

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

UFR Pharmacie

Faculté de pharmacie Philippe Maupas

Année 2024-2025

N° 63

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

L'usage hors AMM des antihistaminiques prescrits dans le cadre des hypersensibilités allergiques

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

20 septembre 2024

Par Anjeli HOOLOOMANN

JURY

Président : Daniel ANTIER : pharmacien hospitalier en pharmacie clinique et professeur d'université
au CHU de Tours et à l'UFR pharmacie de Tours

Membres :

Laurie LAJOIE : Maître de conférence, enseignant-chercheur en microbiologie, immunologie, et
bioépidémiologie à l'UFR pharmacie de Tours

Justine CANTE : Pharmacienne d'officine à Tours

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUESOCQUE-DELAIE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAIE	Pierre-	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

Mise à jour - septembre 2024

DUMAS	Jean-	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIONNEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIONNEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	Filière Officine
---------------	----------	------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

ROUILLARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

***D'**honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

***D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

***De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

***En** aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

***De** ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

***De** faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

***De** coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

***Que** les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

***Que** je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Le Doyen de la Faculté, Professeur Denys BRAND

Le vendredi 20 septembre 2024

L'étudiant, Anjeli HOOLOOMANN

REMERCIEMENTS

Mes premiers remerciements vont à ma directrice de thèse, Laurie LAJOIE, pour m'avoir accordé son temps, son énergie, sa rigueur, sa disponibilité sans faille. Pour m'avoir soutenu et encouragé tout au long de ce travail de thèse. Pour m'avoir suivie du début jusqu'à la fin malgré l'inconfort des rendez-vous en distanciel. Nous formons un super binôme ! Merci pour tout.

Merci également à mon directeur de thèse, Daniel ANTIER. C'est un réel honneur de vous voir présider ma thèse et j'en suis très reconnaissante.

Merci au super Docteur CANTE, ma poups, de faire partie de mon jury. De la galère de notre 2^{ème} 2A jusqu'à la Réunion en passant par le stage d'addicto on s'est soutenues, encouragées, on a galéré, révisé ensemble, et combien j'ai ris avec toi !

Merci à mes amis de fac d'avoir fait partie de ce long chemin semé d'embûches et de joies. Aux séances révisions mais aussi à tout ces beaux moments passés ensemble.

Merci à toutes ces personnes qui m'ont encouragé de près ou de loin pour cette thèse, qui ont suivi ma soutenance, j'en suis très reconnaissante.

Merci à tout ceux qui ont pris le temps de lire ma thèse de A à Z

Merci à mes copines de cœur, Maud et Cécile.

Merci à ma Mouch' depuis le collège d'avoir été là pour moi dans toutes ces étapes de ma vie, pour ton soutien dans tout, ton écoute, ton attention. Love u.

Merci à Cécilou ou Cilou pour toute ta gentillesse, ta bienveillance, ton soutien, tes encouragements et ton intérêt pour cette thèse et tout le reste, et pour ta présence même à 11 000 kms l'une de l'autre. Tu es une personne formidable, une vraie perle. Te quiero.

Merci à ma famille, à ceux qui seront toujours là pour moi et sans qui je n'en serais pas là aujourd'hui.

Merci Papa, merci Maman de m'avoir accompagnée tout au long de mes études, de m'avoir poussé à être une femme libre et indépendante. Je vous aime.

Merci à mon petit Ash-vin, mon Shanks version Otôto. Je t'aime.

Merci à Cire-l'ouille, d'être la meilleure des grandes sœurs. Je t'aime.

SOMMAIRE

L'usage hors AMM des antihistaminiques prescrits dans le cadre des hypersensibilités allergiques

Remerciements	5
Sommaire	6
L'usage hors AMM des antihistaminiques prescrits dans le cadre des hypersensibilités allergiques	6
Liste des abréviations / figures / tableaux	7
Introduction	9
I. <i>Les hypersensibilités allergiques</i>	10
1. Généralités et définition	10
2. Classification des hypersensibilités allergiques	11
3. Physiopathologie de l'hypersensibilité de type I	16
4. Classification des allergènes et manifestations cliniques des HSI	23
5. Explorations des hypersensibilités de type I	30
II. <i>Traitements des hypersensibilités de type I</i>	32
1. Traitements non médicamenteux	32
2. Traitements médicamenteux : Les antihistaminiques	33
3. Autres traitements médicamenteux de l'allergie	38
III. <i>Cadre réglementaire de l'AMM des spécialités pharmaceutiques</i>	42
IV. <i>Cas particulier des antihistaminiques prescrits hors AMM</i>	46
Quelle conduite adopter lors de la dispensation à l'officine ?	48
1. Analyse pharmaceutique lors de la dispensation	48
2. Intérêts de la prescription hors AMM d'antihistaminiques	49
3. Profil sécuritaire des antihistaminiques	50
4. Information au patient	54
5. Ouverture au remboursement	55
V. <i>Conclusion et perspectives</i>	56
VI. <i>Ouverture : intérêt des probiotiques en allergologie</i>	58
ANNEXES	60
BIBLIOGRAPHIE	65

AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
OMS : Organisation mondiale de la santé
RCP : résumé caractéristique du produit
CT : commission de transparence
HAS : haute autorité de santé
SMR : service médical rendu
ASMR : amélioration du service médical rendu
AM : Assurance maladie
LGO : logiciel de gestion de l'officine
CNAM : Caisse nationale de l'assurance maladie
IgE / IgG / IgM : Immunoglobulines de type E / G / M
ADCC : cytotoxicité dépendante des anticorps
CDC : cytotoxicité dépendante du complément
TNF- α : tumor necrosis factor
IL : interleukine
APC : cellules présentatrices d'antigène
DC : cellules dendritiques
CMH-II : complexe majeur d'histocompatibilité de classe II
LytCD4+ : lymphocytes T CD4+
LTh2 : lymphocytes T helper de type 2
MBP : protéine basique majeure
ECP : protéine cationique des éosinophiles
EDN : neurotoxine des éosinophiles
EPO : peroxydase des éosinophiles
GM-CSF : facteur de stimulation des granulocytes et macrophages
PNE : polynucléaires éosinophiles
WAO : world allergy organization
ORL : oto-rhino-laryngée
EAACI : académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique

RNSA : réseau national de surveillance aérobiologique

HR : récepteurs à l'histamine

RCPG : récepteurs couplés aux protéines G

BHE : barrière hémato-encéphalique

DSI : doses supposées ingérées

CAPTV : Centre Antipoison et de Toxicovigilance

PSS : poisoning severity score = score de sévérité de l'intoxication

BNCI : Base Nationale des Cas d'Intoxication

Antih1 : antihistaminiques H1

INTRODUCTION

L'allergie fait partie des maladies chroniques les plus fréquentes au niveau mondial, derrière les cancers, les pathologies cardiovasculaires et le SIDA (1). L'allergie peut survenir à n'importe quel âge avec une prévalence qui ne cesse de croître. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), une personne sur deux serait allergique d'ici 2050 (1). Les manifestations cliniques de l'allergie sont nombreuses : rhinite et conjonctivite allergique, asthme allergique, eczéma atopique voire même réactions anaphylactiques. En plus d'un impact sur la qualité de vie du patient qui peut être conséquent, la charge sociale est également importante telle que le coût du traitement ou encore la baisse de la productivité voire l'absentéisme au travail ou à l'école.

Au comptoir, en plus de délivrer des médicaments et des dispositifs luttant contre les allergies, le pharmacien joue un rôle de conseil et peut avoir recours aux gestes de premiers secours face à une situation d'urgence anaphylactique (dans le cadre d'une vaccination, d'une piqûre d'insecte ou encore d'une prise médicamenteuse). Dans la prise en charge des hypersensibilités allergiques, la classe thérapeutique des antihistaminiques est largement prescrite pour soulager la symptomatologie de l'allergie. Elle reste la thérapeutique de choix et ont été classés 20^{ème} en terme de quantités les plus vendues dans les officines en France en 2007 (2). Aussi, les antihistaminiques peuvent être prescrits à double voire quadruple dose, dépassant alors le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Le pharmacien étant le dernier maillon de la chaîne avant la délivrance et la prise des médicaments par les patients, il doit s'assurer de la sécurité de la prescription avant sa dispensation.

Ainsi, cette thèse d'exercice s'intéresse à la prise en charge des hypersensibilités allergiques nécessitant un usage d'antihistaminiques dépassant le cadre de l'autorisation de mise sur le marché.

Avant d'aborder l'aspect réglementaire de l'usage des antihistaminiques, il me semblait primordial et essentiel de rappeler les différents types d'hypersensibilité allergique, la physiopathologie et la prise en charge des hypersensibilités allergiques de type I avec un focus sur les anti-histaminiques. Finalement, le rôle du pharmacien d'officine et la conduite à adopter dans ce cadre de prescription hors AMM sera discuté afin de pouvoir conseiller et accompagner au mieux les patients concernés.

