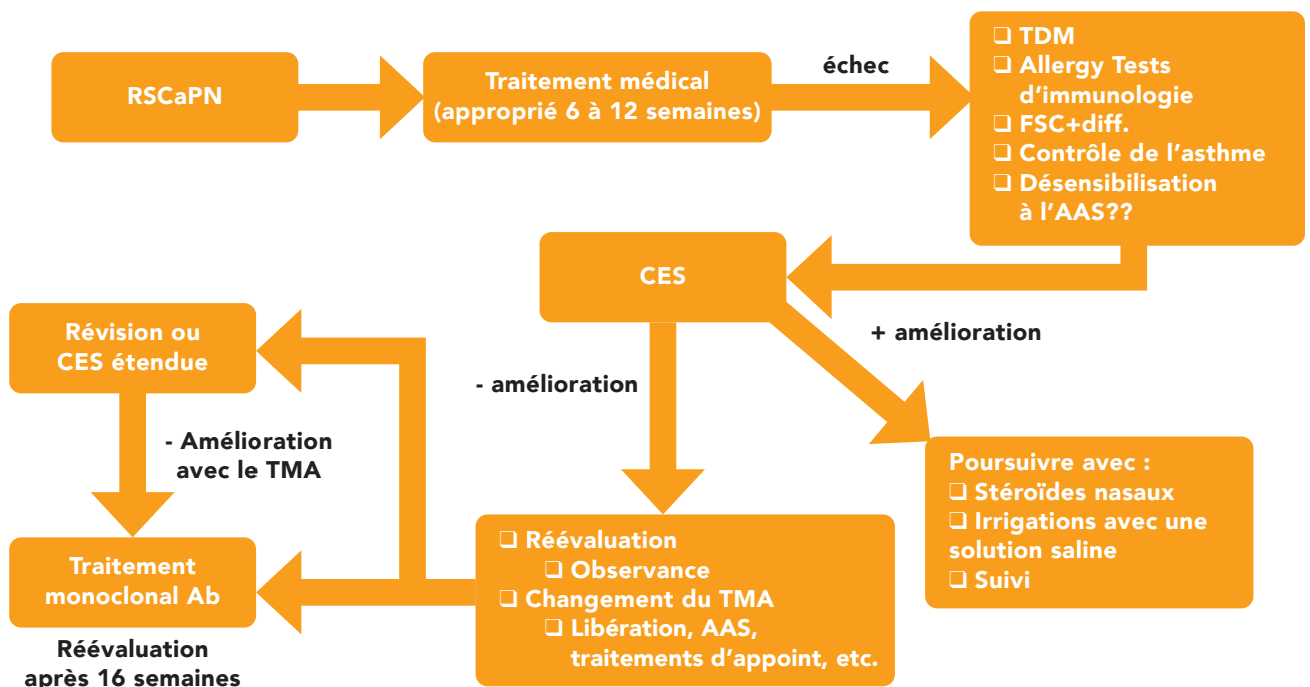


Figure 1. Recommandations thérapeutiques sur la RSCaPN; d'après les lignes directrices EPOS



saline, offre des avantages supplémentaires sans induire d'autres risques. Le traitement systémique par corticostéroïdes peut apporter un soulagement immédiat temporaire de nombreux symptômes de la RSC, mais son utilisation régulière est associée à des effets secondaires et à des risques non négligeables, et une augmentation du traitement doit être envisagée si cela s'avère nécessaire plus d'une ou deux fois par an¹².

En général, la chirurgie endoscopique des sinus (CES) est indiquée chez les patients atteints de RSCaPN qui n'arrivent pas à obtenir un contrôle symptomatique à l'aide du traitement pharmacologique (**Figure 1**). Il faut souligner, car c'est important, que cette intervention n'est pas curative; elle sert plutôt à retirer des polypes inflammatoires, à améliorer le drainage des sinus et, surtout, à permettre l'administration en toute efficacité de corticostéroïdes topiques au niveau de la muqueuse naso-sinusienne enflammée.

La majorité des patients atteints de RSCaPN tirent avantage de la chirurgie, dont la réussite dépend largement de la gravité sous-jacente de la maladie et de l'étendue de l'intervention. La plupart des patients qui se prêtent à une intervention chirurgicale peuvent obtenir un bon contrôle (de la plupart) des symptômes avec un traitement médicamenteux postopératoire. Une analyse rétrospective, portant sur 29 934 patients atteints de RSCaPN, a montré que 15,9 % d'entre eux avaient dû subir une reprise chirurgicale lors d'un suivi d'une durée moyenne de 9,7 ans¹³. On a montré que le fait de pratiquer une chirurgie endoscopique fonctionnelle « complète/intégrale » des sinus plutôt qu'une « intervention ciblée » aboutit à une amélioration accrue des scores Qualité de vie (SNOT-22), Odorat et Endoscopie¹⁴. L'intervention ciblée n'est pas associée à des risques différents de ceux de la chirurgie endoscopique fonctionnelle complète des sinus. Les risques de lésions de la base du crâne ou des orbites sont en grande partie les mêmes lorsque le chirurgien est expérimenté, surtout s'il utilise la navigation.

Les patients atteints de RSCaPN et souffrant de comorbidités telles que l'asthme et la NERD sont porteurs d'un phénotype de RSCaPN plus grave, et ont souvent besoin de multiples traitements et de reprises chirurgicales pour contrôler les symptômes^{15,16}. C'est au sein de cette population de patients que le traitement ciblé à base d'anticorps monoclonaux semble être le plus utile.

Agents biologiques

OMALIZUMAB

(ANTICORPS ANTI-IgE) :

L'intérêt pour les anticorps monoclonaux dans le cadre de la RSCaPN est apparu lorsqu'on a constaté une atténuation des symptômes de la RSC associée à l'administration d'omalizumab pour traiter l'asthme. En décembre 2020, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a homologué l'administration d'omalizumab chez des patients atteints de RSCaPN. Santé Canada a suivi avec une homologation à l'été 2021.

Deux essais de phase III multicentriques, à répartition aléatoire – POLYP 1 et POLYP 2 – ont évalué l'efficacité et l'innocuité d'emploi de l'omalizumab en cas de RSCaPN, dans 82 centres situés aux États-Unis et en Europe¹⁷. Des patients, atteints de RSCaPN et présentant une réponse inadéquate aux corticostéroïdes par voie nasale, ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit de l'omalizumab SC dosé en fonction du poids et des IgE (75 à 600 mg toutes les 2 à 4 semaines) soit un placebo associé à un aérosol nasal à base de mométasone pendant 24 semaines. À 24 semaines, les modifications moyennes enregistrées depuis le départ entre l'omalizumab et le placebo, pour POLYP 1 et POLYP 2, étaient les suivantes : score Polype nasal (score maximal = 8) -1,08 contre 0,06 et -0,90 contre -0,31; score Congestion nasale (score maximal = 3), -0,89 contre -0,35 et -0,70 contre -0,20; et score SNOT-22 (symptômes rapportés par les patients, score maximal = 110), -24,7 contre -8,6 et -21,6 contre -6,6. Pour la plupart des critères d'évaluation, on a constaté une amélioration clinique dès quatre semaines, et dès huit semaines pour l'olfaction. À la fin de l'essai, on a constaté une amélioration de la

mesure objective de l'olfaction par rapport au placebo et au départ (3,8 et 3,4 points, score maximal = 40). Lors d'études de moindre envergure, l'omalizumab a également permis une amélioration de scores de résultats rapportés par les patients^{18,19}.

DUPILUMAB

(ANTICORPS ANTI-IL-4/IL-13) :

Le dupilumab est un anticorps monoclonal qui cible la sous-unité α du récepteur IL-4; cela entraîne une interruption de la liaison IL-4 et IL-13. L'IL-4 favorise la différenciation Th2, l'activation des lymphocytes B, induit la substitution de classe des IgE des lymphocytes B, les échanges d'éosinophiles, et la polarisation des macrophages M2. Le fonctionnement et la différenciation des macrophages sont contrôlés par de multiples facteurs. Les macrophages M1 (macrophages activés de façon classique) sont induits par l'interféron gamma, et les macrophages M2 (macrophages activés alternativement) sont induits soit par l'IL-4, l'IL-13, l'IL-10 soit par des glucocorticoïdes. L'IL-4 et l'IL-13 génèrent leurs effets sur la cascade inflammatoire par le biais de la voie du récepteur; ainsi, le blocage du récepteur de l'IL-4 a des effets sur les deux cytokines. En août 2020, Santé Canada a homologué le dupilumab en tant que traitement d'appoint pour soigner la RSCaPN chez l'adulte. Une petite étude, menée sur 60 patients, a permis de démontrer une amélioration, par rapport au placebo, du score Polype, des scores SNOT-22 et des résultats radiologiques chez les patients traités par dupilumab pendant 16 semaines¹⁸. Cela a entraîné la mise en place de deux essais plus importants de phase III multicentriques, à répartition aléatoire, contrôlés par placebo (LIBERTY NP SINUS-24 et LIBERTY NP SINUS-52)¹⁹.

Dans le cadre de SINUS-24, 276 patients atteints de RSCaPN ont été répartis aléatoirement pour recevoir du dupilumab à 300 mg SC ou le placebo avec aérosol à base de mométasone toutes les 2 semaines pendant 24 semaines, puis pendant 24 semaines supplémentaires. À la fin de la période de traitement, on a constaté une baisse significative du score Polype (-1,89 contre 0,17, avec un score maximal = 8) et du score Congestion nasale (-1,34 contre -0,45, avec un score maximal = 3). Cependant, après l'arrêt des injections de dupilumab au bout de 24 semaines, on a constaté une aggravation des scores Polype et Congestion nasale avec une tendance à la régression vers les chiffres de départ.

Dans le cadre de SINUS-52, 448 patients ont été répartis aléatoirement en 3 bras au sein desquels tous ont reçu simultanément l'aérosol de mométasone. Au sein du premier bras, le dupilumab était administré toutes les 2 semaines pendant 52 semaines; au sein du deuxième, le dupilumab était administré toutes les 2 semaines pendant 24 semaines, puis toutes les 4 semaines jusqu'à 52 semaines; et le troisième bras était sous placebo. Une analyse groupée des groupes thérapeutiques a démontré une amélioration du score Polype nasal (-1,71 contre 0,10, avec un score maximal = 8) et du score Congestion nasale (-1,25 contre 0,38, avec un score maximal = 3). On a constaté une amélioration progressive du score Polype nasal et de la notation TDM dans le groupe Toutes les 2 semaines par rapport au groupe Toutes les 4 semaines; la congestion nasale et les autres critères secondaires étaient similaires entre les groupes. Il s'est également avéré que le groupe

Toutes les 2 semaines présentait moins d'événements liés au traitement de type sinusite et exacerbation de l'asthme.

Les deux études ont permis de démontrer une amélioration significative de l'olfaction mesurée, avec une amélioration de 11,3 points du score UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) lors de l'étude SINUS-24 et de 9,8 points (score maximal = 40) lors de SINUS-52. On a constaté l'amélioration des critères primaires dès 4 semaines lors des deux études.

MÉPOLIZUMAB

(ANTICORPS ANTI IL-5) :

Le mépolizumab, un anticorps anti-IL-5, a été homologué en novembre 2021, au Canada, pour le traitement de la RSCaPN. L'IL-5 est considérée comme une cytokine primaire dans le cadre de l'activation des éosinophiles et, en tant que telle, le traitement monoclonal ciblant l'IL-5 a été pressenti comme porteur de grands espoirs²⁰.

En 2017, des chercheurs ont communiqué les résultats d'un essai à répartition aléatoire, en double aveugle, contrôlé par placebo, visant à évaluer l'efficacité de 750 mg de mépolizumab pour traiter la RSCaPN²¹. Dans le cadre de cette étude, depuis 2017, 105 patients recevaient 750 mg de mépolizumab ou de placebo en IV, toutes les 4 semaines pendant un total de 24 semaines (6 doses), en plus d'un traitement quotidien topique par corticostéroïdes. Dans le groupe mépolizumab, une proportion significativement plus importante des patients n'avait plus besoin de recourir à la chirurgie à la semaine 25 (16 [30 %] contre 5 [10 %], respectivement; P = 0,006). On a également observé une amélioration significative du score de

l'EVA Polypose nasale dans le groupe mépolizumab (-4,2 contre -2,4; score maximal = 10)²¹.

Cette étude initiale a permis de mettre en place SYNAPSE, une étude à répartition aléatoire, en double aveugle, contrôlée par placebo, portant sur 414 patients, dont 407 ont été inclus dans l'analyse finale²¹. Les patients recevaient 100 mg de mépolizumab ou de placebo par voie sous-cutanée, toutes les 4 semaines pendant 52 semaines, en plus de l'aérosol nasal à la mométasone. Au cours de la période de traitement de 52 semaines, le risque de chirurgie du nez était sensiblement plus faible avec le mépolizumab par rapport au placebo (9 % contre 23 % des patients ont subi une intervention chirurgicale, respectivement). La modification du score de l'EVA Obstruction nasale était de -4,4 contre -2,5 pour le groupe placebo (score maximal = 10). L'amélioration du score endoscopique total Polype nasal s'est avérée significativement plus élevée avec le mépolizumab (-0,9 contre -0,1; score maximal = 8). Dans le groupe mépolizumab, 73 % des patients présentaient une amélioration clinique significative du score SNOT-22 depuis le départ contre 54 % dans le groupe placebo – une amélioration numérique de -29 contre -16, respectivement (score maximal = 110). Les mesures objectives de l'olfaction n'étaient pas statistiquement significatives, mais les mesures subjectives de l'olfaction se sont améliorées depuis le départ : de 2,8 dans le groupe mépolizumab contre^{1,4} dans le groupe placebo (sur 10).