I. Les hypersensibilités allergiques

1. Généralités et définition

L'hypersensibilité peut être déclenchée par tout stimuli, à tout âge et toucher tout organe. On distingue 2 types d'hypersensibilités (HS). Dans 90% des cas, l'hypersensibilité est dite non allergique (HSNA). Elle relève de mécanismes multiples mais non spécifiques, non immunologiques, malgré parfois des signes cliniques semblables à ceux de l'allergie. Ainsi, bien que l'hypersensibilité allergique ne représente que 10% des cas elle relève de mécanismes immunologiques après exposition à un antigène exogène de l'environnement nommé allergène. L'allergie, est un terme qui a pris jour en 1906 grâce aux travaux des scientifiques autrichiens Clément Von Pirquet et Béla Schick (3). En cherchant à immuniser des chevaux contre la diphtérie ou la scarlatine par l'administration d'un sérum, ils ont remarqué d'une part une meilleure guérison vis-à-vis de ces pathogènes infectieux. Par ailleurs, ils notent l'apparition de fièvre, urticaire, de ganglions lymphocytaires, de douleurs articulaires et une albuminurie. Pirquet comprend ainsi que les antigènes fournissent d'une part une réponse immunitaire protectrice vis-à-vis du sérum administré mais qu'il peut aussi être à l'origine d'une pathologie secondaire. Ils ont également observé chez des enfants traités avec des antisérums animaux des réactions d'hypersensibilité et ont qualifié ce phénomène de « maladie du sérum ».

Clément Von Pirquet a proposé le terme « allergie » pour expliquer le phénomène de réactivité altérée du système immunitaire vis-à-vis de substances normalement tolérées par l'organisme (4), ce qui a jeté les bases de l'allergie et lancé la recherche médicale sur ce phénomène d'hypersensibilité.

Aujourd'hui, le terme « allergie » est connu de tous. Et pour cause, les maladies allergiques se développent de plus en plus depuis 30 ans, notamment dû à l'industrialisation des pays. En effet, selon une étude réalisée en 2016 par l'Inserm en collaboration avec la Société Française d'Allergologie (SFA), on estime que 25 à 30% de la population française est concernée par une maladie allergique (1). Finalement, l'OMS estime que d'ici 2050, la moitié de la population sera concernée par une maladie allergique (5).

L'allergie est définie comme une réaction exacerbée et indésirable du système immunitaire induite par la présence d'un allergène, provoquant chez le sujet allergique, des symptômes d'allergie (6). Il y a une notion de « réactivité exagérée de certains sujets » et de « spécificité de la cause » (6,7).

Aussi, cette hyperréactivité/hypersensibilité se traduit chez les individus, pré-sensibilités ou génétiquement prédisposés, par des signes cliniques (6) tels que la rhinite allergique, l'asthme, la conjonctivite ou l'atrophie dans les cas les moins graves. Toutefois, des réactions d'anaphylaxie peuvent survenir, forme la plus grave de la réaction allergique et nécessitant une prise en charge urgente.

2. Classification des hypersensibilités allergiques

a. Classification de Gell et Coombs

En 1961, Philip Gell et Robert Coombs, tous deux immunologistes britanniques, ont classés ces hypersensibilités en 4 catégories (8) selon le mécanisme de réponse engendré et selon le délai de réponse de l'organisme face à l'allergène. Chaque type d'hypersensibilité, répertorié dans le tableau I, est ainsi caractérisé par des mécanismes immunitaires distincts et des manifestations cliniques spécifiques.

L'hypersensibilité de Type I (HSI) (9) dite « Immédiate » ou « Anaphylactique » implique des immunoglobulines E (IgE) fixées sur des mastocytes et des basophiles circulants. Elle apparaît dans un délai de quelques minutes voire heures et de nombreux symptômes peuvent être induits tels que les éternuements, l'écoulement nasal, les démangeaisons, les bronchospasmes, l'œdème, l'hypotension ou encore dans le cas le plus grave le choc anaphylactique. L'hypersensibilité de type I est directement liée aux allergies alimentaires, l'asthme allergique, la rhinite allergique (rhume des foins), l'urticaire ou encore l'anaphylaxie. Elle représente la majorité des hypersensibilités dites allergiques. Aussi, elle sera la seule hypersensibilité parmi les 4 qui sera exposée de manière plus détaillée par la suite.

L'hypersensibilité de Type II dite « Cytotoxique » apparaît de façon plus tardive (quelques heures) aux HSI. Elle met en jeu des anticorps IgG ou IgM qui se lient à des antigènes présents à la surface des cellules de l'hôte, entraînant la destruction de ces cellules via des

mécanismes tels que la cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) ou l'activation de la voie classique du complément responsable du mécanisme de cytotoxicité dépendante du complément (CDC). L'activation de ces cellules peut entraîner la phagocytose ou une libération de médiateurs toxiques ou bien la production de cytokines avec le tumor necrosis factor alpha (TNF- α) et l'interleukine-8 (IL-8) (9).

L'hypersensibilité de Type III dite « Complexe Immun » correspond au dépôt tissulaire de complexes immuns circulants (9) formés par liaison d'un anticorps (IgM ou IgG) à son antigène soluble, provoquant ainsi une inflammation et des lésions tissulaires via l'activation du complément et l'attraction de neutrophiles. Aussi, l'inflammation et les lésions des tissus où se sont déposés les complexes immuns peuvent engendrer des douleurs articulaires, de la fièvre, des éruptions cutanées voire un dysfonctionnement rénal. Diverses maladies sont ainsi induites telles que la maladie sérique, le lupus érythémateux disséminé, certaines formes de glomérulonéphrite ou encore la polyarthrite rhumatoïde.

Finalement, l'hypersensibilité de Type IV dite « Retardée » ou « Cellulaire » est médiée par des cellules T sensibilisées et se développe au bout de quelques jours. Lors de l'exposition à un antigène ici l'allergène, les cellules T reconnaissent l'allergène présenté par les cellules présentatrices d'antigène (APC) entraînant la libération de cytokines responsables du recrutement et l'activation des macrophages et d'autres cellules inflammatoires. La réaction inflammatoire retardée se traduit notamment par un érythème, une induration, et des lésions au site de l'exposition (comme dans les tests cutanés à la tuberculine), l'inflammation et la destruction tissulaire. On retrouve dans ce type d'hypersensibilité les dermatites de contact, la tuberculose, les réactions de rejet de greffe et certaines réactions médicamenteuses.

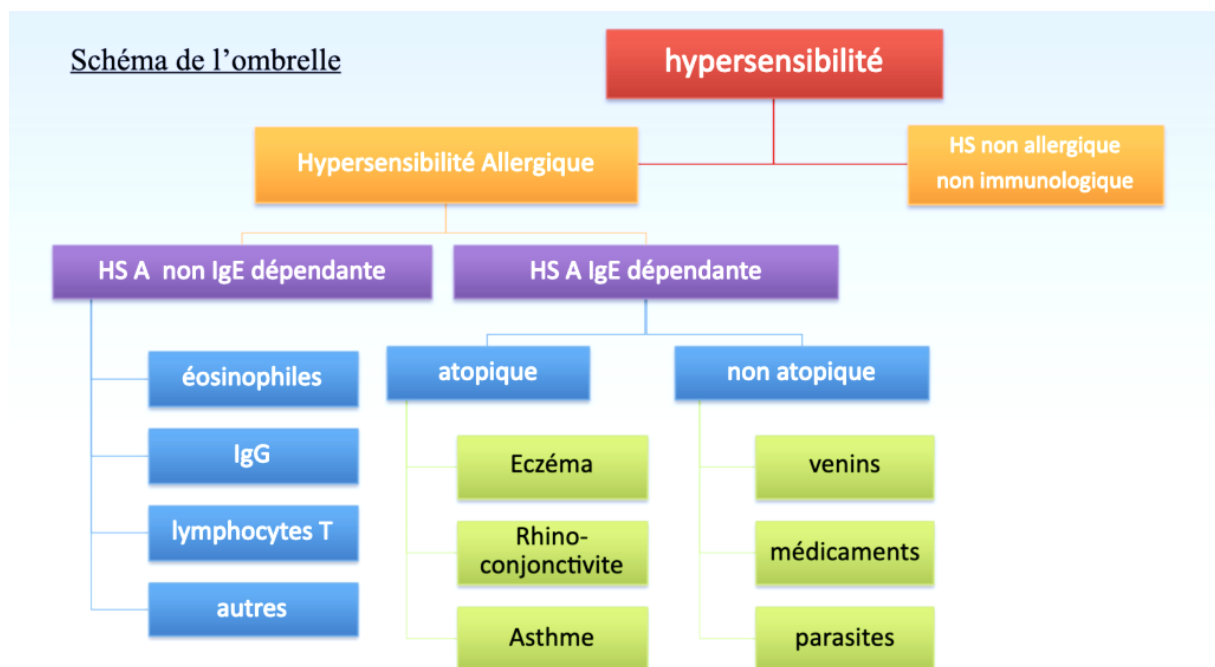
Tableau I – Résumé de la classification des hypersensibilités par Gell & Coombs.

	Mécanismes immunologiques	Délai d'apparition suite à l'exposition	Symptômes / pathologies
HSI = hypersensibilité allergique	Présence d'anticorps circulants (IgE) spécifiques à un antigène.	Quelques minutes – moins d'1heure	Symptomatologie allergique : rhinite, urticaire, conjonctivite, asthme allergique voire réaction d'anaphylaxie
HSII	Réaction dite « cytolytique » ou « cytotoxique » déclenchée par la présence d'anticorps circulants (IgG) dirigés contre des antigènes de surface cellulaire ou tissulaire entraînant une lésion des cellules ou du tissu sans altérer leurs fonctions. Les antigènes cibles peuvent être propre à la membrane ou secondairement intégré à celle-ci tel que la fixation	Effet semi-retardé (4 à 6h)	Rejet hyperaigu de greffon, anémies hémolytiques, thyroïdite d'Hashimoto, syndrome de Goodpasture,... (10)

	d'un médicament sur la membrane.		
HSIII	Réaction dite « semi-tardive » provoquée par le dépôt tissulaire ou vasculaire de complexes immuns (antigène soluble associé à un anticorps) entraînant inflammation et lésions tissulaires Induite par l'activation du complément et le recrutement des polynucléaires et des macrophages libérant des médiateurs inflammatoires.		Lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, vascularite leucocytoclassique, pneumopathie d'hypersensibilité, glomérulonéphrite,... (10)
HSIV	Réactions dite « retardée » ou à « médiation cellulaire » provoque une réponse inflammatoire induite par l'infiltration de lymphocytes et/ou de macrophages sur le site de la réaction.	Quelques jours (24 à 48 heures)	Responsables des dermatites de contact telles que l'eczéma de contact

b. Classification selon les mécanismes immunologiques

Bien que cette classification soit encore très utilisée de nos jours, en 2001, Johansson SGO (7), propose de distinguer seulement deux grandes catégories d'hypersensibilités allergiques selon le schéma de l'ombrelle présenté dans la Figure 1 : celles dépendantes des immunoglobulines E (IgE) et celles indépendantes des IgE. Elles sont présentées dans la figure ci-dessous. Les hypersensibilités dépendantes des IgE, correspondent aux HS de type I selon Gell et Coombs et celles non liées aux IgE regroupent les HS II, III et IV de la classification de Gell et Coombs. A noter que les réactions allergiques que l'on retrouve dans la vie courante sont principalement des hypersensibilités de type I ou IV.



EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology
Johansson SGO, Bousquet J, B. Wutrich et al. Allergy 2001;56:812-24; Traduction D. Verlvoet in RFAIC 2004;44:218-230

FIGURE 1 - Schéma de classification des différents types d'hypersensibilités proposé par l'EAACI (7). HSA = Hypersensibilité allergique

c. Classification clinique (Ring et Messmer)

Cette classification proposée par Ring et Messmer en 1977 et que nous reverrons dans les symptômes de l'anaphylaxie, permet de stratifier la gravité des réactions immédiates dans le cadre de l'anaphylaxie allergique en 4 stades (11):

Grade I : Symptômes cutanéomuqueux légers.

Grade II : Atteinte multiviscérale modérée, sans risque vital immédiat.

Grade III : Atteinte mono ou multiviscérale grave (collapsus cardiovasculaire, bronchospasme).

Grade IV : Arrêt cardiaque.

A noter que les stades I et II ont un pronostic généralement favorable, hormis lors d'une atteinte laryngée avec œdème de Quincke, constituant une urgence vitale tandis que les stades III et IV sont une urgence absolue engageant le pronostic vital du patient.

Cette classification est beaucoup utilisée de nos jours en médecine d'urgence et courante afin de caractériser la gravité des symptômes perçus par le patient.

Ces classifications que nous venons de voir permettent de mieux comprendre et gérer les différentes formes de réactions d'hypersensibilité, en adaptant les traitements et les mesures préventives en fonction du type et de la gravité des réactions.

3. Physiopathologie de l'hypersensibilité de type I

L'hypersensibilité de type I (HSI) est en constante augmentation notamment dû aux modifications de notre mode de vie. En effet, différents facteurs sont susceptibles de déclencher une HSI tels que les facteurs environnementaux (aliments, climats, mode de vie...). Ce type d'hypersensibilité survient plus particulièrement chez des individus génétiquement prédisposés par un terrain dit « atopique » (12) caractérisé par une tendance à produire de manière exagérée des IgE en réponse à de petites doses d'antigènes, provenant de l'environnement atmosphérique, domestique, professionnel ou alimentaire, et provoquant des symptômes typiques de l'allergie (6).

L'induction de la réaction allergique se fait en deux grandes étapes détaillées ci-dessous : une phase de sensibilisation qui est asymptomatique et une phase effectrice à l'origine

des symptômes cliniques chez le sujet allergique qui survient à l'occasion d'une nouvelle rencontre avec l'allergène. Cette seconde phase s'effectue en deux étapes comprenant la phase aiguë et la phase inflammatoire décrites ci-dessous.

Phase de sensibilisation

Lors de cette première phase, le sujet ne présentera aucun signe clinique. Toutefois, le système immunitaire gardera en mémoire la substance étrangère, l'allergène (3), un antigène de l'environnement auquel tous les individus peuvent être exposés. Ainsi, l'allergène peut entrer en contact avec l'organisme par la voie cutanéomuqueuse incluant la voie cutanée, intestinale, respiratoire ou encore oculaire (13). Une fois la barrière franchie, l'allergène est pris en charge par les cellules résidentes présentatrices d'antigène (APC) telles que les cellules dendritiques (DC) présentes dans les poumons, l'intestin ou encore l'épiderme où elles sont spécifiquement nommées cellules de Langherans. Ces cellules de l'immunité innée assurent la première ligne de défense de l'organisme. Leur forte capacité d'endocytose leur permet de jouer un rôle essentiel dans le transport de l'allergène jusqu'aux ganglions lymphatiques et la présentation des peptides antigéniques spécifiques de cet allergène via le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH-II) aux Lymphocytes T CD4⁺ naïfs entraînant le premier signal d'activation du Lymphocyte TCD4⁺ (LyT CD4⁺). L'interaction ensuite des molécules de costimulation CD28, ICOS-L, OX40 exprimés par le lymphocyte T avec les ligands correspondants CD80, CD86, ICOS, OX40L à la surface des DC déclenche le deuxième signal d'activation du lymphocyte T. Enfin le troisième signal permet l'orientation fonctionnelle du Ly TCD4⁺. Aussi, l'induction d'une réponse immunitaire adaptative spécifique de l'allergène implique la sécrétion de médiateurs solubles telles que des interleukines (IL) dont IL-4 permettant la différenciation des LTCD4⁺ en Lymphocyte T helper de type 2 (LTh2).

Un sujet ne présentant pas d'allergie aura une réponse immunitaire adaptative dite tolérogène via des lymphocytes T régulateurs. (14)

La libération des cytokines effectrices IL-4, IL-5 et IL-13 par les lymphocytes Th2 va également induire l'activation des lymphocytes B et leur différenciation en plasmocytes capables de produire et sécréter préférentiellement des immunoglobulines de type E (IgE) spécifiques de l'allergène. A noter que le changement d'isotype (classe) de l'immunoglobuline par le plasmocyte est rendu possible par le mécanisme de commutation de classe (switch) déclenché par les signaux cytokiniques (IL-4, IL-5 et IL-13) délivrés par le lymphocyte T.

Ces IgE d'abord circulantes quelques jours dans le sang vont rapidement se fixer aux mastocytes tissulaires ainsi qu'aux polynucléaires basophiles et éosinophiles circulants par l'intermédiaire de récepteurs de surface tels que le récepteur de forte affinité (FcεRI) et de faible affinité (FcεRII ou CD23). On parle alors de cellules sensibilisées à l'antigène, recouvertes d'une couronne d'IgE spécifiques de l'antigène donné. Elles le resteront pendant plusieurs mois voire plusieurs années, expliquant que les sujets sensibilisés à un allergène le soient sur une longue période. La phase de sensibilisation n'est donc pas symptomatique.