BENRALIZUMAB (ANTICORPS ANTI-RÉCEPTEUR DE L'IL-5) : Le benralizumab est un anticorps monoclonal qui cible la chaîne IL-5R- α . Il réduit la numération

des éosinophiles dans le sang périphérique et les muqueuses des voies aériennes, et pourrait avoir de plus grands effets éosinophiliques que le mépolizumab²³. Lors de l'étude OSTRO, des patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir 30 mg de benralizumab ou le placebo toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis toutes les 8 semaines pendant 48 semaines, avec un aérosol à la mométasone en même temps²⁴. On a constaté une amélioration significative du score total moyen Polype nasal dans le groupe benralizumab par rapport au placebo à la semaine 40 (-0,42 contre 0,15; score maximal = 8). Le benralizumab a également entraîné une amélioration des scores Obstruction nasale (-0,71 contre -0,44; score maximal = 3) à la semaine 40. On a constaté une amélioration des scores SNOT-22 dans les deux groupes (-16 contre -11; score maximal = 110); cependant, la différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative. Le délai écoulé avant la première intervention chirurgicale était similaire entre les groupes, et il n'y a eu aucune différence entre les groupes concernant les mesures objectives de l'olfaction.

Agents thérapeutiques émergents :

L'IL-33 et la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP – de l'anglais « thymic stromal lymphopoietin ») sont des médiateurs de l'inflammation de type 2. La TSLP déclenche des réponses inflammatoires Th2 médiées par les cellules dendritiques, et l'IL-33 cible les cellules Th2 (c.-à-d. éosinophiles, mastocytes et cellules dendritiques) via le récepteur IL-1. Ces deux cytokines innées peuvent orienter la production de cytokines Th2, et induire et maintenir la

cascade inflammatoire de type 2. Des données récemment publiées indiquent que le tézépelumab (anti-TSLP) a réduit le nombre d'exacerbations de l'asthme, la numération sanguine des éosinophiles, et les niveaux d'IL-5 et d'IL-13²⁵. L'étokimab (anti-IL-33) a également affiché de bons résultats dans le cadre du traitement de l'asthme à éosinophiles²⁵. Un essai clinique portant sur l'étokimab en cas de RSCaPN vient de se terminer, mais les résultats ne sont pas encore publiés²⁶, et un essai de phase III est en cours sur le tézépelumab. Ainsi, ces nouvelles molécules pourraient servir de traitement de la RSCaPN à l'avenir.

Aucune étude à groupes parallèles, visant à comparer des anticorps monoclonaux entre eux, n'est encore terminée. Une méta-analyse récente²⁷ visait à étudier 29 ERC destinés à évaluer 8 traitements (n = 3 461), et à comparer les résultats d'anticorps monoclonaux et de la désensibilisation à l'aspirine pour traiter la RSCaPN. Tous les agents biologiques ont obtenu de meilleurs résultats que le placebo; cependant, le dupilumab a obtenu des résultats supérieurs concernant les résultats rapportés par les patients, le score Polype, les tests olfactifs, les scores endoscopiques et radiographiques, comparé à d'autres agents biologiques et à la désensibilisation à l'aspirine (**Figure 2**). Il est également important de noter que, dans la majorité des essais, le groupe placebo a démontré des améliorations cliniques concernant les mesures des résultats. Cela semble donner une très bonne indication quant à l'importance et à l'efficacité d'une observance stricte du traitement médicamenteux à base de corticostéroïdes administrés par voie nasale, comme on l'a constaté avec les mesures subjectives et objectives.

Figure 2. Récapitulatif des conclusions de la méta-analyse.

	Résultats importants pour le patient						Paramètres de substitution	
	HRQoL SNOT-22 (0 à 110)†	Symptômes EVA (0 à 10 cm)	Odorat UPSIT (0-40)†	Traitement de secours par CSO	Chirurgie de secours des polypes	Effets indésirables	Taille du polype nasal (0 à 8)	Résultat TDM LMK (0 à 24)
Soins standard*	50.11	6.84	14.04	31.96%	21.05%	73.78%	5.94	18.35
Dupilumab	-19.91 (-22.50, -17.32)	-3.25 (-4.31, -2.18)	10.96 (9.75, 12.17)	-21.73 (-24.61, -18.22) RR 0.32 (0.23, 0.43)	-16.35 (-18.13, -13.48) RR 0.22 (0.14, 0.36)	0.13 (-8.12, 9.88) RR 1.00 (0.88, 1.13)	-2.04 (-2.73, -1.35)	-7.51 (-10.13, -4.89)
Omalizumab	-16.09 (-19.88, -12.30)	-2.09 (-3.15, -1.03)	3.75 (2.14, 5.35)	-12.46 (-23.65, 12.78) RR 0.61 (0.26, 1.40)	-7.40 (-11.04, -2.43) RR 0.65 (0.48, 0.88)	-2.60 (-15.58, 13.28) RR 0.96 (0.79, 1.18)	-1.09 (-1.70, -0.49)	-2.66 (-5.70, 0.37)
Mépolizumab	-12.89 (-16.58, -9.19)	-1.82 (-3.13, -0.50)	6.13 (4.07, 8.19)	-10.23 (-15.98, -2.88) RR 0.68 (0.50, 0.91)	-12.33 (-15.56, -7.22) RR 0.41 (0.26, 0.66)	-3.07 (-13.44, 9.07) RR 0.96 (0.82, 1.12)	-1.06 (-1.79, -0.34)	
Benralizumab	-7.68 (-12.09, -3.27)	-1.15 (-2.47, 0.17)	2.95 (1.02, 4.88)	-9.91 (-16.30, -0.96) RR 0.69 (0.49, 0.97)	-2.53 (-9.05, 7.16) RR 0.88 (0.57, 1.34)	-1.48 (-13.28, 12.54) RR 0.98 (0.82, 1.17)	-0.64 (-1.39, 0.12)	-1.00 (-3.83, 1.83)
Reslizumab					-18.82 (-20.93, 20.56) RR 0.11 (0.01, 1.98)	-2.55 (-19.49, 19.18) RR 0.97 (0.74, 1.26)		
AK001						2.54 (-27.11, 51.03) RR 1.03 (0.63, 1.69)	-0.20 (-1.61, 1.21)	
Étokimab	-1.30 (-8.99, 6.40)					188.14 (-59.76, 4879.1) RR 3.55 (0.19, 67.13)	-0.33 (-1.58, 0.92)	
Désensibilisation à l'AAS	-10.61 (-14.51, -6.71)	-2.74 (-3.92, -1.57)	2.72 (-1.17, 6.61)		-16.00 (-19.79, 0.21) RR 0.24 (0.06, 1.01)	209.21 (8.30, 901.87) RR 3.84 (1.11, 13.22)	-0.95 (-2.44, 0.55)	-0.31 (-3.50, 2.88)

Classification de l'intervention (cases colorées)			Certitude (cases grisées)	
Les plus bénéfiques	Modérément bénéfiques	Les moins bénéfiques/ pas clairement différents du placebo	Aucune donnée (case vide)	Élevée/modérée (teinte pleine)
Les plus nocifs	Modérément nocifs			Faible/très faible (ligne pointillée)

QVLS, qualité de vie liée à la santé; SNOT-22, questionnaire à 22 points d'évaluation des symptômes sinonasaux (sino-nasal outcome test 22); EVA, échelle visuelle analogique; UPSIT, test d'identification des odeurs de l'Université de Pennsylvanie (University of Pennsylvania Smell Identification Test); CSO, corticostéroïdes oraux; TDM, tomodynamométrie; LMK, Lund-Mackay

*Le risque attendu pour chaque résultat obtenu avec les soins standard est indiqué dans la ligne grise du tableau.

Les chiffres indiqués dans les cases colorées représentent les différences moyennes estimées (IC de 95 %) pour la QVLS, les symptômes, l'odorat, la taille des polypes nasaux et le résultat TDM, ainsi que les différences dans le risque absolu (IC de 95 %) pour 100 patients (avec les risques relatifs [IC de 95 %] connexes) pour le traitement de secours par CSO, la chirurgie de secours des polypes nasaux et les effets indésirables par rapport aux soins standard.

†La seule échelle présentée où plus le score est élevé, plus le résultat est meilleur. Pour toutes les autres échelles présentées, des scores plus élevés indiquent un résultat pire.

Certitude selon GRADE^{24,29}

Certitude élevée – Il est très peu probable que des recherches supplémentaires modifient notre confiance dans l'estimation de l'effet.

Certitude modérée – Il est probable que des recherches supplémentaires aient une incidence importante sur notre confiance dans l'estimation de l'effet et qu'elles puissent modifier l'estimation.

Faible certitude – Il est très probable que des recherches supplémentaires aient une incidence importante sur notre confiance dans l'estimation de l'effet et qu'elles modifient l'estimation.

Très faible certitude – Toute estimation de l'effet est très incertaine.

Coût du traitement biologique :

Le coût du traitement par anticorps monoclonaux est significatif par rapport au traitement habituel. Le coût annuel du traitement se situe entre 20 000 \$ et 33 000 \$, alors que le coût annuel de la chirurgie endoscopique fonctionnelle des sinus (FESS) est estimé à 3 510 \$ au Canada²⁸. Une analyse récente, basée sur un modèle de Markov, visait à comparer le rapport coût-efficacité du traitement par FESS par rapport au dupilumab chez des patients atteints de RSCaPN. Le rapport coût-efficacité de la FESS s'est avéré meilleur que celui du dupilumab, quelle que soit la fréquence des reprises chirurgicales et quel que soit le coût annuel du dupilumab au-delà de 855 \$. Il va falloir réaliser d'autres études pour isoler de potentiels phénotypes ou endotypes qui seront beaucoup plus réceptifs au dupilumab et avec un bon rapport coût-efficacité²⁹.

Conclusion :

Le traitement par anticorps monoclonaux change réellement la vie des patients présentant une forme grave de RSCaPN. La plupart des cas de RSCaPN peuvent être pris en charge de façon efficace à l'aide de corticostéroïdes par voie nasale et d'une intervention chirurgicale complète. Le traitement biologique doit être abordé avec les patients dans le cadre d'un algorithme thérapeutique potentiel et proposé si le traitement chirurgical est contraindiqué, ou s'il a déjà été pratiqué et n'offre plus aucun espoir. L'étendue des interventions chirurgicales pratiquées en cas de RSCaPN peut être très variée. Les patients peuvent subir de multiples polypectomies sans obtenir de réponse complète ou adéquate, cela souligne donc l'importance de

la TDM et de l'examen par un chirurgien expérimenté dans l'optique de déterminer quelles seront les étapes suivantes. La présence de comorbidités peut également contribuer au choix des patients adéquats, des patients atteints d'une MREA, par exemple.

Des auteurs de divers pays continuent à essayer de définir un protocole thérapeutique anti-RSCaPN clair à base d'agents biologiques³⁰⁻³². Ces déclarations de consensus et directives publiées concluent universellement que les agents biologiques doivent être envisagés chez les patients présentant une maladie récalcitrante, après un traitement médical et chirurgical adéquat, et chez ceux présentant des comorbidités significatives.

Un consensus canadien sur la rhinologie a été publié; il comprend 11 déclarations destinées à guider le traitement biologique de la RSCaPN³³. Dans le cadre de ces déclarations, une considération clé à prendre en compte avant l'initiation du traitement implique de savoir si une intervention adéquate des sinus a été ou non réalisée. Ce même groupe de consensus canadien sur la rhinologie note qu'au Canada les traitements biologiques indiqués pour l'asthme peuvent coûter entre 600 \$ et 4 000 \$ par flacon/seringue. Une évaluation économétrique récente a démontré qu'en cas de RSCaPN, le rapport coût-efficacité de la chirurgie d'emblée est meilleur qu'avec le dupilumab. Cependant, au vu des directives publiées, il est parfaitement clair que les patients qui nécessiteraient plus d'une reprise chirurgicale vont probablement en avoir besoin régulièrement et que les intervalles entre les interventions iront en diminuant au fil du temps. Ainsi, il

est nécessaire de réaliser une analyse coût-utilité dans le cadre de ce scénario clinique pour répondre à la question de savoir quel traitement – biologique ou chirurgical – constitue la meilleure approche du point de vue coût-efficacité, et quelles populations spécifiques de patients en tireraient le plus grand avantage³³. En outre, il faut évaluer de façon objective la réponse des patients au traitement biologique, par endoscopie endonasale ou TDM, 16 semaines après l'instauration du traitement. On peut pratiquer cette évaluation clinique par endoscopie nasale avec fibre optique ou par TDM. Il n'est pas nécessaire de réaliser une TDM chez les patients asymptomatiques dont l'amélioration des scores subjectifs est actée par le biais de questionnaires et de l'amélioration du score objectif endonasal. En général, on recommande une évaluation endoscopique, car elle est plus facile à réaliser, coûte moins cher et n'est pas associée à des radiations (bien que les radiations associées à une TDM des sinus soient minimales et équivalentes à environ 6 examens à rayons X du thorax). S'il y a une perte de réponse, la comparaison des TDM avant et après le traitement permettrait aux personnes n'ayant pas accès à l'endoscopie d'évaluer si la poursuite du traitement biologique se justifie.

En résumé : la RSCaPN est une maladie chronique complexe qui touche environ 10 % de la population. La compréhension de la physiopathologie de cette maladie continue à évoluer, l'éventail thérapeutique actuel englobant l'administration d'agents thérapeutiques et la réalisation d'interventions chirurgicales. Chez la vaste majorité des patients atteints de RSCaPN, des techniques

chirurgicales sophistiquées et une bonne adhésion au traitement topique permettent d'obtenir un excellent contrôle des symptômes. Alors que les médecins s'efforcent d'obtenir des résultats optimaux pour leurs patients atteints de RSCaPN, au fur et à mesure que de nouveaux anticorps monoclonaux émergent, il sera important de s'assurer que les calculs adéquats du rapport risques-avantages sont pris en compte concernant le traitement biologique de patients ciblés atteints de RSCaPN, en plus de l'appréciation des coûts directs et indirects pour le système de santé.