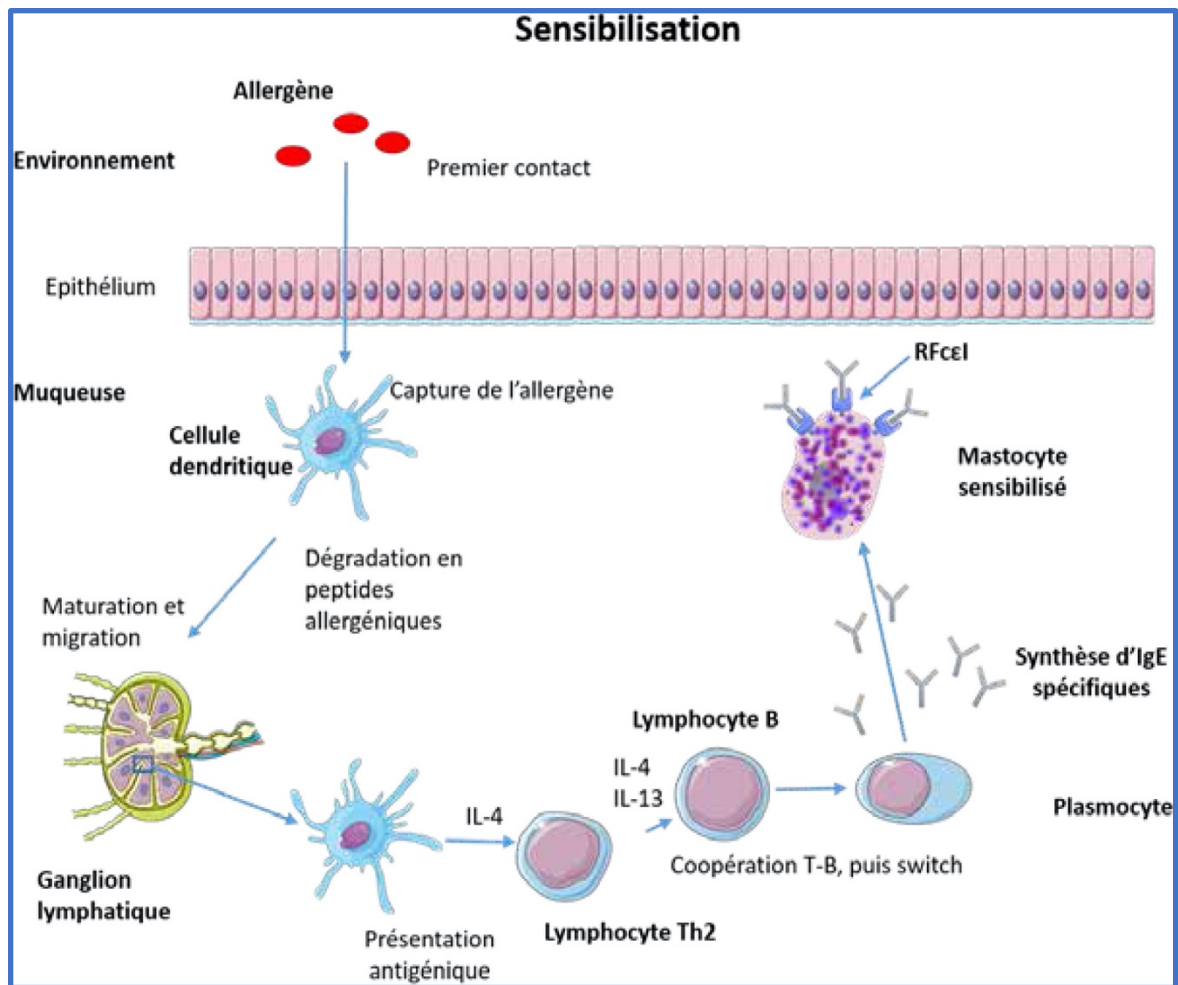


FIGURE 2 – Schéma représentant la phase de sensibilisation : lors du premier contact de l'allergène avec l'organisme les mécanismes cellulaires mis en jeu avec la capture de l'antigène, sa présentation aux LTh2 puis aux lymphocytes B avec switch entraînant la synthèse d'IgE spécifiques. (13)

Phase effectrice

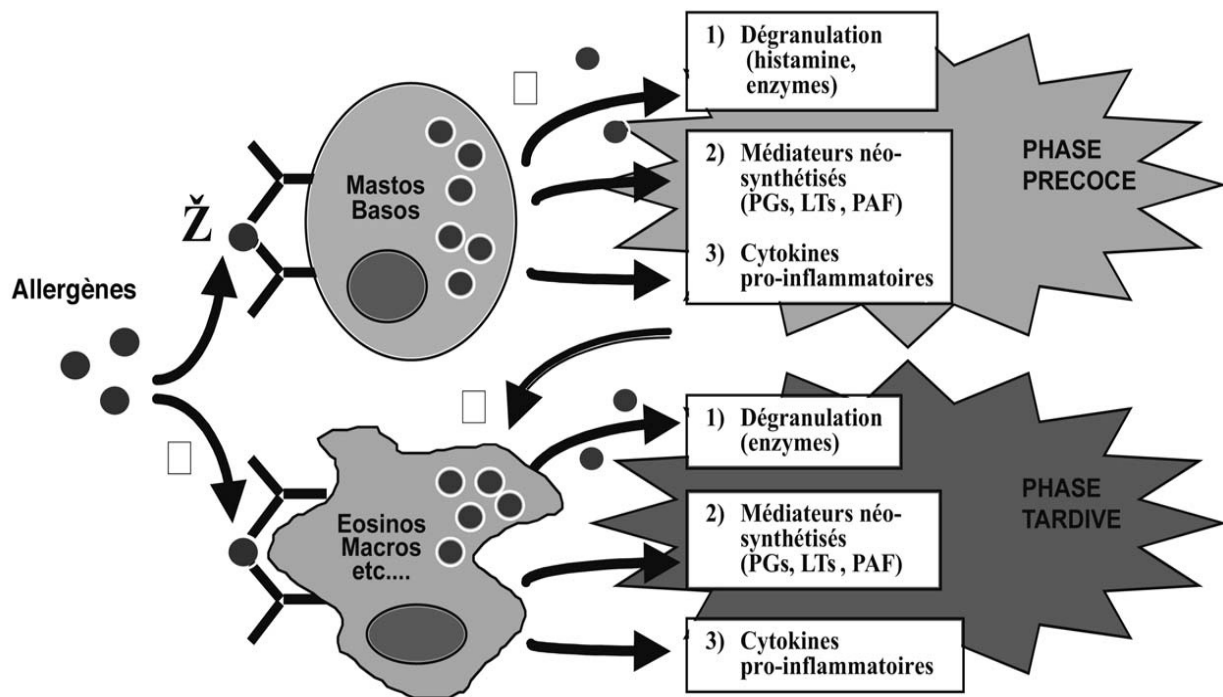
Cette phase fait suite à une réexposition de l'individu à l'allergène (13). Celui-ci sera reconnu directement par le système immunitaire qui s'est mis en place lors de la phase de sensibilisation.

C'est cette phase qui sera à l'origine des symptômes chez le sujet allergique. Elle se divise en deux étapes.

Lorsque l'allergène entre à nouveau en contact avec l'organisme via les voies d'entrées citées précédemment, il rencontrera des mastocytes sensibilisés lors de la première phase

d'exposition à l'allergène. Les IgE préformés spécifiques de l'allergène exposés par l'intermédiaire des récepteurs de haute affinité FcεRI à la surface du mastocyte vont permettre la génération d'un pontage au contact de l'allergène multivalent. C'est la fixation d'au moins 2 IgE sur l'allergène qui permet de créer un phénomène de pontage pour ainsi donner un signal cellulaire au mastocyte. A noter que l'allergène peut également entrer en contact avec les polynucléaires basophiles sensibilisés par les IgE spécifiques de l'allergène lors de son passage dans la circulation systémique. Cette liaison induit une dégranulation du mastocyte et/ou du basophile correspondant à la libération rapide des médiateurs préformés puis néo-formés. En effet, dans les minutes qui suivent la réexposition à l'allergène, les produits de cette dégranulation immédiate, des médiateurs vaso-actifs et constricteurs des muscles lisses tels que l'histamine sont à l'origine des signes cliniques chez le sujet allergique. D'autres médiateurs pro-inflammatoires vont ensuite être synthétisés tels que les prostaglandines, leucotriènes, responsables de la prolongation des symptômes et activation de la phase retardée.

On peut résumer cette situation par la figure ci-dessous :



Abréviations : PGs (prostaglandines), LTs (leucotriènes), PAF (facteur d'activation plaquettaire)

FIGURE 3 –Schéma représentant la dégranulation et libération cellulaire des différents médiateurs et cytokines pro-inflammatoires libérés lors d'une HSI (12).

Ces médiateurs ainsi libérés par exocytose ont des effets biologiques immédiats et semi-retardés à l'origine d'une hyperperméabilité vasculaire avec œdème, d'une hypersécrétion de mucus, d'une contraction des muscles lisses et d'un recrutement cellulaire par chimiotactisme. Les premiers signes cliniques sont rapidement observables (10 minutes) et peuvent être source de démangeaisons, éternements, larmoiements, œdèmes, rougeurs, bronchospasmes etc. Ces symptômes peuvent persister jusqu'à 4 heures suivant la réexposition à l'allergène. Enfin, d'autres médiateurs solubles ayant des effets retardés (entre 6 et 12 heures) sont également sécrétés. En effet, la libération de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF- α , GM-CSF etc) et de molécules chimio attractantes dans le microenvironnement engendre un recrutement local de cellules effectrices telles que les polynucléaires (éosinophiles, basophiles) et les macrophages induisant une amplification de la réaction inflammatoire. Il s'agit de la phase tardive de l'hypersensibilité immédiate. Les cellules vont libérer dans le tissu périphérique des

médiateurs inflammatoires et toxiques pour le tissu environnant comme la protéine basique majeure (MBP), la protéine cationique des éosinophiles (ECP), la neurotoxine des éosinophiles (EDN) ou la peroxydase des éosinophiles (EPO), entraînant des lésions tissulaires notamment au niveau bronchique chez le sujet asthmatique présentant une inflammation chronique et un remodelage tissulaire.

Finalement, lors des réexpositions futures aux allergènes, les cellules dendritiques présentes au niveau de la muqueuse seront à nouveau stimulées face à l'allergène, ce qui conduira à une nouvelle cascade de production de lymphocytes Th2, comme lors de la phase de sensibilisation.

A tous les niveaux de la mise en place du système immunitaire l'allergène entraînera une nouvelle stimulation, créant une boucle d'amplification très efficace, ce qui entretient la réaction immunitaire allergique sur le long terme.

On comprend ainsi que chez le sujet allergique réexposé aux allergènes, il est difficile de moduler la réponse immunitaire qui est mise en place et renforcée à chaque nouveau contact de l'allergène face à l'organisme.

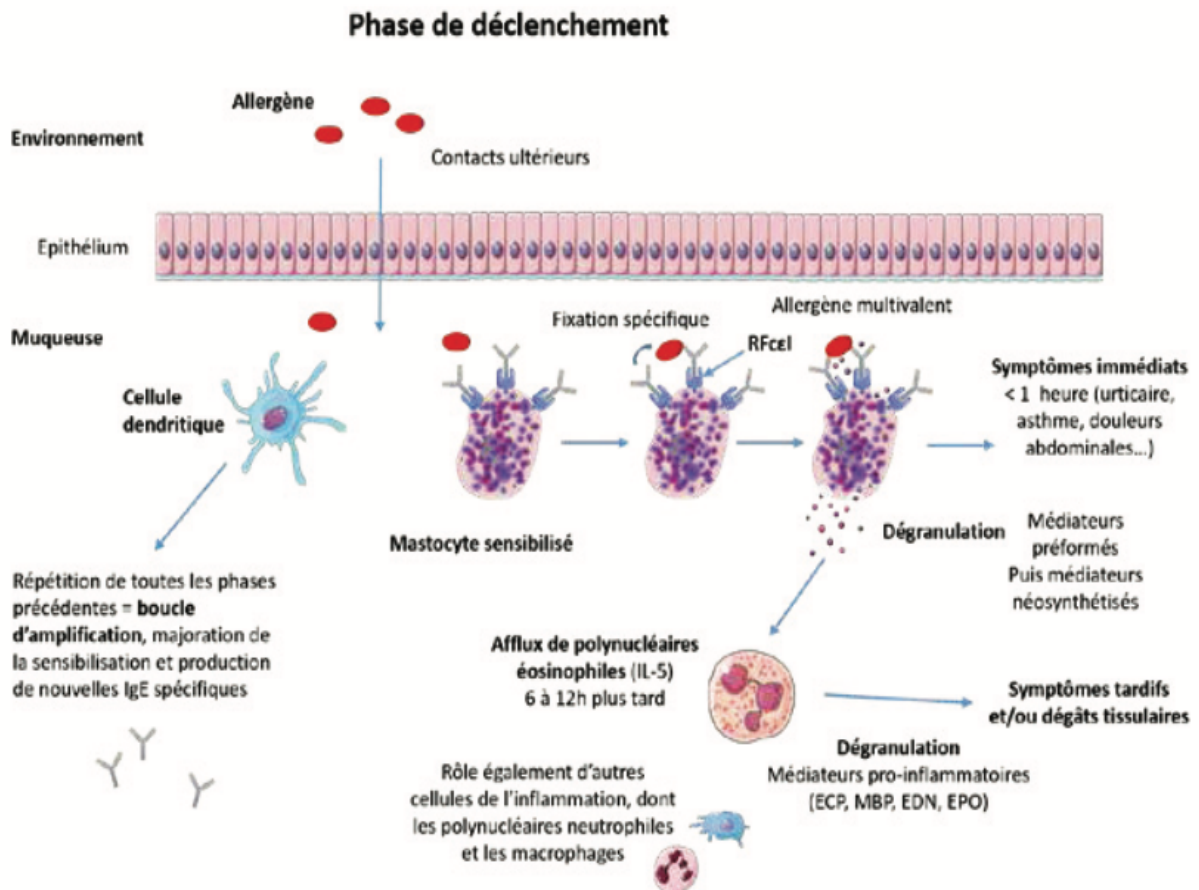


FIGURE 4 – Schéma représentant la phase de déclenchement : lors de la réexposition à l'allergène les mastocytes préalablement sensibilisés à l'antigène libèrent des médiateurs cellulaires responsables de symptômes immédiats et retardés via les PNE (13).

4. Classification des allergènes et manifestations cliniques des HSI

Les manifestations cliniques des hypersensibilités allergiques de type I sont nombreuses et peuvent engendrer un grand nombre de symptômes résumés dans le tableau II. Elles peuvent toucher la sphère oto-rhino-laryngée regroupant le nez, la bouche, la gorge (pharynx et larynx), ainsi que les oreilles et se manifester sous forme d'affections respiratoires, ou bien engendrer des symptômes au niveau cutané, digestif ou encore avoir des répercussions au niveau général, voire entraîner un choc anaphylactique (15). Selon le type d'allergène et du mode de contact de l'organisme face à l'allergène, la réponse ne sera pas la même. Pour mieux comprendre la symptomatologie il faut se pencher sur les différents allergènes qui existent, résumés dans le tableau II qui suit.

Tableau II – Les différents types d'allergènes selon leur mode d'entrée dans l'organisme
(13)

Tableau 2. Grandes familles d'allergènes d'intérêt clinique.			
Type d'allergènes	Voie de pénétration	Muqueuse impliquée	Exemples typiques
Allergènes aériens = respiratoires = pneumallergènes = aéroallergènes	Inhalation	Muqueuse bronchique (et/ou dans les muqueuses ORL et oculaire)	Les plus fréquents sont les pollens , en particulier de graminées (en mai-juin-juillet), d' arbre , notamment du bouleau (classiquement en avril) et d' herbacées (armoise et ambroisie, responsables pathologies d'arrière-saison, fin août-septembre), puis les acariens de la poussière domestique (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> et <i>farinae</i>), les phanères des animaux (en particulier du chat, mais aussi du chien, du cheval...) ou encore les moisissures (<i>Aspergillus</i> , <i>Alternaria alternata</i> , <i>Cladosporium</i> et <i>Penicillium</i> que l'on retrouve également dans la poussière)
Allergènes alimentaires = trophallergènes	Ingestion	Muqueuse digestive	Avant l'âge de 2 ans, l'allergie alimentaire la plus fréquente est l' ALPV (allergie aux protéines du lait de vache) et l'allergie à l' œuf de poule vient en deuxième position. Au-delà de cet âge, c'est l' allergie à l'arachide qui devient la plus fréquente, puis la noisette, les différents types de noix, la moutarde, le poisson ou le blé
Allergènes injectés	Voie transcutanée	Peau, puis diffusion systémique	Les venins des hyménoptères en France correspondent essentiellement aux venins de guêpe (commune ou poliste) et d' abeille , dans une moindre mesure au venin de frelon
Allergènes médicamenteux	Variable : injection, ingestion...	Variable	De nombreux médicaments peuvent être responsables de réactions allergiques IgE-dépendantes. Par exemple les produits anesthésiants de type curares (possédant un noyau ammonium quaternaire), comme la célocurine, peuvent induire des chocs anaphylactiques per-anesthésiques, potentiellement mortels. L' allergie aux β-lactamines (pénicillines) bien que très largement surdiagnostiquée, ou celle aux fluoroquinolones sont également à risque de choc anaphylactique
Allergènes professionnels	Variable : contact cutané ou avec muqueuse lors d'une opération...	Variable	Là encore, de nombreux allergènes présents dans le milieu professionnel peuvent être responsables de pathologies allergiques. Le latex , produit par l'arbre à caoutchouc (<i>Hevea brasiliensis</i>) est celui qui pose le plus de souci en pratique (par exemple en milieu hospitalier, nécessité de port de gants, de postes aménagés...)

En nous appuyant sur une revue d'immunologie clinique ayant pour objectif l'enseignement (15), nous allons détailler les différents symptômes qui peuvent être rencontrés au cours d'une réaction allergique pour ensuite voir le degré de gravité de ces atteintes.

a. Manifestations respiratoires

Les manifestations respiratoires causées par les pneumallergènes comprennent les symptômes de la sphère oto-rhino-laryngée (ORL), largement dominés par les rhinites allergiques dont la rhinite allergique pollinique ou pollinose. Les symptômes de la rhinite allergique pollinique peuvent être : des éternuements en salve, un prurit oculaire et/ou nasal, des écoulements clairs au niveau nasal et/ou au contraire une obstruction nasale, une conjonctivite allergique voire une toux et de l'asthme. A noter que ces symptômes ne sont pas tous perçus systématiquement par la personne souffrant de pollinose, certains individus auront par exemple simplement un prurit nasal associé aux éternuements en salve tandis que d'autres feront facilement de l'asthme lors de l'exposition à l'allergène. Les symptômes sont donc variés et variables selon la réponse individuelle face à l'allergène (15). Il existe une multitude d'allergènes polliniques aéroportés provenant de plantes diverses et variées comme les graminées, les pollens d'arbres, d'herbacées. Les annexes 1 et 2 présentent les principaux pollens impliqués dans les réactions allergiques avec leur degré de pouvoir allergisant. Les rhinites allergiques ne sont pas seulement dues aux pollens. Parmi les allergènes en cause dans les rhinites allergiques, on retrouve également les moisissures, les acariens, les allergènes provenant des animaux domestiques.