RÉFÉRENCES :

- Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1–464.
- Shi JB, Fu QL, Zhang H, Cheng L, Wang YJ, Zhu DD, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. *Allergy*. 2015 May;70(5):533–9.
- Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, Young AJ, Kennedy TL, Scott Greene J, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy*. 2017 Feb;72(2):274–81.
- Soler ZM, Wittenberg E, Schlosser RJ, Mace JC, Smith TL. Health state utility values in patients undergoing endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 2011 Dec 1;121(12):2672–8.
- Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, Bleier B, DeConde A, Luong AU, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021 Mar;11(3):213–739.
- Rudmik L, Smith TL, Schlosser RJ, Hwang PH, Mace JC, Soler ZM. Productivity costs in patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2014 Sep;124(9):2007–12.
- Divekar R, Kita H. Recent advances in epithelium-derived cytokines (IL-33, IL-25, and thymic stromal lymphopoietin) and allergic inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015 Feb;15(1):98–103.
- Hens G, Vanaudenaerde BM, Bullens DMA, Piessens M, Decramer M, Dupont LJ, et al. Sinonasal pathology in nonallergic asthma and COPD: “united airway disease” beyond the scope of allergy. *Allergy*. 2008 Mar;63(3):261–7.
- Lin DC, Chandra RK, Tan BK, Zirkle W, Conley DB, Grammer LC, et al. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2011 Aug 1;25(4):205–8.
- Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, Vernhet H, Vachier I, Godard P, et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Jan;107(1):73–80.
- Garcia Cruz ML, Jimenez-Chobillon MA, Teran LM. Rhinosinusitis and aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy (Cairo)*. 2012 Jul 4;2012:273752.
- Leung RM, Dinnie K, Smith TL. When do the risks of repeated courses of corticosteroids exceed the risks of surgery? *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014 Nov;4(11):871–6. doi: 10.1002/alr.21377. Epub 2014 Aug 21. PMID: 25145900.
- Smith KA, Orlandi RR, Oakley G, Meeks H, Curtin K, Alt JA. Long-term revision rates for endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019 Apr;9(4):402–8.
- DeConde AS, Suh JD, Mace JC, Alt JA, Smith TL. Outcomes of complete vs targeted approaches to endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015 Aug;5(8):691–700.
- Loftus CA, Soler ZM, Koochakzadeh S, Desiato VM, Yoo F, Nguyen SA, et al. Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: meta-analysis of risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 Feb;10(2):199–207.
- Bachert C, Pawankar R, Zhang L, Bunnag C, Fokkens WJ, Hamilos DL, et al. ICON: chronic rhinosinusitis. *World Allergy Organiz J*. 2014 Oct 27;7(1):25.
- Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Sep;146(3):595–605.
- Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016 Feb 2;315(5):469–79.
- Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019 Nov 2;394(10209):1638–50.
- Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jan 15;167(2):199–204.
- Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, Scadding GK, Gevaert P, Nasser S, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Oct;140(4):1024–1031.e14.
- Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Apr 16;
- Hoch HE, Anderson WC, Szeffler SJ. Modern molecular therapies for application in managing childhood asthma. *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. Elsevier; 2019. p. 747–755.e3.
- Bachert C, Han JK, Desrosiers MY, Gevaert P, Heffler E, Hopkins C, et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Sep 29;
- Emson C, Corren J, Salapa K, Hellqvist Å, Parnes JR, Colice G. Efficacy of Tezepelumab in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma with and without Nasal Polyposis: A Post Hoc Analysis of the Phase 2b PATHWAY Study. *J Asthma Allergy*. 2021 Feb 3;14:91–9.
- AnaptysBio Presents Updated Data from Etokimab Phase 2a Proof-of-Concept Clinical Trial in Severe Eosinophilic Asthma | AnaptysBio, Inc. [Internet]. [cited 2021 Dec 10]. Available from: <https://ir.anaptysbio.com/news-releases/news-release-details/anaptysbio-presents-updated-data-etokimab-phase-2a-proof-concept>
- Oykhman P, Paramo FA, Bousquet J, Kennedy DW, Brignardello-Petersen R, Chu DK. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Sep 17;
- Au J, Rudmik L. Cost of outpatient endoscopic sinus surgery from the perspective of the Canadian government: a time-driven activity-based costing approach. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013 Sep;3(9):748–54.
- Scangas GA, Wu AW, Ting JY, Metson R, Walgama E, Shrimme MG, et al. Cost utility analysis of dupilumab versus endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Laryngoscope*. 2021 Jan;131(1):E26–33.
- Roland LT, Smith TL, Schlosser RJ, Soler ZM, Peters AT, Laidlaw TM, et al. Guidance for contemporary use of biologics in management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: discussion from a National Institutes of Health-sponsored workshop. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 Sep;10(9):1037–42.
- Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjermer L, Bousquet J, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019 Dec;74(12):2312–9.
- Smith KA, Pulsipher A, Gabrielsen DA, Alt JA. Biologics in chronic rhinosinusitis: an update and thoughts for future directions. *Am J Rhinol Allergy*. 2018 Sep;32(5):412–23.
- Thamboo A, Kilty S, Witterick I, Chan Y, Chin CJ, Janjua A, et al. Canadian Rhinology Working Group consensus statement: biologic therapies for chronic rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Mar 9;50(1):15.

Sur la liste des médicaments remboursés de l'ON et de la SK Maintenant remboursé par la RAMQ



Un soulagement puissant de la rhinite allergique* associé à un excellent profil de tolérabilité¹.

Les réactions indésirables fréquentes (1 à 10 %) lors d'essais cliniques de 2 à 6 semaines menés auprès de patients atteints de RAS ou de RAP (≥ 12 ans) dans les groupes Omnaris® et placebo comprenaient l'épistaxis (2,7 % vs 2,1 %), l'irritation des voies nasales (2,4 % vs 2,2 %) et les céphalées (1,3 % vs 0,7 %). Les réactions indésirables les plus souvent rapportées lors de la prise d'Omnaris® dans le cadre d'un essai de 52 semaines mené auprès de patients atteints de RAP ≥ 12 ans étaient l'épistaxis (8,4 % vs 6,3 % placebo), l'irritation des voies nasales (4,3 % vs 3,6 % placebo) et les céphalées (1,6 % vs 0,5 % placebo).

Indication :

Omnaris® (ciclésionide en vaporisateur nasal) est indiqué pour traitement de la rhinite allergique saisonnière, y compris le rhume des foins, et de la rhinite allergique perannuelle chez l'adulte et chez les adolescents âgés de 12 ans et plus.

Contre-indications :

- Patients atteints de tuberculose

Mises en garde et précautions pertinentes :

- Les patients qui prennent des immunosuppresseurs sont plus susceptibles de contracter une infection que les personnes en santé.
- Les patients doivent faire l'objet d'un examen périodique visant à détecter des changements ou des signes éventuels d'effets indésirables touchant la muqueuse nasale (p. ex. Candida albicans).
- Ne pas utiliser chez les patients qui ont récemment présenté des ulcères dans la cloison des fosses nasales, qui ont subi une intervention chirurgicale du nez ou un traumatisme nasal, avant la guérison complète.
- Surveiller la croissance des enfants et des adolescents.

- N'utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement que si l'usage est justifié.
- Les nourrissons nés de mères ayant reçu des corticostéroïdes pendant la grossesse doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter tout signe d'insuffisance surrénale.
- Le passage d'une corticothérapie générale à une corticothérapie topique peut s'accompagner de signes d'insuffisance surrénale; il faut surveiller de près l'état des patients. La diminution rapide de la posologie du corticostéroïde à action générale après un traitement de longue durée peut exacerber gravement les symptômes des patients atteints d'asthme ou d'autres troubles cliniques.
- Il faut l'administrer avec précaution, le cas échéant, chez les patients atteints d'une infection fongique ou bactérienne localisée ou générale, d'une infection virale ou parasitaire générale ou d'herpès oculaire qui n'a pas été traité.
- Utiliser avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité connue à d'autres corticostéroïdes.

- De rares cas de respiration sifflante, de perforation de la cloison des fosses nasales, de cataractes, de glaucome et d'augmentation de la pression intra-oculaire ont été signalés à la suite de l'administration de corticostéroïdes par voie intranasale.
- Son usage n'est pas approuvé chez les patients de moins de 12 ans.
- On ne peut exclure la possibilité que certains patients plus âgés manifestent une plus grande sensibilité.

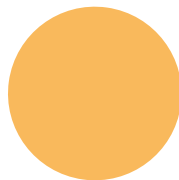
Pour de plus amples renseignements :

Pour obtenir de l'information importante sur les conditions d'emploi, les contre-indications, les mises en garde, les précautions, les réactions indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie, veuillez consulter la monographie du produit au <https://www.astrazeneca.ca/content/dam/az-ca/frenchassets/Ourmedicines/omnaris-product-monograph-fr.pdf>. On peut également se procurer la monographie en appelant AstraZeneca Canada au 1-800-668-6000.

* La rhinite allergique saisonnière, y compris le rhume des foins, et la rhinite allergique perannuelle

RÉFÉRENCE : 1. Monographie d'Omnaris® (ciclésionide). Covis Pharma GmbH, Février 2021.

AU SUJET DES AUTEURES



Gabrielle Veillet-Lemay, MD

La Dre Veillet-Lemay accomplit actuellement son programme de résidence en dermatologie à l'Université d'Ottawa. Elle a obtenu son diplôme de docteure en médecine à l'Université d'Ottawa en 2018.

La Dre Veillet-Lemay aime tous les aspects de la dermatologie, mais elle ressent un intérêt clinique particulier pour la dermatite de contact allergique, la dermatite atopique et la dermatologie pédiatrique.



Melanie Pratt, MD

Melanie Pratt est professeure de médecine clinique à l'Université d'Ottawa. Elle s'intéresse en particulier à la dermatite de contact et à la dermatose professionnelle.

Depuis 20 ans, elle donne des cours pratiques sur les dermatites à l'Hôpital d'Ottawa, où elle traite plus de 500 cas de dermatite de contact chaque année.

La Dre Pratt est membre du Groupe nord-américain de la dermatite de contact et a été présidente de la Société américaine de la dermatite de contact ainsi que du Groupe canadien de la dermatite de contact. Ses domaines de recherche clinique ont tous trait aux dermatites de contact. Elle s'intéresse tout particulièrement à l'allergie aux textiles et aux cas de dermatose professionnelle de contact.

La Dre Pratt joue un rôle de mentore pour des dizaines d'étudiants en médecine et de dermatologues résidents dans le domaine de la dermatologie générale et de la dermatite de contact. Elle donne régulièrement des conférences en la matière aux niveaux local, provincial, national et international.



L'APPROCHE D'UN DERMATOLOGUE EN MATIÈRE DE TESTS ÉPICUTANÉS : INDICATIONS, ÉCUEILS ET AVANTAGES

PRÉSENTATION :

La dermatite de contact allergique (DCA) est une réaction d'hypersensibilité retardée de type IV médiée par les lymphocytes T qui se produit après une exposition topique ou systémique à un allergène. Le test épicutané est la méthode diagnostique de référence de la DCA. Afin que le médecin puisse établir une approche ciblée et personnalisée, qui accentuera la portée diagnostique du test pour chaque patient, il doit s'informer en détail des antécédents du patient, notamment : ses antécédents médicaux, son parcours professionnel, ses loisirs, les expositions topiques ou systémiques, et la/les partie(s) touchée(s) tout en connaissant les allergènes courants.

Indications et approche :

Parmi les indications importantes relatives au test épicutané, on trouve : a) l'apparition soudaine d'une nouvelle dermatite, b) une poussée aiguë d'une dermatite chronique et, c) une dermatite qui ne répond pas aux traitements topiques ou systémiques habituels. Parmi les principaux sites

d'apparition d'une DCA, on trouve, notamment : les paupières, les lèvres, les mains, les pieds ainsi qu'une répartition étendue; tout cela entraîne la plupart des consultations. Ces sites particuliers sont également fréquemment associés à des allergènes spécifiques (**Tableau 1**); cela vient étayer la justification d'une approche régionale des tests épicutanés. Si ces sites figurent parmi les plus courants, il est important de rappeler que la DCA peut toucher n'importe quelle zone du corps. La plupart des patients atteints d'une dermatite chronique des mains devraient se prêter à un test épicutané, car l'étiologie est bien souvent multifactorielle et peut recouvrir : la dermatite atopique endogène, la dermatite de contact irritant (p. ex. : travail en milieu humide, lavage fréquent des mains) ainsi que des DCA simultanées jouant chacune un rôle potentiel.

Certains médecins auraient tout avantage à fournir aux patients un questionnaire approfondi avant de procéder à l'évaluation. Si les questionnaires peuvent s'avérer utiles, ils peuvent également fournir des informations