Parmi les manifestations respiratoires de l'allergie, on retrouve également l'asthme d'origine allergique, caractérisé par une inflammation bronchique chronique associée à une hyperréactivité bronchique. Les pathologies asthmatiques ne sont qualifiées d'asthme allergique que lorsqu'on a une réaction immunologique avec production d'IgE spécifiques de l'allergène. Il existe donc des asthmes non allergiques provoquant une inflammation bronchique, cependant, le mécanisme pathologique n'est pas totalement identifié (7). Dans le cadre de l'asthme allergique, une exacerbation de cette condition est déclenchée par l'inhalation d'allergènes qui induisent une réponse immunitaire inadaptée. L'exacerbation de l'asthme peut être définie (16) comme des épisodes de majoration progressive de la dyspnée, de la toux, des épisodes de sifflements et de l'oppression thoracique, ou une combinaison de certains de ces symptômes. Elle s'accompagne d'une diminution des flux expiratoires, pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient. L'asthme allergique est donc à surveiller et contrôler au mieux pour prévenir ces exacerbations.

b. Les manifestations cutanées

Lors d'un évènement allergique, on peut retrouver des symptômes cutanés (15). On en distingue de deux sortes : les dermatites atopiques et les urticaires aiguës. La dermatite atopique est définie comme étant une dermatose de type eczéma, survenant sur un terrain atopique (6). Selon la nomenclature revue par le World Allergy Organization (WAO) en 2003 (7), la dermatose est un terme englobant de nombreuses pathologies dermatologiques ayant pour caractéristique une inflammation de la peau. Ces dermatoses peuvent ainsi être allergiques ou non. On y retrouve l'eczéma allergique et non allergique, la dermatose de contact allergique et non allergique et d'autres formes de dermatoses (Figure 5).

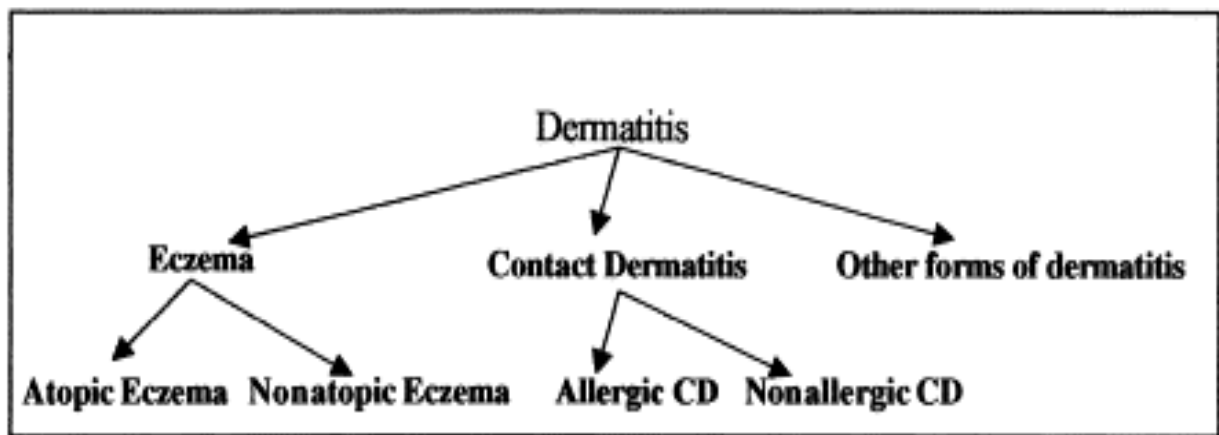


FIGURE 5 - Nomenclature des différents types de dermatoses d'après le WAO (7). Les dermatoses ne sont pas toutes d'origine allergique, et peuvent être ou non de l'eczéma. Lorsqu'un terrain allergique est en cause dans l'eczéma on parle d'atopie.

L'eczéma atopique ou dermatite atopique est majoritairement retrouvée chez les enfants de bas âge : dans 80% des cas ils apparaissent avant l'âge de 1 an et dans 95% des cas d'eczéma atopique avant l'âge de 5 ans (15). Ce sont plutôt des pathologies survenant dans l'enfance, moins fréquentes chez l'adulte, et se présentant sous formes cliniques variées associant des lésions érythémateuses vésiculeuses et suintantes, des lésions lichénifiées, des lésions de grattage. L'eczéma atopique est caractérisé par une sensibilité aux IgE (7) qui guérit dans 70% des cas et qui évolue par périodes de poussées et de rémissions plus ou moins longues (15). La dermatite de contact allergique est quant à elle causée par un allergène au contact de la peau, entraînant une réaction inflammatoire

locale de la peau. Dans le cadre de cette allergie, la réponse immunitaire est médiée majoritairement par les lymphocytes ou par des anticorps de type IgG (7). Il ne s'agit pas d'une hypersensibilité de type I. Finalement, dans les autres formes de dermatoses allergiques on retrouve l'urticaire aiguë, très présente également chez les enfants, mais pas toujours d'origine allergique (15). En effet, 20 à 80% des urticaires sont classées comme idiopathiques, c'est-à-dire d'origine inconnue. Cette affection se caractérise par des lésions prurigineuses cutanées ou cutanéomuqueuses, avec des éléments papuleux ou érythémateux de coloration rouge, ressemblant à des piqûres d'orties. Dans l'urticaire aiguë, l'affection cutanée ou cutanéomuqueuse disparaît en quelques minutes ou quelques heures sans laisser de séquelles.

On parlera cependant d'urticaire chronique lorsque la lésion persiste au-delà de 6 semaines.

L'urticaire est surtout caractérisée par son aspect œdémateux pouvant apparaître au niveau cutané mais aussi au niveau des muqueuses.

L'œdème de Quincke est en réalité une urticaire des muqueuses localisée au niveau laryngé. Cet œdème peut alors entraîner une asphyxie en gênant la respiration.

c. Symptômes digestifs

Parmi les manifestations cliniques de l'hypersensibilité allergique nous rencontrons également des symptômes au niveau oral et au niveau du tractus digestif. Le syndrome oral se caractérise par une sensation de picotement au niveau vélopalatin, un œdème labial ainsi qu'une gêne à la déglutition (15). Cette symptomatologie est plus fréquemment retrouvée pour des allergènes alimentaires ou trophallergènes dont les fruits et légumes, ainsi que pour les hypersensibilités polliniques. Par ailleurs, au cours d'une réaction allergique, des douleurs abdominales, vomissements ou diarrhées peuvent survenir (15).

TABLEAU III – Récapitulatif des symptômes de l'allergie

Symptômes de la sphère ORL et respiratoire	- Rhinite allergique - Conjonctivite allergique - Toux - Asthme allergique
Symptômes de la sphère cutanéomuqueuse	- Dermatite atopique ou eczéma atopique - Dermatite de contact allergique - Urticaire allergique
Symptômes de la sphère digestive	- Syndrome oral - Douleurs abdominales - Diarrhées - Vomissements

d. L'anaphylaxie

L'ensemble des symptômes précédemment décrits vont majoritairement disparaître après la prise d'un traitement adapté ou à l'arrêt de l'exposition avec l'allergène.

Toutefois, les manifestations allergiques peuvent être à l'origine d'un choc anaphylactique (ou anaphylaxie) qui est la manifestation allergique la plus grave, avec des symptômes pouvant parfois mettre en jeu le pronostic vital de la personne (15). C'est une atteinte systémique, classifiée comme urgence médicale absolue nécessitant une prise en charge rapide. En effet, si le patient n'est pas rapidement traité, il risque la mort.

L'anaphylaxie a été découvert en 1902 par deux scientifiques français Charles Richet et Paul Portier permettant ainsi de poser les premières bases de l'allergologie et leur a valu le prix Nobel de Physiologie et de Médecine en 1913 (3,17). Le World Allergy Organization (WAO) reprend la nomenclature proposée par l'Académie européenne

d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI) et distingue l'anaphylaxie non allergique, qualifiant une « réaction aigüe définie comme une réaction d'hypersensibilité généralisée ou systémique sévère menaçant le pronostic vital » de l'anaphylaxie allergique, lorsque « la réaction est médiée par un mécanisme immunologique, lié notamment aux IgE, aux IgG et à l'activation du complément par les complexes immuns » (17).

Cette réaction anaphylactique concerne majoritairement les trophallergènes ou les venins d'hyménoptères. Le choc anaphylactique, essentiellement dû à la libération massive d'histamine (3) est initié majoritairement dans les minutes ou les heures qui suivent l'exposition à l'allergène par l'apparition de symptômes cutanés avec une urticaire et/ou un angio-œdème. Puis elle évolue plus ou moins rapidement dans le temps en manifestant des signes plus graves. Parmi ces autres symptômes évocateurs d'une anaphylaxie nous pouvons retrouver des signes respiratoires avec un essoufflement, une dyspnée et bronchospasmes, voire le déclenchement d'une crise d'asthme, des signes généraux avec l'installation d'un malaise, ou des signes cardiaques tels que l'apparition de palpitation, tachycardie ou hypotension (15).

La figure ci-dessous reprend la classification de Ring et Messmer vue plus haut, en attribuant un degré de gravité selon la symptomatologie perçue.

Réaction allergique systémique	Stade I	• Urticaire généralisée, prurit, malaise, anxiété	Peau
	Stade II 1 symptôme des stades précédents et 2 parmi :	• Angioedème (stade II même si isolé) • Oppression thoracique	Peau
Anaphylaxie		• Douleurs abdominales, nausées, diarrhées, vomissements	Digestif
	Stade III 1 symptôme des stades précédents et 2 parmi :	• Dyspnée, bronchospasme, stridor (stade III même si isolés) • Dysphagie, dysphonie, enrouement • Asthénie, confusion, angoisse de mort	Voies aériennes
	Stade IV 1 symptôme des stades précédents et 2 parmi :	• Hypotension, collapsus • Perte de conscience • Incontinence urinaire ou fécale • Cyanose	Choc anaphylactique
* Les réactions de stade II avec symptômes digestifs ainsi que les réactions de stades III et IV correspondent à la définition actuelle d'anaphylaxie et doivent donc bénéficier d'un traitement par adrénaline intramusculaire.			