SITE	ALLERGÈNES COURANTS	SOURCES COURANTES
Paupières	MCI/MI, parfum, baume du Pérou, nickel, néomycine, MDBGN, quaternium-15, cobalt, DMDM hydantoïne, amidoamine, CAPB, thiuram mix, bacitracine, aldéhyde cinnamique, acétate de tocophérol, formaldéhyde tosylamide, propylène glycol, acrylate d'éthyle, MMA, colophane, ylang-ylang, lanoline, or ⁴ Médicaments à visée ophtalmique tels que des antibiotiques (plus particulièrement les aminoglycosides), néomycine, tobramycine, corticostéroïdes, 21-pivalate de tixocortol, budésonide, butyrate d'hydrocortisone, HEMA, chlorure de benzalkonium ⁵	Shampooings, démêlants, maquillage, crèmes hydratantes, produits nettoyants, crème pour les yeux, lingettes humides, bijoux, médicaments topiques, ongles artificiels, colles/adhésifs, parfums ⁴ , recourbe-cils, lunettes, pinces, applicateurs de maquillage, lentilles de contact (HEMA), gouttes pour les yeux avec médicament ⁵
Lèvres	MCI/MI, rosine, propolis, fragrance mix, baume du Pérou, nickel, néomycine, cobalt, propylène glycol, lanoline, gallates, menthe poivrée, aldéhyde cinnamique, bacitracine, benzophénone-3, huile de melaleuca, budésonide, formaldéhyde, dichromate de potassium, formaldéhyde tosylamide ⁶	Baumes pour les lèvres, rouge à lèvres, maquillage, produits cosmétiques, crèmes hydratantes, crèmes solaires, produits d'hygiène buccale, produits dentaires, ongles artificiels, médicaments topiques ⁶
Mains	Nickel, MCI/MI, formaldéhyde, quaternium-15, parfum, néomycine, bacitracine, baume du Pérou, cobalt, carba mix, thiuram mix, PPD, dichromate de potassium, diphenyl guanidine, HEMA, chlorure de benzalkonium, propylène glycol, lanoline ⁷	Gants, savons/produits nettoyants, bijoux, appareils électroniques, pièces de monnaie, outils ⁷ , crèmes hydratantes, produits de soins personnels, médicaments topiques, ongles acryliques
Pieds	Dichromate de potassium, PTBFR, thiuram mix, dialkylthiourés, carba mix, colophane, mercaptobenzothiazole, PPD, IPBC, mélange de caoutchouc noir ⁸	Doublures/semelles intérieures de chaussures en caoutchouc, adhésifs de chaussures, agent de tannage du cuir, teintures pour tissus dans les chaussures, chaussettes et bas ⁹
Autres	Vulve Parfums, conservateurs (p. ex. : quaternium-15, paraben mix, MCI/MI, dichlorhydrate d'éthylènediamine), médicaments (p. ex. : néomycine, bacitracine, clotrimazole, tixocortol-21-pivalate, benzocaïne), métaux (nickel, cobalt), extraits de plantes, arômes (p. ex. : menthe poivrée), émoullissants/véhicules (p. ex. : propylène glycol, lanoline, glycérine), acrylates, accélérateurs de vulcanisation ¹⁰	Médicaments topiques, produits nettoyants, préservatifs, douches, produits pour l'hygiène intime, serviettes hygiéniques, lingettes, produits cosmétiques ¹⁰
	Dermatite de contact d'origine professionnelle (généralement au visage/aux mains) Carba mix, thiuram mix, MI, bisphénol A, résine époxy, formaldéhyde, nickel, PPD ¹¹ <i>Emplois</i> : techniciens d'entretien, opérateurs/assembleurs/inspecteurs de machines, ouvriers de précision, mécaniciens/réparateurs, professionnels de la santé, coiffeurs ¹¹	Gants, équipements de sécurité (masques, respirateurs), adhésifs, colles, liants, peintures, fluides pour la transformation des métaux, huiles de coupe, outils, ciment, teintures pour les cheveux, savons, crèmes hydratantes ¹¹
	Enfants Nickel, cobalt, néomycine, bacitracine, baume du Pérou, parfums, formaldéhyde, MCI/MI, lanoline, propylène glycol, CAPB ¹²	Bijoux, jouets, appareils électroniques, antibiotiques topiques, équipements sportifs, produits de soins personnels, parfums, produits nettoyants, jouets, colle, pâte gluante, crème hydratante, baume pour les lèvres, aliments emballés ¹²
	Dispositifs pour les diabétiques IBOA, MMA, DMAA, cyanoacrylates, résine époxy, colophane ¹³	Pompe à insuline et glucomètres, plus particulièrement les adhésifs, circuits imprimés, plastiques et tubulures ¹³
	Cuir chevelu PPD, parfum, nickel, baume du Pérou, aldéhyde cinnamique, MCI/MI, IPBC, oléamidopropyl diméthylamine, MDBGN/PE ¹⁴	Shampooings/démêlants, teintures pour cheveux, produits pour les cheveux, appareils de coiffure, bijoux, lunettes ¹⁴
	Dermatite photoallergique de contact Oxybenzone, fentichlor, kétoprofène, avobenzone, benzophénone-8, parfum (musc ambrette, santal), benzophénone-4, padimate O, octyl méthoxycinnamate, PABA, triclosan, chlorhexidine, SQL, thiourée ¹⁵	Crèmes solaires, médicaments, anti-microbiens, extraits de plantes, produits parfumés

*MDBGN/PE = méthyl dibromoglutaronitrile-phénoxyéthanol; PPD = paraphénylènediamine; AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien; HEMA = 2-hydroxyéthyl-méthacrylate; PTBFR = résine de p-tert-butylphénol-formaldéhyde; CAPB = cocamidopropyl bétaïne; MCI/MI = méthylchloroisothiazolinone/méthylisothiazolinone; IPBC = 3-iodo-2-propynyl-butylcarbamate; SQL = sesquiterpène lactone; MMA = méthyl méthacrylate; IBOA = isobornyl acrylate; DMAA = diméthylacrylamide; PABA = acide para-aminobenzoïque

Tableau 1. Exemples d'allergènes courants sur la base du site touché; avec l'aimable autorisation des Docteurs Veillet-Lemay et Pratt

SITE	TABLEAU CLINIQUE
Mains	Éruption papulo-vésiculaire sur la surface de la paume des mains et des doigts, qui s'étend sur les surfaces dorsales et latérales des doigts et dorsale de la main. La dermatite s'étend souvent jusqu'à l'avant-bras (faces antérieure et postérieure)
Paupières	Éruption papulo-vésiculaire et/ou œdémateuse +/- squameuse touchant les paupières supérieure et inférieure
Lèvres	Dermatite papulo-vésiculaire et/ou squameuse touchant les lèvres supérieure et inférieure, et s'étendant jusqu'à la région périorale
Pieds	Éruption papulo-vésiculaire touchant la face dorsale de l'avant du pied ainsi que la face dorsale du gros orteil en plus de la plante du pied
Étendue	Épisodes explosifs épisodiques de type vésiculaire qui durent de quelques semaines à plusieurs mois. Parmi les variantes, on trouve : la dermatite de contact photodistribuée, transmissible par l'air, la dermatite de contact systémique, l'érythème symétrique des zones glutéale et inguinale, et d'autres zones de flexion ¹⁶

Tableau 2. Présentation clinique de la dermatite de contact allergique sur la base du site; avec l'aimable autorisation des Docteurs Veillet-Lemay et Pratt

n'ayant aucun rapport avec le problème du/de la patient(e). Les questions posées doivent être ciblées dans le cadre d'une approche régionale et nécessitent une connaissance des principales sources d'allergènes provoquant une DCA à des endroits spécifiques. Parmi les informations pertinentes à récupérer, on trouve, notamment : l'âge du/de la patient(e), le sexe, les comorbidités (avec une attention particulière aux antécédents d'atopie dont l'eczéma, l'asthme et les allergies saisonnières), les médicaments (notamment les préparations, dispositifs médicaux ou remèdes à base d'herbes en vente libre), les problèmes médicaux sous-jacents, notamment toute DCA déjà diagnostiquée, l'activité professionnelle et les loisirs (notamment l'utilisation d'équipements sportifs, d'articles spécialisés, de cosmétiques, la façon de faire sa toilette, etc.).

Concernant la DCA, la poussée initiale est souvent décrite comme une éruption papulo-vésiculaire prurigineuse érythémateuse qui se dissémine puis se résorbe par desquamation. La morphologie de la DCA varie en fonction du site touché (**Tableau 2**) et du stade de la dermatite (à savoir : aigu par rapport à chronique). Le médecin doit demander au/à la patient(e) d'indiquer précisément quelles parties du corps sont touchées. Si

le/la patient(e) peut amener des photos de la dermatite lors de la consultation, cela peut s'avérer très utile, surtout si elle s'est résorbée entre-temps. Il est également crucial d'établir le déroulement clinique de l'éruption. En général, la DCA apparaît quelque temps (24 à 48 heures) après l'exposition à l'allergène et peut durer quelques jours ou semaines, alors que les réactions de type urticaire sont habituellement visibles quelques minutes à quelques heures après exposition, et les lésions individuelles se résorbent en 24 heures. On peut confondre la DCA avec d'autres dermatoses telles que l'urticaire, la dermatite de contact irritant, la gale, l'acné rosacée, la dermatite séborrhéique, le psoriasis et le lichen plan; d'où des consultations et des tests épicutanés inutiles. Pour contribuer au dépistage de ces patients, éviter les tests épicutanés inutiles et favoriser une bonne prise en charge, il peut s'avérer utile de réaliser une pré-évaluation des cas envoyés par des praticiens qui ne sont pas dermatologues.

Lorsqu'on envisage une exposition à des allergènes en lien avec l'activité professionnelle, il faut demander au/à la patient(e) si les crises se produisent au travail et si l'on constate une amélioration la fin de semaine ou pendant les vacances. Ainsi, l'environnement professionnel d'un coiffeur est très

différent de celui d'un mécanicien; ils ne sont potentiellement pas exposés aux mêmes allergènes clés, et le médecin doit connaître ceux qui sont associés à chaque activité.

Il convient également d'approfondir les recherches sur l'exposition des patients à d'autres allergènes potentiels et poser des questions comme, par exemple : « Est-ce que vous utilisez des huiles essentielles chez vous? ». Le/la patient(e) a-t-il/elle essayé de traiter sa dermatite à l'aide d'une crème antimicrobienne ou d'un remède à base d'herbes vendus en vente libre? À quels allergènes le/la patient(e) est-il/elle exposé(e) dans le cadre de son travail? Est-il/elle exposé(e) à des équipements spéciaux dans le cadre de ses loisirs (gants, lunettes, équipement sportif, peinture, etc.)?

Il faut inciter les patients à amener leurs produits de soins lors des consultations (ou une photographie des produits où figure la composition). Cela comprend : les shampooings, les après-shampooings/démêlants, les savons, les crèmes hydratantes, les détergents pour la lessive, les produits pour la vaisselle/lave-vaisselle, les cosmétiques, les médicaments à application locale, etc. Le médecin doit examiner la composition de chaque produit pour y repérer les allergènes



AIDEZ À PRÉVENIR DES CRISES D'ANGIOÈDÈME HÉRÉDITAIRE (AOH) AVEC UNE DOSE SOUS-CUTANÉE DE 2 mL TOUTES LES 2 SEMAINES

Maintenant offert dans une seringue préremplie pratique

TAKHZYRO^{MD} n'est pas destiné au traitement des crises d'AOH aiguës.

La dose recommandée de TAKHZYRO est de 300 mg toutes les 2 semaines[†]

- Un intervalle posologique de 300 mg toutes les 4 semaines peut être envisagé si le patient est bien contrôlé (p. ex., sans crise) pour plus de 6 mois

1 injection sous-cutanée de 2 mL

- Chaque dose de TAKHZYRO est présentée sous la forme d'une solution prête à utiliser
 - Offerte dans un flacon ou dans une seringue préremplie[‡]
- Aucune reconstitution ni dilution



TAKHZYRO est conçu pour être utilisé sous la supervision d'un professionnel de la santé. Après avoir reçu la formation nécessaire sur la technique d'injection sous-cutanée, le patient peut s'autoadministrer TAKHZYRO, ou l'aidant peut administrer TAKHZYRO au patient, si le professionnel de la santé estime qu'il s'agit d'une pratique appropriée.

Rappelez à vos patients de prendre leur TAKHZYRO comme prescrit, même si vos patients sont bien contrôlés (p. ex. sans crise).

TAKHZYRO est indiqué pour la prévention systématique des crises d'AOH chez les adolescents et les adultes.

Consultez la monographie du produit au www.takeda.com/fr-ca/takhzyromp pour en savoir plus sur les :

- Mises en garde et précautions pertinentes concernant la conduite et l'opération de machinerie, l'hypersensibilité, la fertilité, la grossesse, l'allaitement et l'immunogénicité
- Conditions d'utilisation clinique, effets indésirables, interactions médicamenteuses et instructions posologiques

Vous pouvez également obtenir la monographie de produit en téléphonant au 1 800 268-2772.

[†] Veuillez consulter la monographie de produit pour la posologie et les instructions complètes d'administration.

[‡] La seringue préremplie pourrait ne pas être disponible immédiatement dans certaines provinces.

Référence : Takeda Canada Inc. Monographie de produit de TAKHZYRO (lanadélumab injectable). 22 mars 2021.



Les images présentent des mannequins et sont utilisées à des fins d'illustration seulement. TAKHZYRO^{MD} est une marque de commerce déposée de Dyax Corp.

Takeda Canada Inc.
www.takeda.com/fr-ca

TAKEDA^{MC} et le logo TAKEDA^{MD} sont des marques de commerce de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.

© 2022 Takeda Pharmaceutical Company Limited. Tous droits réservés.



TAKHZYRO^{MD}
lanadélumab injectable

PRMCDA/CA/TAKH/0015

potentiels. Ce processus doit permettre de cibler l'approche du test épicutané, et contribuer à mieux conseiller et informer les patients une fois établis les résultats finaux. Associé à l'expérience, ce processus peut devenir très efficace. Dans certains cas, il peut s'avérer utile de pratiquer un test épicutané avec les produits du/de la patient(e). Les produits à laisser sur la peau (p. ex. : crème hydratante et médicaments topiques) sont appliqués tels quels, tandis que les produits à rincer (p. ex. : shampooing, démêlant, savon) sont appliqués selon la technique du test épicutané « ouvert ». Le test « ouvert » se pratique en utilisant un coton-tige pour appliquer une fine couche de

produit sur une petite surface de peau préalablement marquée, puis on laisse le produit sécher à l'air libre. Les allergènes liés à l'activité professionnelle (p. ex. : résines époxy, acrylates, isocyanates, etc.) doivent être dilués de manière appropriée avant l'application. On peut utiliser le manuel très complet, écrit par De Groot, pour trouver la dilution adéquate et les vecteurs de divers produits chimiques en vue du test épicutané¹. Enfin, concernant les tests à réaliser sur des éléments solides, tels que les équipements sportifs, les gants, les glucomètres, les dispositifs pour stomies, les pansements, les tissus ou les chaussures, il faut découper un petit morceau du matériau, d'environ 3 cm², le placer sur la

peau du/de la patient(e) et le recouvrir avec du ruban adhésif médical en non-tissé respirant. Au bout de quatre à cinq jours, on peut enlever le produit et interpréter les résultats du test épicutané. Une fois que le test épicutané est terminé et que le diagnostic de DCA a été posé pour ce/cette patient(e), on peut réaliser un « test d'usage » pour confirmer. Lors du « test d'usage », on applique sur la peau un produit auquel le/la patient(e) est allergique, sur une petite zone circulaire (d'environ 3 cm de diamètre) de la face antérieure de l'avant-bras, deux fois par jour pendant cinq jours, afin de tenter de reproduire la poussée de DCA initiale.