FIGURE 6 – Classification des stades de gravité de la réaction allergique d'après les signes cliniques, selon la classification de Ring et Messmer (18).

5. Explorations des hypersensibilités de type I

Il est conseillé pour une personne présentant des symptômes d'allergie de consulter un spécialiste afin de déterminer le ou les allergène(s) responsables de cette hypersensibilité et d'établir le diagnostic de l'allergie pour une prise en charge la plus adaptée. Le diagnostic de l'allergie comprend tout d'abord le diagnostic de l'origine allergique via une anamnèse complète puis l'identification précise du ou des allergènes responsables au travers de tests que nous allons détailler ci-dessous.

a. Anamnèse

Cette première approche est primordiale dans le diagnostic de l'allergie. Lors d'une consultation auprès d'un spécialiste en allergologie, ce dernier étudie l'environnement, le mode de vie habituel et occasionnel du patient, les circonstances d'apparition des symptômes évocateurs d'une allergie, la périodicité de ces événements, les antécédents personnels ou familiaux via un entretien précis et détaillé (15).

b. Bilan biologique

Une sérologie est effectuée afin de rechercher une hyperéosinophilie sanguine en dehors de tout contexte infectieux ou de prise de corticoïdes (15) ainsi qu'une recherche d'IgE sériques totales.

Par ailleurs, on peut effectuer des tests multi-allergéniques de dépistage basés sur des techniques immunologiques mettant en évidence la présence d'anticorps d'un mélange d'allergènes. C'est un test global, ne donnant pas de précisions sur l'allergène en cause, mais juste une réponse soit positive soit négative sur la présence d'anticorps. Afin de préciser le diagnostic allergologique des tests plus spécifiques sont effectués.

Pour une analyse plus spécifique nous pouvons doser les IgE sériques spécifiques après avoir identifié les potentiels allergènes responsables. Ce test permet d'affirmer une sensibilisation liée à une hypersensibilité de type I (15).

Finalement, le dosage des médiateurs mastocytaires tels que l'histamine ou la tryptase sérique peut être réalisé afin de préciser le mécanisme pathogénique de certaines réactions cliniques comme dans le cas de réactions anaphylactiques. Cependant ce type de dosage doit être réalisés dans un délai de quelques minutes à 3 heures suivant l'épisode d'allergie, ce qui limite la faisabilité du test.

D'autres dosages que nous n'allons pas préciser peuvent être réalisés, en fonction du type d'hypersensibilité et du type d'allergène recherchés.

c. Tests cutanés d'allergie

Une recherche d'IgE mastocytes cutanés spécifiques d'un allergène donné est réalisée via les Prick-tests (15). Ce sont des tests rapides réalisés directement sur la peau par piquûre de l'épiderme après avoir déposé sur sa surface une goutte d'un extrait allergénique. Le but étant de mettre l'organisme en contact avec un extrait allergénique pour évaluer si il y a réaction. A noter que tout traitement anti-histaminique ou anti-allergique doit être stoppé avant réalisation de ces tests afin d'éviter tout faux-négatifs. Un grand nombre d'allergènes peuvent ainsi être testés, le choix des allergènes à tester dépendra de l'anamnèse effectuée en amont. La positivité des Prick-test doit toujours être confrontée à l'histoire clinique. En effet, 20 à 30% de ces tests positifs sont en réalité asymptomatiques (15).

Certaines réactions ont un effet retardé comme l'eczéma de contact et certaines allergies médicamenteuses qui pourront être évaluées par de tests à lecture retardée (patch-tests ou tests épicutanés) (15).

d. Test de provocation

Le but étant d'introduire l'allergène par voie inhalée ou orale dans le but de provoquer une réaction allergique, prouvant le lien entre sensibilisation à l'allergène et pathologie allergique (15). Ces tests sont limités étant donné leur potentiel danger mais restent indispensables dans le cadre d'allergies alimentaires. Pour mener à bien ces tests et éviter tout faux-négatif, les traitements anti-histaminiques et corticoïdes doivent être interrompus dès la veille de l'examen ainsi que les bêtabloquants, en prévision d'une administration urgente d'adrénaline.

Pour conclure, en cas de suspicion d'allergie, il est important de consulter un spécialiste en allergologie et mener différents examens afin d'une part mettre en évidence une hypersensibilité de type I puis d'identifier précisément l'allergène responsable afin de proposer au patient la thérapeutique la plus adaptée à sa condition.

II. Traitements des hypersensibilités de type I

1. Traitements non médicamenteux

La première mesure à prendre chez le sujet allergique est l'éviction de l'allergène (12). Ainsi, après avoir identifié l'allergène responsable de l'hypersensibilité allergique, il est fondamental d'éviter au maximum la réexposition à cet allergène responsable de la symptomatologie.

Cependant, l'applicabilité de cette mesure peut varier en fonction de la nature de l'allergène. A titre d'exemple, il est plus facile d'éviter l'allergène identifié dans le cas d'une allergie alimentaire ou médicamenteuse que dans celui d'une allergie aux pollens. Dans le cadre d'une allergie alimentaire, lorsqu'on a identifié l'aliment ou le groupe d'aliments contenant l'allergène, il faudra être précautionneux à l'alimentation choisie par le sujet, et une éviction totale de ces aliments à risque sera de mise. En effet, l'éviction

dépend de la dose réactogène et de la forme immunogène conduisant parfois à un régime strict avec une éviction totale de l'aliment, y compris à l'état de traces. En cas d'allergie médicamenteuse, l'allergie doit être notifiée dans le dossier médical, à la pharmacie, et le patient doit toujours avoir sa carte d'identité d'allergie. Quant aux allergies polliniques, elles sont plus difficilement évitables car le pollen est en circulation dans l'air extérieur. Le Réseau national de surveillance aérobiologique (RNSA) met à disposition sur son site internet (<https://www.pollens.fr>) un suivi des pollens circulants par période et par région, afin d'identifier les périodes les plus à risque pour le patient d'être exposé. Malgré cela, il est important d'adopter des gestes permettant de réduire le contact avec l'allergène. En saison pollinique, on préconise l'aération du domicile tôt le matin ou bien le soir, lorsque la circulation aérienne du pollen est plus faible. De nombreuses mesures peuvent être adoptées par le patient dans son quotidien pour limiter au maximum son exposition aux allergènes. Dans ce cadre-là, le rôle du pharmacien est crucial puisqu'il peut conseiller son patient sur les mesures à prendre et participer à l'éducation thérapeutique du patient. Toutefois, à la suite d'une première réaction allergique, il sera primordial de consulter un allergologue afin d'identifier l'allergène responsable, et si besoin d'instaurer un traitement, d'urgence ou chronique, voire de commencer un traitement par immunothérapie spécifique (aussi appelé désensibilisation). L'éviction totale de l'allergène étant difficilement réalisable dans la majorité des cas, et parfois insuffisante, le patient recourt à la prise de traitements médicamenteux symptomatiques lors d'une crise d'allergie. A noter que le choix du traitement de la crise immédiate dépend des symptômes et de leurs gravités impactant la qualité de vie du patient.

2. Traitements médicamenteux : Les antihistaminiques

En France, les traitements médicamenteux courants pour les allergies comprennent les antihistaminiques, les corticostéroïdes, les décongestionnants, les stabilisateurs de mastocytes et les immunothérapies. Ces médicaments peuvent être administrés sous différentes formes galéniques, telles que les comprimés, les sprays nasaux, les gouttes oculaires, les inhalateurs et les injections. Même si certains traitements sont disponibles sans ordonnance en pharmacie, il est important de consulter un médecin afin d'avoir une prise en charge la plus adaptée à la situation du patient. Le choix de la thérapeutique et

de la forme galénique dépendra des symptômes perçus par le patient et donc de l'allergène mis en cause/responsable.

Parmi les traitements antiallergiques disponibles nous allons détailler plus particulièrement le traitement par antihistaminiques puisqu'ils font l'objet de prescriptions dépassants le cadre de l'AMM.

L'histamine est un médiateur préformé libéré par les mastocytes et les basophiles lors de réactions allergiques et inflammatoires en réponse à la stimulation des IgE sensibilisées par l'allergène (19). Cette substance chimique exerce ses effets biologiques via quatre sous-types de récepteurs de l'histamine (HR) appartenant à la superfamille des récepteurs couplés aux protéine G (RCPG). Les récepteurs H1, principalement situés à la surface des cellules endothéliales vasculaires, des cellules musculaires lisses, des neurones, des cellules immunitaires de la peau et des muqueuses, sont impliqués dans la régulation de la vasodilatation, de la perméabilité vasculaire, de la pression sanguine, du sommeil ainsi que de la mémoire. Aussi, la liaison de l'histamine aux récepteurs H1 des cellules endothéliales et musculaires lisses, provoque une vasodilatation et la formation d'un œdème local, typiques des réactions allergiques cutanées et nasales lors des réactions allergiques. Au niveau du système nerveux, elle agit comme un neurotransmetteur dans le cerveau, influençant le cycle veille-sommeil, la régulation de la température corporelle, et les fonctions cognitives.