Afin de ne pas fausser le test épicutané, il faut dire au/à la patient(e) de ne plus utiliser les produits susceptibles d'avoir provoqué la DCA. Cela inclut : les huiles essentielles (bougies parfumées, huiles de massage, diffuseurs de parfums), les teintures pour les cheveux, les cosmétiques, les parfums, etc. Il faut fournir aux patients une liste de produits (shampooings, démêlants, crèmes hydratantes, détergents pour la lessive, produits pour la vaisselle, etc.) ne contenant pas les principaux allergènes. Si l'on soupçonne que la DCA est liée à l'activité professionnelle, le médecin peut rédiger une lettre pour exempter le/la patient(e) de son travail actuel ou demander qu'il/elle soit placé(e) dans un environnement de travail différent jusqu'à ce qu'on réalise le test épicutané. Si le/la patient(e) doit utiliser un traitement topique pour soigner sa dermatite alors que le test épicutané est en cours, mieux vaut utiliser des pommades sans propylène glycol telles que la crème pour le corps au valérate de bétaméthasone à 1 % (un stéroïde du groupe III associé à moins de

ALLERGÈNE (CONCENTRATION %)	RÉSULTAT POSITIF DU TEST ÉPICUTANÉ (%)
Sulfate de nickel (2,5)	16,2
Méthylisothiazolinone (0,2)	15,3
Méthylchloroisothiazolinone/ méthylisothiazolinone (0,02)	11,0
Fragrance mix (8,0)	9,2
Hydroperoxyde de linalol (1,0)	8,9
Formaldéhyde (2,0)	7,4
Formaldéhyde (1,0)	5,4
Benzisothiazolinone (0,10)	7,3
Baume du Pérou (25,0)	7,1
Chlorure de cobalt hexahydrate (1,0)	6,7
Phénylènediamine (1,0)	5,6
Bacitracine (20,0)	5,5
Sulfate de néomycine (20,0)	5,4
Propolis (10,0)	4,7
Fragrance mix II (14,0)	4,4
Alcool de lanoline (50,0)	4,4
Propylène glycol (100)	3,8
Oléamidopropyl diméthylamine (0,1)	3,7
Carba mix (3,0)	3,4
Quaternium-15 (2,0)	3,4
Thiuram mix (1,0)	3,4

Tableau 3. Les vingt résultats de tests épicutanés positifs les plus courants, d'après les résultats de tests épicutanés du North American Contact Dermatitis Group de 2017 à 2018 par DeKoven et al³; avec l'aimable autorisation des Docteurs Veillet-Lemay et Pratt

Agent	Opinion consensuelle
Corticostéroïdes à usage topique sur le site du test	Éviter entre 3 et 7 jours
Exposition du site du test aux ultraviolets	Éviter pendant une semaine
Prednisone par voie orale	Test possible si la dose est ≤ 10 mg; cependant, mieux arrêter complètement avant le test épicutané, pendant 2 semaines
Triamcinolone par voie intramusculaire (40 mg)	Ne pas réaliser le test épicutané au cours des 4 semaines suivant l'injection
Méthotrexate	N'a que peu d'effets, voire aucun, sur les résultats du test épicutané
Inhibiteurs du TNF- α	N'a que peu d'effets, voire aucun, sur les résultats du test épicutané
Ustékinumab	N'a que peu d'effets, voire aucun, sur les résultats du test épicutané
Azathioprine	Inhibition des résultats en fonction de la dose
Cyclosporine	Inhibition des résultats en fonction de la dose
Mycophénolate mofétil	Inhibition des résultats en fonction de la dose

Tableau 4. Récapitulatif de l'avis des experts du NACDG quant aux effets de diverses molécules sur les résultats des tests épicutanés, d'après Fowler et al.¹⁷; avec l'aimable autorisation des Docteurs Veillet-Lemay et Pratt

RÉSULTAT DU TEST ÉPICUTANÉ	MORPHOLOGIE
1 (+)	Réaction faible (absence de vésicules). Érythème, infiltration, papules possibles
2 (++)	Réaction forte (avec œdème ou vésicules)
3 (+++)	Réaction extrême (étendue, bulleuse, ulcérate)
4	Érythème maculaire uniquement
5	Morphologie de type irritation
6 (-)	Réaction négative

Tableau 5. Interprétation des résultats du test épicutané

risques de DCA) et une crème au tacrolimus 0,1 % pour le visage et les plis cutanés.

Le test épicutané est un outil très précieux tant pour l'adulte que pour l'enfant. Au sein de la population pédiatrique, on peut réaliser un test épicutané sur des patients de n'importe quel âge; cependant, du point de vue de la conformité, cela s'avère plus pratique sur des patients âgés d'au moins cinq ans. Une étude qui visait à étudier les résultats de tests épicutanés réalisés sur 1 871 enfants et 41 699 adultes a révélé que la prévalence de la DCA chez

les enfants référés pour des tests épicutanés était similaire à celle constatée chez les adultes (55,2 % et 57,3 %, respectivement). Parmi les allergènes les plus fréquemment observés chez les enfants, on trouve : le nickel, le linalol, le méthylisothiazolinone, le cobalt et le Fragrance mix I. Environ 20 % des enfants étaient allergiques à des produits ne faisant pas partie des séries standard du North American Contact Dermatitis Group (NACDG), ce qui vient souligner la nécessité de réaliser des tests supplémentaires dans certains cas². Le risque d'une sensibilisation

primaire de l'enfant suite à un test épicutané en lien avec les séries standard du NACDG est faible et ne doit pas empêcher le médecin de pratiquer le test.

On connaît plus de 4 000 allergènes, mais seuls quelques-uns d'entre eux se retrouvent régulièrement dans le contexte clinique et se sont avérés être les allergènes les plus courants. Le NACDG recueille des données issues des tests épicutanés et associe, chaque année, l'incidence des allergies et divers composants. Le **Tableau 3** récapitule les vingt allergènes les plus courants en 2017-2018³

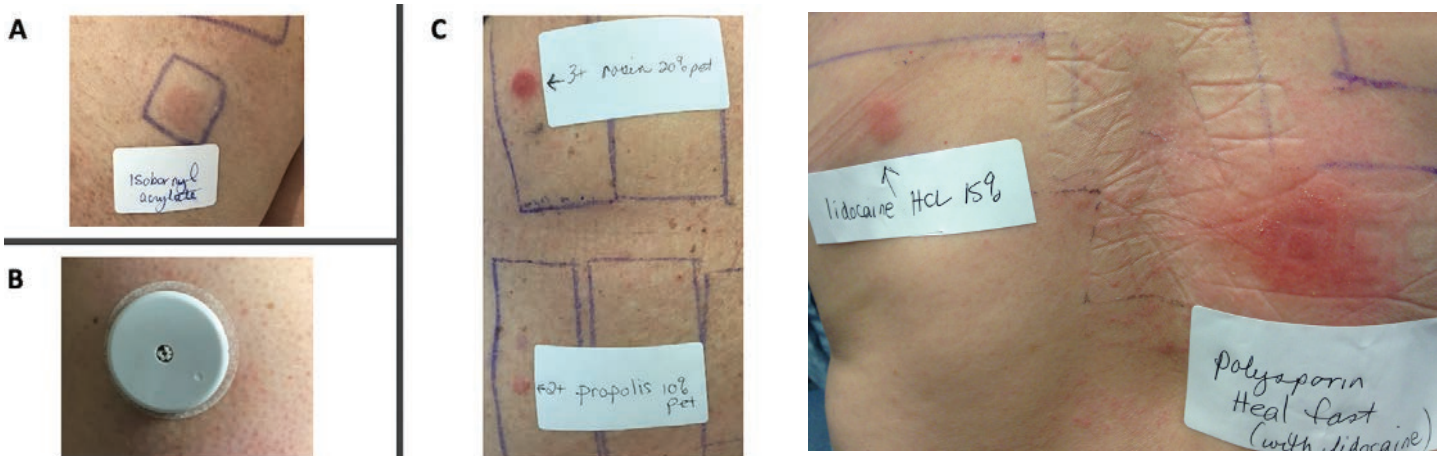


Figure 1. A et B) Exemples d'une réaction 2+ à l'isobornyl acrylate contenu dans l'adhésif d'un glucomètre. C) Exemple d'une réaction 3+ à la rosine contenue dans de la vaseline à 20 % et de réaction 2+ à la propolis contenue dans de la vaseline à 10 %.

Figure 2. Exemple de réaction 2+ au chlorhydrate de lidocaïne 15 % et de réaction 3+ au Polysporin® qui contient de la lidocaïne.

Écueils :

Bien qu'un test épicutané soit une procédure sûre et non invasive, il y a des facteurs liés au test lui-même et au/à la patient(e) à prendre en compte avant de le réaliser.

Facteurs liés au/à la patient(e) :

Afin que le test épicutané se déroule bien, le/la patient(e) doit être motivé(e) et accepter de suivre les consignes; cela peut parfois s'avérer difficile, surtout avec les enfants. Une fois les patches appliqués, on explique au/à la patient(e) qu'il/elle doit éviter les activités intenses et ne doit pas mouiller la zone avant le résultat final. On retire les patches au bout de 48 heures, puis on procède à une première mesure. On réalise la mesure finale 96 à 120 heures (4 ou 5 jours) après l'application du test épicutané. Si on ne respecte pas scrupuleusement ces consignes, cela peut entraîner une mauvaise adhérence du patch et/ou des résultats faux négatifs.

Chez la plupart des patients adultes, les patches contenant les allergènes sont appliqués sur leur dos; cependant, dans certains cas, cela n'est pas possible (si le/la patient(e) a un grand tatouage

dans le dos, p. ex.), et on utilise alors une zone alternative telle que la face externe du haut du bras. Si le/la patient(e) présente une dermatite active au niveau du dos, en raison d'une dermatite atopique, d'une DCA, ou d'une association des deux, alors il/elle doit être traité(e) avant le test épicutané, car l'interprétation des résultats obtenus sur une peau déjà enflammée est difficile et imprécise. Si un traitement systémique se justifie avant le test épicutané, nous préférons traiter par dupilumab, car cette molécule est généralement bien tolérée et s'avère souvent efficace pour contrôler aussi bien la dermatite atopique que la dermatite de contact allergique.

De nombreux patients référés pour un test épicutané se sont déjà vu prescrire un traitement immunomodulateur topique ou systémique afin de contrôler leur dermatite; cela pourrait entraîner des résultats faux négatifs. Dans l'idéal, il faudrait que les patients se prêtent au test épicutané à un moment où ils ne sont pas sous immunomodulateurs, mais cela n'est pas toujours possible. Le NACDG a publié l'avis des experts concernant les effets de diverses

molécules (à effet topique ou systémique) sur les tests épicutanés; vous en trouverez un récapitulatif au **Tableau 4**¹⁷. D'après un article de synthèse plus récent, on constate que les tests épicutanés sont en général bénéfiques pour les patients sous dupilumab, faibles doses de prednisone (< 10 mg/jour) et cyclosporine pour traiter une dermatite, ou sous inhibiteurs du TNF- α , ustékinumab et méthotrexate pour traiter le psoriasis¹⁸. Les patients qui prennent ces médicaments peuvent malgré tout présenter un résultat de test épicutané positif; il peut donc s'avérer bénéfique de voir si l'arrêt des traitements systémiques avant le test épicutané se justifie. Des agents systémiques plus récents destinés à traiter la dermatite atopique, tels que le tralokinumab (inhibiteur de l'IL-13), l'abrocitinib (inhibiteur de JAK) et l'upadacitinib (inhibiteur de JAK), sont commercialisés en Amérique du Nord. Cependant, pour le moment, aucune donnée ne nous permet de savoir quelles sont leurs répercussions sur les tests épicutanés; nous espérons que ces données seront mises à disposition au fil du temps.

Enfin, même si les tests épicutanés ne sont pas considérés comme néfastes pendant la grossesse ou l'allaitement, on évite généralement de les pratiquer à ce moment-là, à titre de précaution¹⁹.

Avantages :

Parmi les patients souffrant d'une dermatite de contact allergique, nombreux sont ceux qui bénéficient d'une amélioration non négligeable de leur qualité de vie après les tests épicutanés²¹.

Il s'avère également intéressant de réaliser des tests épicutanés chez des patients, adultes ou enfants, présentant une dermatite atopique. Une étude examinant 36 834 résultats de tests épicutanés réalisés de 2001 à 2016 a révélé que chez la plupart des adultes (56 %) et des enfants (52,8 %) présentant des antécédents de dermatite atopique et référés pour des tests épicutanés, le diagnostic final était la DCA. Dans ces cas-là, les tests épicutanés et l'évitement des allergènes peuvent contribuer à clarifier l'étiologie de la dermatite des patients et permettre une prise en charge appropriée²².

Afin de ne pas compromettre les bénéfices des tests épicutanés, les patients doivent être informés quant à la maladie et aux sources des allergènes les concernant afin qu'ils puissent les éviter à l'avenir. Parmi les idées fausses qui circulent chez les patients et certains médecins, on trouve celle-ci : si un/une patient(e) utilise un produit depuis des mois ou des années, il est peu probable qu'il soit la cause de la DCA. Il est donc impératif que les patients comprennent que les allergies de contact sont acquises et peuvent apparaître, même après avoir utilisé un produit pendant des années. Une fois que la sensibilisation s'est produite, les expositions ultérieures aux

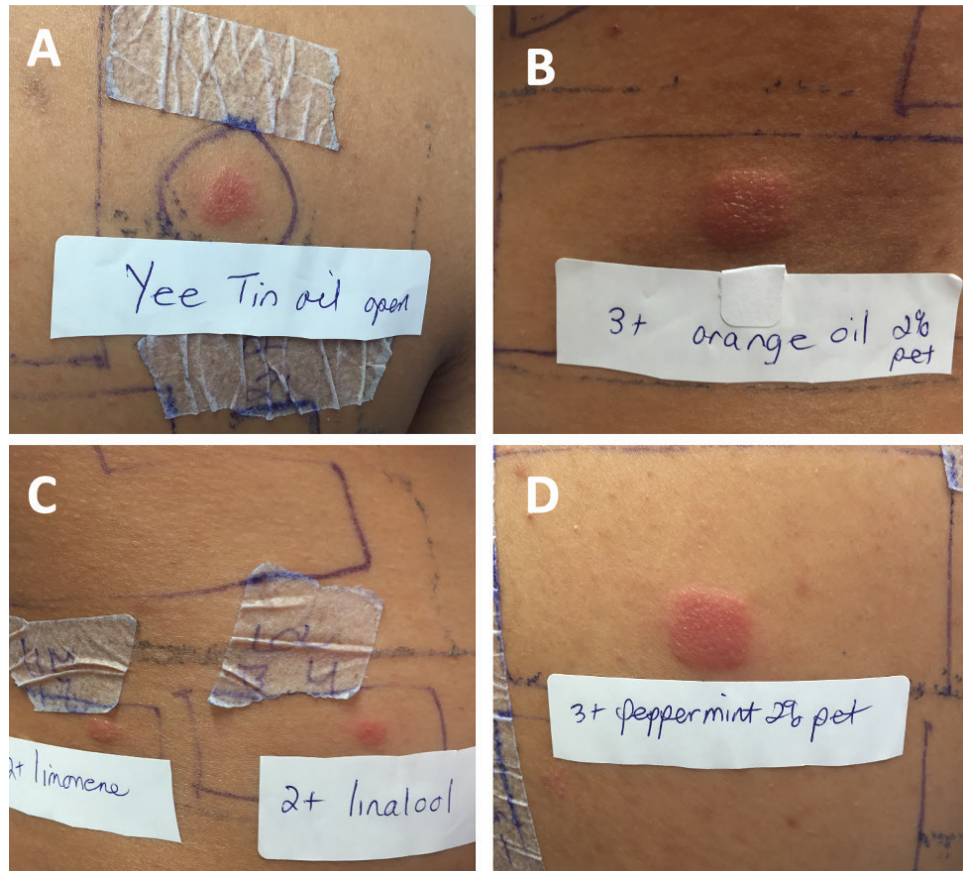


Figure 3. a) Exemple de réaction 3+ à un test épicutané « ouvert » avec de l'huile Yee Tin connue pour contenir de l'huile essentielle d'orange, de l'huile essentielle de menthe poivrée, du limonène et du linalol. b) Même patient(e) présentant une réaction 3+ à l'essence d'écorce d'orange contenue dans de la vaseline à 2 %. c) Même patient(e) présentant une réaction 2+ à l'hydroperoxyde de limonène et à l'hydroperoxyde de linalol. d) Même patient(e) présentant une réaction 3+ à l'huile essentielle de menthe poivrée contenue dans de la vaseline à 2 %.

allergènes déclencheront la DCA au niveau du site d'exposition et, si elle est sévère, elle peut se généraliser. On peut remettre aux patients des documents détaillés énumérant les allergènes auxquels ils sont sensibles et les médecins doivent envisager de réétudier les produits inhérents à chaque patient(e) pour identifier ceux qui contiennent leurs allergènes afin qu'ils puissent être remplacés par des produits plus sûrs.

Lors de l'évaluation initiale, on peut remettre aux patients une courte liste de produits contenant peu de substances irritantes et d'allergènes. Ils pourront les utiliser en toute sécurité en attendant la procédure liée aux

tests épicutanés. Pour les patients qui ont de nombreux allergènes ou qui utilisent un vaste éventail de produits, ils peuvent utiliser la base de données du CAMP (Contact Allergy Management Program); il s'agit d'une ressource gratuite destinée aux membres de l'American Contact Dermatitis Society (ACDS). La base de données du CAMP permet aux utilisateurs de saisir tous les allergènes les concernant et de générer une liste de produits ne contenant pas ces substances. Nous incitons également les patients à lire attentivement les listes d'ingrédients des produits ou de faire des recherches en ligne avant de finaliser un achat.



Figure 4. Ce/Cette patient(e) travaille dans une menuiserie et s'est avéré(e) allergique à de nombreux bois exotiques qui étaient tous traités avec de la vaseline à 10 %, sauf le Blackwood qui était traité avec de la vaseline à 5 %. Le/La patient(e) a présenté une réaction 3+ au cocobolo, au bois de rose Santos, au bois de rose East Indian, au Blackwood, au Pau Ferro et au bocote. Il/Elle a présenté une réaction 2+ au Pau Amarellow et au bloodwood ainsi qu'une réaction 1+ au Canary Wood. L'allergène commun à tous ces bois est la quinone.

Conclusion :

Les tests épicutanés constituent une procédure sûre et bénéfique quand on s'en sert sur la population de patients adéquate. Lorsqu'on suspecte une DCA, même les dermatologues les plus qualifiés et expérimentés ne peuvent deviner quels allergènes spécifiques provoquent la dermatite, car les possibilités se comptent par centaines. Ainsi, pour diagnostiquer et prendre en charge la DCA, il faut impérativement réaliser des tests épicutanés en adoptant une approche éclairée, systématique et régionale. Plus un dermatologue se familiarise avec les allergènes courants et avec les allergènes liés aux activités professionnelles, plus il est probable que la prise en charge de la DCA aboutira à de bons résultats.

Références :

1. De Groot, Anton C. Patch testing: test concentrations and vehicles for 4900 chemicals. Acdegroot Publishing (2018).
2. Silverberg, Jonathan I., et al. "Age-related differences in patch testing results among children: Analysis of North American Contact Dermatitis Group Data, 2001-2018." *Journal of the American Academy of Dermatology* (2021).
3. DeKoven, Joel G., et al. "North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results: 2017-2018." *Dermatitis* 32.2 (2021): 111-123.
4. Rietschel, Robert L., et al. "Common contact allergens associated with eyelid dermatitis: data from the North American Contact Dermatitis Group 2003-2004 study period." *Dermatitis* 18.2 (2007): 78-81.
5. Grey, Katherine R., and Erin M. Warshaw. "Allergic contact dermatitis to ophthalmic medications: relevant allergens and alternative testing methods." *Dermatitis* 27.6 (2016): 333-347.
6. Zug, Kathryn A., et al. "Patch-testing North American lip dermatitis patients: data from the North American Contact Dermatitis Group, 2001 to 2004." *Dermatitis* 19.4 (2008): 202-208.
7. Silverberg, Jonathan I., et al. "Hand dermatitis in adults referred for patch testing: Analysis of North American Contact Dermatitis Group Data, 2000 to 2016." *Journal of the American Academy of Dermatology* 84.4 (2021): 989-999.
8. Atwater, Amber Reck, et al. "Shoe Allergens: A Retrospective Analysis of Cross-sectional Data From the North American Contact Dermatitis Group, 2005-2018." *Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug* 33.1 (2022): 62-69.
9. Matthys, Erin, Amir Zahir, and Alison Ehrlich. "Shoe allergic contact dermatitis." *Dermatitis* 25.4 (2014): 163-171.
10. Woodruff, Carina M., et al. "Allergic contact dermatitis of the vulva." *Dermatitis* 29.5 (2018): 233-243.
11. DeKoven, Joel G., et al. "Occupational contact dermatitis: Retrospective analysis of North American Contact Dermatitis Group Data, 2001 to 2016." *Journal of the American Academy of Dermatology* (2021).
12. Neale, Holly, et al. "Pediatric allergic contact dermatitis. Part I: Clinical features and common contact allergens in children." *Journal of the American Academy of Dermatology* 84.2 (2021): 235-244.

13. Hartsough, Emily M., and Sara A. Hylwa. "Wearable Woes: Allergens in Diabetic Devices." *Dermatitis* 32.1 (2021): 19-31.
14. Warshaw, Erin M., et al. "Scalp involvement in patients referred for patch testing: Retrospective cross-sectional analysis of North American Contact Dermatitis Group data, 1996 to 2016." *Journal of the American Academy of Dermatology* 84.4 (2021): 977-988.
15. DeLeo, Vincent A., et al. "Photopatch test results of the North American contact dermatitis group, 1999-2009." *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* (2021).
16. Bologna, J., J. V. Schaffer, and L. Cerroni. "Dermatology. 4th." Edition. USA: Mosby (2018): 245
17. Fowler Jr, Joseph F., et al. "Effects of immunomodulatory agents on patch testing: expert opinion 2012." *Dermatitis* 23.6 (2012): 301-303.
18. Mufti, Asfandyar, et al. "Patch Testing During Immunosuppressive Therapy: A Systematic Review." *Dermatitis* 32.6 (2021): 365-374.
19. Johansen, Jeanne D., et al. "European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing—recommendations on best practice." *Contact dermatitis* 73.4 (2015): 195-221.
20. Kimyon, Rebecca S., et al. "Patch Testing: The Patient Experience." *Dermatitis* 32.5 (2021): 333-338.
21. Ramirez, Faustine, Mary-Margaret Chren, and Nina Botto. "A review of the impact of patch testing on quality of life in allergic contact dermatitis." *Journal of the American Academy of Dermatology* 76.5 (2017): 1000-1004.
22. Silverberg, Jonathan I., et al. "Prevalence and Trend of Allergen Sensitization in Adults and Children with Atopic Dermatitis Referred for Patch Testing, North American Contact Dermatitis Group Data, 2001-2016." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 9.7 (2021): 2853-2866.

NOUS N'AVONS QUE GRATTÉ LA SURFACE DU RÔLE JOUÉ PAR LES PRINCIPALES CYTOKINES DANS LA DERMATITE ATOPIQUE

Plusieurs cytokines dont l'IL-4, l'IL-13, l'IL-22, l'IL-31 et la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP, pour *thymic stromal lymphopoietin*) jouent un rôle dans cette affection cutanée inflammatoire chronique caractérisée par une alternance de poussées et de rémissions. Des analyses approfondies ont démontré que l'IL-4, l'IL-31 et la TSLP contribuent aux démangeaisons, le symptôme le plus représentatif du fardeau de la maladie¹⁻³.



Engagée à explorer des nouvelles voies dans la dermatite atopique



Pour toute question sur les produits de Pfizer, veuillez communiquer avec le Service de l'information pharmaceutique au 1-800-463-6001, ou visiter notre site Web au www.pfizermedicalinformation.ca/fr-ca.

IL: interleukine

Références: 1. Evolution of Atopic Dermatitis in the 21st Century. Springer, 2019. 2. JAK-STAT Signaling in Diseases. CRC Press, 2020. 3. Weinstein M, et al. Atopic Dermatitis: A Practical Guide to Management. Eczema Society of Canada, 2020.

© 2021 Pfizer Canada SRI
Kirkland (Québec) H9J 2M5
PP-ABR-CAN-0011-FR

MÉMBRE DE
MÉDICAMENTS NOVATEURS CANADA




AU SUJET DE L'AUTEUR

Ronald Olivenstein, MD, FRCPC

Le Dr Ronald Olivenstein est pneumologue à l'Institut thoracique de Montréal du Centre universitaire de santé McGill, ainsi que professeur agrégé de médecine à l'Université McGill. Après avoir obtenu son diplôme de docteur en médecine à l'Université libre de Bruxelles, en Belgique, il s'est formé en médecine interne et en pneumologie à l'Université McGill. Le Dr Olivenstein a accompli sa formation en recherche sur les modèles animaux d'asthme dans les laboratoires Meakins-Christie de l'Université McGill. Il est directeur de la clinique de l'asthme et des services aux hospitalisés de l'Institut thoracique de Montréal ainsi que chercheur associé pour le Programme de recherche translationnelle sur les maladies respiratoires au Centre de médecine innovatrice du CUSM. Ses centres d'intérêt en matière de recherche sont notamment les essais cliniques de nouvelles thérapies pour l'asthme sévère et les mécanismes immunologiques dans l'asthme.





ASTHME ET GROSSESSE : QUAND IL FAUT RÉFLÉCHIR POUR DEUX (OU PLUS) AU LIEU D'UNE

CONTEXTE

L'asthme est la maladie chronique la plus courante lors de la grossesse : elle touche 3 à 12 % des femmes.¹ On associe un médiocre contrôle de l'asthme à diverses issues, tant pour la mère que pour l'enfant.¹

Malheureusement, près de la moitié des femmes asthmatiques² arrêtent ou modifient leur traitement contre l'asthme pendant la grossesse. Cela entraîne une diminution du contrôle de la maladie et un accroissement des risques inhérents à une exacerbation de l'asthme pour la mère et le fœtus; ce qui se produit la plupart du temps entre la moitié et le dernier tiers de la grossesse. Pendant ou en dehors de la grossesse, ce sont les mêmes facteurs qui déclenchent une exacerbation de l'asthme; il s'agit principalement des infections virales et de la non-observance des traitements médicamenteux. Il existe une corrélation significative entre les exacerbations graves de l'asthme au cours du premier trimestre et les malformations congénitales du

fœtus, comme le démontre un document publié en 2015 mentionnant une prévalence toutes malformations congénitales confondues de 19,1 %; 11,7 % et 12,0 % chez les femmes présentant, respectivement, des exacerbations graves, modérées ou aucune exacerbation de ce type au cours du premier trimestre. Lors de cette étude de cohorte rétrospective, le RC ajusté pour toutes les malformations était de 1,64 (IC de 95 % = 1,02 à 2,64) et incluait notamment des fentes labiales ou palatines, des malformations cardiaques et la spina bifida chez des femmes présentant des exacerbations graves par rapport à celles du groupe-témoin, alors qu'aucune corrélation n'a été observée en cas d'exacerbations modérées. L'exacerbation de l'asthme peut entraîner une hypoxie de la mère; cela affecte alors le développement du fœtus et a été corrélé avec des malformations congénitales.³ Il est donc essentiel d'administrer le traitement adéquat à cette population de patientes (**Tableau 1**).⁴

	Hospitalisation pour cause d'asthme (n=110)	Consultation aux urg0 sans hospitalisation pour cause d'asthme (n=1413)	Ni consultation aux urg. ni hospitalisation pour cause d'asthm (n=35 064)
Toute malformation congénitale, n (%)	21 (19,1)	166 (11,7)	4196 (12,0)
Malformation congénitale majeure, n (%)	13 (11,8)	107 (7,6)	2384 (6,8)

*ED, emergency department.

Tableau 1. Prévalence des malformations congénitales en fonction de l'intensité de l'exacerbation de l'asthme au cours du premier trimestre de grossesse : grave (avec hospitalisation), modérée (consultation aux Urgences sans hospitalisation) et groupe de référence (ni consultation aux Urgences ni hospitalisation).

Physiologie des poumons pendant la grossesse

La capacité fonctionnelle résiduelle baisse de façon significative en raison des modifications de la compliance thoracique, mais la capacité pulmonaire totale baisse de 5 % seulement. Les meilleures pratiques cliniques préconisent de réaliser une spirométrie lors de chaque consultation clinique, comme pour une femme qui ne serait pas enceinte. La VEMS et la Capacité Vitale Forcée (CVF) ne changent pas pendant la grossesse, donc le ratio VEMS/CVF non plus; la VEMS, la CVF et le ratio VEMS/CVF restent donc des mesures fiables pour surveiller l'asthme. Une détérioration de la spirométrie indique de réelles modifications de la perméabilité des voies respiratoires⁵; chez une femme enceinte, une telle détérioration des mesures issues de la spirométrie doit donc être prise très au sérieux. En raison d'influences hormonales sur le système respiratoire, la ventilation-minute s'accroît de 30 à 50 % en raison d'une augmentation du volume courant plutôt que de la fréquence respiratoire.⁶ En fin de grossesse, la circonférence abdominale accrue contribue à la dyspnée.

Risques fœto-maternels en cas d'asthme durant la grossesse

Parmi les issues défavorables, on trouve : pré-éclampsie, décollement placentaire, placenta praevia et augmentation du

nombre d'accouchements par césarienne.⁷ Dans le cadre d'une cohorte regroupant des femmes asthmatiques et non asthmatiques figurant dans 3 bases de données administratives du Québec, la prévalence des avortements spontanés était de 15,9 %. L'asthme maternel a été associé à un risque accru d'avortement spontané (RC = 1,41) et l'asthme non contrôlé a fait augmenter le risque d'avortement spontané de 26 %. Un contrôle médiocre de l'asthme peut même avoir des répercussions sur la fertilité.⁹ Les comorbidités maternelles, telles que le risque accru de diabète gestationnel, peuvent se normaliser grâce à une bonne prise en charge de l'asthme.¹⁰

Un contrôle médiocre de l'asthme peut aboutir à de nombreuses complications pédiatriques, les nourrissons pouvant notamment être associés à un faible poids de naissance et à une petite taille pour l'âge gestationnel (PTAG). Un asthme non contrôlé à deux occasions ou plus pendant la grossesse peut aggraver les issues périnatales encore plus que les exacerbations. Singulièrement, les fœtus de sexe féminin sont exposés à un risque accru de présenter une PTAG, tandis que les fœtus de sexe masculin ont plus tendance à naître prématurément; cela suggère que les fœtus pourraient réagir au stress lié à la grossesse en fonction de leur genre.¹¹ Pendant leur grossesse, les femmes

asthmatiques sont exposées à un risque accru d'infections respiratoires virales, notamment les rhumes¹² et la grippe¹³; ainsi, les comorbidités telles que la rhinite¹⁴, le RGO¹⁵ et l'apnée du sommeil peuvent s'aggraver pendant la grossesse.¹⁶

Prise en charge de l'asthme pendant la grossesse

Pendant la grossesse, la prise en charge de l'asthme respecte les principes généraux habituels, mais on met l'accent sur le contrôle des symptômes, la prévention des exacerbations et la préservation de la fonction pulmonaire. Lorsqu'on aborde l'aspect thérapeutique avec la patiente, il faut mettre l'accent sur les risques minimes et souligner les avantages d'un traitement adéquat; il faut également mettre au point un plan thérapeutique avec lequel la patiente se sent à l'aise. La GINA (Global Initiative for Asthma) recommande de pratiquer des évaluations mensuelles.¹⁷ Il faut élaborer un plan de contrôle de l'asthme pour chaque patiente et le mettre par écrit.

Mesures non pharmacologiques

Le sevrage tabagique doit être abordé avant la grossesse. Des données en provenance du Royaume-Uni démontrent que les quelques décès tragiques documentés survenus chez des asthmatiques enceintes concernaient des fumeuses.¹⁸ Il convient d'encourager la prise de

mesures judicieuses permettant d'éviter les allergènes. L'immunothérapie allergénique (ITA), l'immunothérapie sous-cutanée (ITSC) et l'immunothérapie sub-linguale (ITSL) ne doivent pas être instaurées pendant la grossesse en raison du risque potentiel d'anaphylaxie. Les patientes ayant toléré l'ITA qui poursuivent l'ITA et continuent à en retirer des bénéfices cliniques peuvent continuer l'ITA.¹⁹

Traitement pharmacologique

CORTICOSTÉROÏDES PAR INHALATION ET PAR VOIE ORALE (CSI ET CSO)

Le traitement médicamenteux de l'asthme repose essentiellement sur les CSI. Les CSI permettent de supprimer l'inflammation éosinophilique, cela entraîne un contrôle accru des symptômes et une baisse des exacerbations et de la mortalité. Les patientes enceintes, inquiètes quant aux effets tératogènes potentiels de certains médicaments, notamment les CSI, arrêtent souvent les inhalations, mais les effets délétères de l'asthme non contrôlé sur la mère et le fœtus sont bien documentés.²⁰

QUELLE EST LA RÉALITÉ CONCERNANT LES RISQUES ET LES BÉNÉFICES DES CSI?

Lors d'une méta-analyse de données regroupées issues de trois études de cohortes menées sur plus de 500 000 femmes enceintes en Norvège (2004-2010), au Pays de Galles (2000-2010) et sur l'île de Fionie au Danemark (2000-2010), on a observé une petite augmentation du risque d'anomalies congénitales chez des femmes asthmatiques prenant des CSI.²¹ Des études, menées sur la base de registres médicaux du Danemark et du Québec, portant sur des milliers de couples mère-enfant, ont montré que le

PRINCIPES CLINIQUES ESSENTIELS

L'asthme est la maladie chronique la plus courante pendant la grossesse.

C'est entre les semaines 24 et 36 de la grossesse que l'exacerbation de l'asthme est la plus fréquente.

Avant et pendant la grossesse, l'asthme non contrôlé est néfaste pour la mère comme pour le fœtus et un bon contrôle de l'asthme permet de prévenir les complications telles que la pré-éclampsie, l'accouchement avant terme et la petite taille pour l'âge gestationnel chez les nourrissons.

Les médicaments actuels contre l'asthme, et plus particulièrement les corticostéroïdes par inhalation, les bronchodilatateurs et les médicaments biologiques, peuvent être administrés en toute sécurité pendant la grossesse et favorisent le contrôle de l'asthme.³³

Les soins contre l'asthme à prodiguer pendant la grossesse doivent être instaurés avant la conception.

traitement par CSI pendant la grossesse n'expose pas le fœtus à un risque de malformations congénitales, particulièrement à des doses inférieures à 1000 µg/j de béclométhasone. Chez le fœtus, les voies régulées par les corticostéroïdes ne sont pas affectées par l'administration de CSI; cela rassure quant à l'innocuité des CSI sur le développement du fœtus. À des doses supérieures à 1000 µg/j de CSI, il est confirmé que le risque de malformation congénitale s'accroît de façon minime²², mais cela doit être interprété avec prudence, car le rôle de certains facteurs de confusion, tels que l'asthme non contrôlé ou grave, n'a pas été totalement éclairci.

Le budésonide (Classe B) est considéré depuis longtemps comme le CSI le plus sûr pendant la grossesse. Des données récentes confirment que la fluticasone et la béclométhasone sont aussi sûres l'une que l'autre²³. On manque de données sur l'innocuité à long terme

concernant des CSI plus récents tels que le ciclesonide, la mométasone et le furoate de fluticasone, mais ils semblent tout aussi sûrs. Le passage au budésonide pendant la grossesse, alors qu'on prenait un autre CSI, se justifie rarement; cependant, certaines patientes préfèrent le CSI associé au profil d'innocuité le plus ancien.²⁴

Le fait de sous-utiliser les CSI augmente la probabilité de voir apparaître des exacerbations de l'asthme impliquant l'utilisation de CSO. La prednisone est le CSO le plus fréquemment administré, mais environ 90 % de la concentration sanguine est inactivée par la 11β-HSD-2 placentaire. Certaines preuves suggèrent néanmoins qu'il existe un risque accru pour le fœtus de fente labiale ou palatine en cas d'administration de CSO lors du premier trimestre; cela vient souligner la nécessité d'optimiser le contrôle de l'asthme avant la conception. Globalement, les avantages des CSO, lorsque

ceux-ci sont cliniquement justifiés, surpassent les risques inhérents à un traitement sous-optimal de l'asthme.²⁵

Bronchodilatateurs

LES β -2-AGONISTES

Les β -2-agonistes sont connus pour leur action inhibitrice sur la contractilité des voies respiratoires. Les β -2-agonistes à courte durée d'action (SABA), tels que le salbutamol et la terbutaline, sont sûrs pour les femmes enceintes. Parmi les β -2-agonistes à longue durée d'action (LABA), on trouve le salmétérol qui agit moins vite, le formotérol qui agit rapidement, ainsi que le vilatérol et l'indacatérol qui agissent plus

longtemps (24 h). Le salmétérol est celui qu'on connaît depuis le plus longtemps en termes d'utilisation clinique et le formotérol n'a jamais été associé à des effets tératogènes. Les deux peuvent être administrés en toute sécurité pendant la grossesse²⁶ et doivent toujours être utilisés avec un CSI. On manque de données relatives à la sécurité d'emploi des associations CSI-LABA administrées une fois par jour pendant la grossesse, et elles ne doivent pas être le traitement de première intention à moins que l'observance ne constitue un problème majeur.

La GINA ne recommande plus les SABA seuls. Désormais, les lignes

directrices canadiennes recommandent les SABA seuls uniquement pour un asthme très léger présentant de faibles risques d'exacerbation²⁷. Il ne faut pas administrer des SABA seuls pendant la grossesse et ils doivent toujours être accompagnés par une dose de CSI, même pour des symptômes induits par l'activité physique. L'administration de budésonide-formotérol p.r.n. constitue une alternative. Bien qu'ils n'aient pas été spécifiquement étudiés pendant la grossesse, les composants pris séparément sont sûrs, et la stratégie a été confirmée en cas d'asthme léger²⁸.

Algorithme de prise en charge de l'asthme lors de l'essai MAP (Managing Asthma in Pregnancy)*

	Concentration (en ppb) de F NO	Symptômes (résultat ACQ)	Modification dose IS	Modification dose agoniste B2
Niveau 1	> 29	S.O.	ICS x 1 étape	Pas de modification
Niveau 2	16-29	< 1,5	Pas de modification	Pas de modification
Niveau 3	16-29	> 1,5	Pas de modification	LABA x 1 étape
Niveau 4	< 16	< 1,5	ICS x 1 étape	Pas de modification
Niveau 5	< 16	> 1,5	ICS x 1 étape	LABA x 1 étape

F NO = fraction de monoxyde d'azote exhalé. ACQ = questionnaire de contrôle pour l'asthme. ICS = corticostéroïde inhalé. NA = ne fait pas partie de l'évaluation à ce niveau de F NO. LABA = agoniste B2 d'action prolongée.

Tableau 2 : modifications de dose basées sur la F NO et les résultats ACQ pour l'algorithme d'intervention F NO.

	Étape ICS	Étape B2
Étape 1	0	Salbutamol selon besoin
Étape 2	Budésonide 100 µg deux fois par jour	Formotérol 6 µg deux fois par jour
Étape 3	Budésonide 200 µg deux fois par jour	Formotérol 12 µg deux fois par jour
Étape 4	Budésonide 400 µg deux fois par jour	Formotérol 2 x 12 µg deux fois par jour
Étape 5	Budésonide 800 µg deux fois par jour	Formotérol 2 x 12 µg deux fois par jour

F NO = fraction de monoxyde d'azote exhalé. IS = corticostéroïde inhalé.

Tableau 3 : étapes du traitement algorithme F NO

L'algorithme thérapeutique utilisait une procédure en deux étapes. Dans un premier temps, le niveau de CSI était ajusté à l'aide de la concentration en FeNO; puis la dose d'agoniste de β 2 était ajustée à l'aide du score ACQ (Asthma Control Questionnaire). Grâce à cette méthodologie, on a démontré une réduction significative des exacerbations de l'asthme au cours de la grossesse. Au cours de la grossesse, on a utilisé une dose moyenne quotidienne de CSI plus faible et plus de LABA.

*Powell et al Lancet 2011.

Asthma Control Questionnaire16 : il s'agit d'un outil clinique permettant de mesurer à quel point l'asthme est bien contrôlé.

Le score total est divisé par 7. Un score ACQ < 0,75 indique un bon contrôle de l'asthme; un score de 0,75 à 1,50 indique un contrôle partiel de l'asthme et un score de > 1,5 indique un contrôle médiocre de l'asthme; Juniper et al Eur Respir J 1999; 14: 902-7³⁸

QUESTIONNAIRE DE CONTRÔLE POUR L'ASTHME

Veillez répondre aux questions 1 à 6.

Entourez le numéro de la réponse qui décrit le mieux comment vous vous sentez depuis une semaine.

1. En moyenne, depuis une semaine, avec quelle fréquence avez-vous été réveillé(e) par votre asthme au cours de la nuit?	0 Jamais 1 Presque jamais 2 Quelques minutes 3 Plusieurs fois 4 Souvent 5 Très souvent 6 Impossible de dormir à cause de l'asthme
2. En moyenne, depuis une semaine, quelle était la gravité de vos symptômes d'asthme lors de votre réveil au matin?	0 Pas de symptôme 1 Symptômes très bénins 2 Symptômes bénins 3 Symptômes modérés 4 Symptômes assez graves 5 Symptômes graves 6 Symptômes très graves
3. En général, depuis une semaine, à quel point avez-vous été limité(e) dans vos activités à cause de votre asthme?	0 Pas limité(e) du tout 1 Très légèrement limité(e) 2 Légèrement limité(e) 3 Modérément limité(e) 4 Très limité(e) 5 Extrêmement limité(e) 6 Totalement limité(e)
4. En général, depuis une semaine, à quel point avez-vous ressenti de l'essoufflement à cause de votre asthme?	0 Pas du tout 1 Un tout petit peu 2 Un peu 3 Modérément 4 Assez fortement 5 Très fortement 6 Énormément
5. En général, depuis une semaine, avec quelle fréquence avez-vous eu une respiration sifflante?	0 Jamais 1 Presque jamais 2 Peu souvent 3 Assez souvent 4 Très souvent 5 La plupart du temps 6 Tout le temps
6. En moyenne, depuis une semaine, combien de bouffées de bronchodilatateur à action brève (p. ex. Ventolin) avez-vous prises par jour?	0 Aucune 1 1 ou 2 bouffées la plupart des jours 2 4 bouffées la plupart des jours 3 8 bouffées la plupart des jours 4 9 à 12 bouffées la plupart des jours 5 13 à 16 bouffées la plupart des jours 6 Plus de 16 bouffées la plupart des jours
À compléter par un membre du personnel médical 7. VEMS avant bronchodilatateur : VEMS prévu VEMS % prévu (Consignez les valeurs réelles sur les lignes pointillées et notez le VEMS prévu dans la colonne suivante)	0 > 95 % prévu 1 95-90 % 2 89-80 % 3 79-70 % 4 69-60 % 5 59-50 % 6 < 50 % prévu

ANTIMUSCARINIQUES, MODIFICATEURS DES LEUCOTRIÈNES ET THÉOPHYLLINE

Les anti-muscariniques à courte durée d'action (ipratropium) sont parfois administrés en cas d'exacerbation de l'asthme et sont considérés comme sûrs pendant la grossesse.²⁹ Les antagonistes muscariniques à longue durée d'action (AMLA) sont recommandés comme traitement d'appoint en présence d'un asthme plus sévère qui n'est pas contrôlé de façon optimale par une multithérapie comprenant l'association CSI-LABA^{17,27}. On manque de données sur l'issue périnatale, mais on poursuit généralement le traitement par AMLA pendant la grossesse.

Les modificateurs des leucotriènes sont principalement administrés en cas d'asthme léger ou en tant que traitement d'appoint des associations CSI-LABA.¹⁷ Leur bénéfice clinique est modeste et, en général, on ne doit pas remplacer un CSI par un modificateur des leucotriènes pendant la grossesse. Cependant, les modificateurs des leucotriènes sont généralement considérés comme sûrs pendant la grossesse³⁰; on peut donc continuer à les administrer pendant la grossesse s'ils se sont avérés efficaces et bien tolérés avant la grossesse.

On utilise rarement la théophylline pour traiter l'asthme, mais elle est considérée comme sûre pendant la grossesse.

Médicaments biologiques

Les médicaments biologiques sont des anticorps monoclonaux (mAb) qu'on utilise pour traiter l'asthme modéré à grave, médié par des IgE et/ou des éosinophiles. Les traitements biologiques étant

basés sur des IgG, ils traversent donc le placenta;³¹ cependant, on n'a aucune preuve de tératogénéicité jusqu'à présent.³² Les agents biologiques peuvent optimiser le contrôle de l'asthme chez des candidates adéquates, avant la conception. En général, on poursuit pendant la grossesse un traitement comprenant des agents biologiques s'il a donné de bons résultats avant la conception, mais on l'instaure rarement pendant la grossesse en raison du manque de données spécifiques et du faible risque d'anaphylaxie³².

L'omalizumab est un mAb anti-IgE affichant deux décennies d'expérience clinique chez des patients présentant un asthme atopique grave. L'omalizumab améliore significativement le contrôle de l'asthme, prévient les exacerbations et permet de réduire l'utilisation globale de corticostéroïdes. Une analyse récente d'une cohorte de femmes asthmatiques enceintes utilisant l'omalizumab (EXPECT)³² a montré que certains pourcentages d'anomalies congénitales majeures, de prématurité, de faible poids de naissance et de petite taille pour l'âge gestationnel, observés dans le registre d'EXPECT, viennent corrélérer des découvertes faites lors d'autres études sur cette population d'asthmatiques. Cela n'indique donc pas une incidence supérieure en lien avec l'administration lors de la grossesse.

Le mépolizumab et le reslizumab, des agents biologiques qui inhibent directement l'IL-5 (interleukine-5), et le benralizumab, qui se lie au récepteur de l'IL-5, ont été administrés avec succès chez des patientes présentant un grave asthme à éosinophiles. Des études menées sur des primates n'ont révélé aucun effet nocif sur le fœtus³⁴. On manque de données

spécifiques sur la grossesse et l'allaitement, mais on n'a recueilli aucune preuve de nocivité.

Le dupilumab inhibe l'IL-4 et l'IL-13 en se liant au récepteur alpha de l'IL-4 et il est indiqué en cas d'asthme grave ainsi que d'autres maladies de Type 2 telles que la polypose nasale et la dermatite atopique. La réponse clinique est prévisible grâce à des niveaux accrus de FeNO et d'éosinophiles sériques. On n'a que peu de données concernant l'administration de dupilumab pendant la grossesse et il faut l'administrer pendant la grossesse uniquement si d'autres agents associés à des données obtenues dans des registres ont échoué ou ne peuvent être administrés.

Les biomarqueurs peuvent-ils s'avérer utiles pour la prise en charge de l'asthme pendant la grossesse?

Un algorithme basé sur la FeNO, destiné à ajuster les CSI et les LABA chez les femmes asthmatiques enceintes, a montré une réduction importante des exacerbations de l'asthme ainsi que des améliorations de la qualité de vie et une réduction des hospitalisations en néonatalogie³⁵. Les doses de CSI ont été accrues plus tôt en cas d'asthme à éosinophiles et, pour les asthmatiques présentant de faibles marqueurs inflammatoires, les doses de CSI ont été réduites et les LABA introduits plus tôt, ce qui a entraîné un meilleur contrôle de l'asthme. Il est nécessaire de mener d'autres études de cette intéressante approche phénotypique du traitement de l'asthme.

Éléments à prendre en compte pendant le travail

Pendant le travail, il faut continuer à utiliser les inhalateurs habituels et les thérapies d'induction, telles

que l'ocytocine et les prostaglandines E2, sont considérées comme sûres.³⁶ Il faut éviter, si possible, les dérivés des prostaglandines F2-alpha en cas d'hémorragie obstétricale, car ils peuvent provoquer une bronchoconstriction. On peut envisager l'hydrocortisone, dans le cadre d'un protocole d'effort, pour les patientes dépendantes de la cortisone ou après une stimulation par CSO avant l'accouchement.

Conclusions

L'asthme non contrôlé pendant la grossesse peut s'avérer néfaste pour la mère et le fœtus. Les bénéfices cliniques et l'innocuité des médicaments actuels contre l'asthme sont bien définis. Pendant la grossesse, on peut utiliser en toute sécurité la plupart des anti-inflammatoires disponibles pour traiter l'asthme, seuls ou associés à des bronchodilatateurs à action prolongée; le choix doit dépendre de facteurs tels que la facilité d'utilisation et la probabilité que cela favorise l'observance.

Pendant la grossesse, il est essentiel d'établir une relation thérapeutique entre la patiente et le professionnel de la santé et de mettre en place un suivi régulier.³⁷ Pour toute femme asthmatique envisageant d'avoir un enfant, les soins liés à l'asthme pendant la grossesse doivent commencer bien avant la conception afin de garantir un traitement optimal de l'asthme, d'encourager la discussion sur le profil bénéfices/risques des divers médicaments et pour faciliter la coordination des soins avec le personnel de l'équipe d'obstétrique ou le médecin traitant.

Références

1. Kwon HL, Belanger K and Bracken MB. Asthma prevalence among pregnant and childbearing-aged women in the United States: estimates from national health surveys. *Ann Epidemiol* 2003; 13: 317-324.
2. Enriquez R, Wu P, Griffin MR et al. Cessation of asthma medication in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 149-153.
3. Webster WS, Abela D. The effect of hypoxia in development. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2007; 81: 215-28.
4. Blais L, Kettani FZ, Forget A et al. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and congenital malformations: revisiting the association in a large representative cohort. *Thorax* 2015; 70: 647-52.
5. Grindheim G, Toska K, Estensen ME, Rossland MA. Changes in pulmonary function during pregnancy: a longitudinal cohort study. *BJOG* 2012; 119: 94-101.
6. LoMauro A, Aliverti A. Respiratory physiology of pregnancy: physiology masterclass. *Breathe* 2015; 11(4): 297-301.
7. Mendola P, Laughon SK, Mannisto Ti et al. Obstetric complications among US women with asthma. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208:127
8. Blais I, Kettani FZ, Forget A. Relationship between maternal asthma, its severity and control and abortion.. *Hum Reprod* 2013; 28(4): 908-15.
9. Gade EJ, Thomsen SF, Lindenberg S et al. Fertility outcomes in asthma: a clinical study of 245 women with unexplained infertility. *Eur Respir J* 2016;47: 1144-51
10. Wang G, Murphy VE, Namazy J et al. The risk of maternal and placental complications in pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonat Med* 2014; 27: 934-942.
11. Grzeskowski LE, Smith B, Roy A et al. Patterns, predictors and outcomes of asthma control and exacerbations during pregnancy: a prospective cohort study. *ERJ Open Res* 2016; 2(1), pii 00054-2015.
12. Murphy V, Wark PA, Gibson PG. A prospective study of respiratory viral infection in pregnant women with and without asthma. *Chest* 2013; 144: 420-7
13. Meijer WJ, van Noortwijk AG, Bruinse HW, Wensing AM. Influenza viral infection in pregnancy: a review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94: 797-819
14. Powell H, Murphy VE, Hensley MJ et al. Rhinitis in pregnant women with asthma is associated with poorer asthma control and quality of life. *J Asthma* 2015; 52:1023-30
15. Bidad K, Heidernazhadh, Pourpak Z et al. Gastroesophageal reflux and asthma in pregnant women with dyspnea. *Iran J Asthma Allergy Immunol* 2014; 13: 104-109
16. Xia-Hong C, Yu-Peng X, Xiu-Cui L et al. The prevalence and associated risk factors of sleep disorder-related symptoms in pregnant women in China. *Sleep Breath* 2013; 17: 951-6
17. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2020 update), <https://ginasthma.org/> (2020)
18. Shakespeare J, Tuffnell D, Kurinczuk J et al. Saving lives, improving mothers care-lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland confidential enquiries into maternal deaths and morbidity 2013-2015. Oxford, 2017.
19. Cox L, Nelson H, Lockey R et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: S1-S55.
20. Abdallah K, Zhu J, Gershon A et al. Effect of asthma exacerbation during pregnancy in women with asthma; a population-based cohort study. *Eur Respir* 2020; 55:19013305
21. Garne E, Vinken HA, Morris J et al. Risk of congenital anomalies after exposure to asthma medication in the first trimester of pregnancy – a cohort linkage study. *BJOG* 2016; 123: 1609-18.
22. Blais L, Beauchesne MF, Lemiere C et al. High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1229-1234.
23. Cossette B, Forget A, Beauchesne MF et al. Impact of use of asthma-controller therapy on perinatal outcomes. *Thorax* 2013; 68(8): 724-730.
24. Wang H, Li Na, Huang H Asthma in pregnancy: pathophysiology, diagnosis, whole-course management, and medication safety. *Can Respir J* 2020;9046842
25. SIGN-BTS. Sign 158. British guideline on the management of asthma. www.sign.ac.uk/sign-158-british-guideline-on-the-management-of-asthma (2019)
26. Cossette B, Forget A, Beauchesne M-F et al. Impact of maternal asthma-controller therapy on perinatal outcomes. *Thorax* 2013; 68: 724-730
27. Yang CL, Hicks EA, Mitchell P et al. 2021 Canadian Thoracic Society Guidelines-a focused update on the management of very mild and mild asthma. *CJRCCSSM* 2021 <https://doi.org/10.1080/24745332.2021.1877043>
28. O Byrne P, Fitzgerald JM, Bateman ED et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1865-1876.
29. Weinberger E, Scatz M. Management of asthma during pregnancy. Uptodate management-of-asthma-during-pregnancy 2020
30. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:34-46
31. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL et al. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol* 2012;985646.doi: 10.1155

32. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135 (2): 407-412.
33. Bonham, Patterson KC, Strek ME. Asthma Outcomes and management during pregnancy, *Chest* 2018; 153: 515-527
34. US Food and Drug Administration (FDA). Highlights of prescribing information: Nucala (mepolizumab), 2015 ; US Food and Drug Administration (FDA). Highlights of prescribing information: Fasenna (benralizumab) 2017
35. Powell H, Murphy VE, Taylor DR et al. Management of asthma in pregnancy guided by measure of fraction exhaled nitric oxide: a double-blind, randomized control trial. *Lancet* 2011; 378: 983-990.
36. Girling J. Prescribing for pregnancy: asthma. *Drug Ther Bull* 2020; 58: 41-44
37. Couillard S, Connolly C, Borg C and Pavord I. Asthma in pregnancy: An update. *Obstetric Medicine* 2021; 14(3): 135-144.
38. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999; 14: 902-7.

MAINTENANT
INDIQUÉ
POUR LE TRAITEMENT DE LA
DERMATITE ATOPIQUE MODÉRÉE À GRAVE

RINVOQ est indiqué pour le traitement des adultes et des adolescents âgés de 12 ans ou plus atteints de dermatite atopique modérée à grave réfractaire dont la maladie n'est pas maîtrisée de façon adéquate par un traitement à action générale (p. ex., corticostéroïde ou médicament biologique) ou lorsqu'un tel traitement est déconseillé. RINVOQ peut être utilisé avec ou sans corticostéroïdes topiques.

**Communiquez avec votre représentant d'AbbVie
pour en savoir plus**

Veillez consulter la monographie du produit au rinvoq.ca/mp pour connaître les renseignements sur les contre-indications, les mises en garde et précautions, les effets secondaires, les interactions, la posologie et l'administration, ainsi que les conditions d'utilisation clinique. Vous pouvez également vous procurer la monographie du produit en composant le 1-888-704-8271.



Référence: Corporation AbbVie. Monographie de RINVOQ.



ACTUALITÉ EN ALLERGOLOGIE ET EN IMMUNOLOGIE AU CANADA

CAIT

VOLUME 2 | NUMÉRO 1

INTÉRESSÉ(E) À PARTICIPER?

DES COMMENTAIRES?

VEUILLEZ COMMUNIQUER AVEC NOUS À :
INFO@CATALYTICHEALTH.COM

**POUR VOUS INSCRIRE ET RECEVOIR LES PROCHAINS
NUMÉROS, VEUILLEZ VISITER**

CANADIANALLERGYANDIMMUNOLOGYTODAY.CA