Les récepteurs H2 se situent principalement à la surface de la paroi gastrique et sont impliqués dans la régulation de la sécrétion d'acide gastrique, de la perméabilité vasculaire et de la pression sanguine. Aussi, au niveau du système digestif, l'histamine stimule la sécrétion d'acide gastrique par les cellules pariétales de l'estomac via les récepteurs H2, facilitant ainsi la digestion. A noter que les récepteurs H2 sont également impliqués dans la tachycardie et la sécrétion de mucus dans les voies respiratoires.

Finalement, les récepteurs H3 à la surface des neurones histaminergiques régulent la libération d'histamine et d'autres neurotransmetteurs tels que l'acétylcholine et les récepteurs H4 ont récemment été découvert et sont principalement impliqués dans la différenciation cellulaire, probablement en médiant la chimiotaxie des mastocytes et des éosinophiles (19).

Les antihistaminiques sont des médicaments aux propriétés antagonistes. Ils ont pour objectif de bloquer les récepteurs à l'histamine inhibant ainsi la liaison de l'histamine à son récepteur HR (19) afin de le maintenir en conformation inactive.

Aujourd'hui, les antihistaminiques anti-H1 et anti-H2 sont couramment utilisés dans la médecine (19). Les anti-H1, antagonistes compétitifs du récepteur H1 à l'histamine, réduisent également la présentation d'antigènes et l'expression de cytokines pro-inflammatoires et de molécules d'adhésion cellulaires. Ils inhibent l'activation des mastocytes et la libération d'histamine de manière concentration-dépendante. Les anti-H1 sont largement utilisés dans le traitement de la rhinite allergique de l'urticaire et d'autres maladies allergiques en réduisant les symptômes tels que les éternuements, les démangeaisons cutanées et oculaires, la rhinorrhée ainsi que la congestion nasale. Ainsi, depuis leur découverte en 1937, ils sont souvent prescrits pour la prise en charge de rhinites allergiques, ou plus globalement pour les symptômes allergiques affectant la sphère ORL du patient.

Depuis le développement des premiers antihistaminiques en 1937 (19), de nombreuses molécules ont vues le jour et sont désormais classées selon leur génération : les antihistaminiques de 1^{ère} et de 2^{ème} génération.

Ces 1ers ont l'avantage d'être efficaces sur la symptomatologie allergique mais leurs effets sont de courte durée et nécessitent une prise plus fréquente. Ils traversent facilement la barrière hémato-encéphalique (BHE) et se lient aux récepteurs d'histamine du système nerveux central. Ils ont également une faible sélectivité pour les récepteurs H1 et possèdent une affinité pour les récepteurs cholinergiques et sérotoninergiques. Ce mécanisme d'action non spécifique est à l'origine d'effets secondaires indésirables notamment atropiniques tels que la somnolence, la sédation, une sécheresse buccale, une tachycardie, des troubles gastro-intestinaux etc. Le passage de la BHE induit également une altération de la vigilance avec risque de sédation et somnolence, une stimulation de la sensation de faim entraînant une prise de poids, des troubles de coordination motrice ou encore des sensations de vertiges et des hallucinations (19,20). Ainsi, bien que découverts initialement, ces antihistaminiques sont sédatifs et anticholinergiques. Ils sont moins utilisés aujourd'hui en raison de leurs effets secondaires, notamment la somnolence. Parmi ces anti-h1 de 1^{ère} génération toujours utilisés en France à l'heure

actuelle, on retrouve par exemple l'hydroxyzine (Atarax ®), la cyproheptadine (Periactine ®), la chlorphéniramine (Polaramine ®). Certaines de ces spécialités sont d'ailleurs utilisées pour leurs propriétés anticholinergiques avant leurs propriétés anti-allergiques. La Periactine ® (ou cypropheptadine), est couramment utilisée dans un cadre hors AMM pour la stimulation de l'appétit dans la recherche d'une prise de poids à visée esthétique. Ce mésusage couramment observé à l'officine a notamment fait l'objet d'une prise de décision de l'ANSM d'inscrire cette spécialité sur liste I depuis le 10 juillet 2024 (21). Ainsi, ces traitements nécessitent certaines précautions d'emploi, liés entre autres aux effets atropiniques de ces molécules. Les recommandations sont donc dans la mesure du possible, l'utilisation limitée de ces molécules chez le sujet âgé, les personnes souffrants de glaucome à angle fermé, de troubles du rythme dont tachycardie, de risque de rétention urinaire lié à un trouble uréthro-prostatique, trouble confusionnel ou démence. Ces traitements présentent également un risque d'interactions avec d'autres traitements médicamenteux, notamment les médicaments dépresseurs du système nerveux central ou ayant des propriétés atropiniques (20). Une utilisation concomitante de plusieurs antihistaminiques de cette classe comporte un risque d'augmentation de ces effets indésirables et n'est donc pas recommandée, c'est la raison pour laquelle ils ne sont jamais prescrits en 1^{ère} intention dans le traitement de l'allergie.

Les antihistaminiques de 2^{ème} génération, résumés dans le tableau ci-dessous, sont, quant à eux, dépourvus d'effets atropiniques car ne franchissent pas la barrière hémato-encéphalique et ont une meilleure sélectivité pour les récepteurs H1 à l'histamine. Ce sont les antihistaminiques de choix dans la prise en charge des symptômes liés à une hypersensibilité allergique. De plus, leur pharmacocinétique et pharmacodynamie permet une prise unique quotidienne, garantissant une plus grande facilité de prise du traitement et ainsi une meilleure observance par le patient (20).

TABLEAU IV – Classification des antihistaminiques de 2^{ème} génération (20)

Tableau VII.
Antihistaminiques (source Vidal 2008). Les produits sont cités selon le mode d'administration et par ordre alphabétique selon la DCI.

DCI	Nom commercial	Âge minimum	Nombre prises/j	Dose journalière	Libellé indication
Voie orale					
Anti-histaminiques de deuxième génération (non/peu sédatifs, non anti-cholinergiques)					
Cétirizine	Alairgix cp.	12 ans		10 mg	RAS RANS
	Humex allergie cp	12 ans		10 mg	RAS RANS
	Réactine cp.	12 ans	1	10 mg	RAS RANS
	Virlix sol	2 ans	1-2	5-10 mg	RAS RAP
	Virlix cp.	6 ans	(sol.)	10 mg	RAS RAP
	Zyrtec sol.	2 ans		5-10 mg	RAS RAP
	Zyrtecset cp.	12 ans		10 mg	RAS RANS
Desloratadine	Aérius sirop	1 an		1,25-5 mg	
	Aérius cp	12 ans	1	5 mg	RAI-RAP*
Ebastine	Kestin cp				
	KestinLyo cp.	12 ans	1	10-20 mg	RAS RAP
Fexofénadine	Telfast cp.	12 ans	1	120-180 mg	RAS
Lévocétirizine	Xyzall	6 ans	1	5 mg	RA RAP*
Loratadine	Clarityne sirop	2 ans		5-10 mg	RA
	Clarityne cp. eff	2 ans	1	10 mg	RA
	Clarityne cp.	12 ans		10 mg	RA
Mizolastine	Mizollen	12 ans	1	10 mg	RAS RAP
Voie orale					
Anti-histaminiques de deuxième génération (non/peu sédatif, activité anti-cholinergique)					
Méquitazine	Primalan sirop	-		1,25mg/5kg	RAS RAP
	Primalan cp	6 ans	1 à 2	2,5-10 mg	RAS RAP
	Quitadrill cp	6 ans		2,5-10 mg	RAS RAP

DCI : dénomination commune internationale ; RA : rhinite allergique ; RAS : Rhinite allergique saisonnière ; RANS : rhinite allergique non saisonnière ; RAP : rhinite allergique perannuelle.

Ce tableau, issu de la version de 2008 du Vidal présente les différents antihistaminiques de deuxième génération. Depuis, la bilastine dosée à 20mg, connue sous son nom de spécialité Bilaska ® ou Inorial ®, a obtenu une AMM en 2018 (22) et rejoint les antihistaminiques de 2^{ème} génération non atropinique non sédatif. Il est également indiqué dans le traitement des rhinites allergiques.

Finalement, les antihistaminiques de 1^{ère} et 2^{ème} génération sont classés selon leur passage ou non de la barrière hémato-encéphalique induisant des effets indésirables non négligeables. En pratique, ils sont prescrits surtout dans le cadre de rhinites allergiques saisonnières ou per annuelle ou dans le traitement de l'urticaire. Il semble préférable de privilégier la prescription des antih1 de 2^{ème} génération, ne présentant pas d'effet de sédation, non-anticholinergiques et présentant quasiment peu d'interactions avec d'autres traitements médicamenteux tout en gardant une bonne efficacité thérapeutique.

3. Autres traitements médicamenteux de l'allergie

Les traitements présentés ci-dessous dans le traitement de l'allergie peuvent être associés ou non à une prise d'antihistaminiques.

a. Les corticoïdes

Les corticoïdes ou glucocorticoïdes sont des anti-inflammatoires stéroïdiens, dérivés synthétiques d'une hormone naturellement synthétisée par les glandes surrénales, le cortisol. Ils sont surtout utilisés pour leur propriété anti-inflammatoire puissante et de courte durée et possèdent également une activité anti-allergique et immunosuppressive à forte dose.

Majoritairement libérés sous forme de sprays intranasaux, comme le mométasone (Nasonex®), les corticoïdes utilisés dans le cadre des allergies ont pour objectif de calmer les symptômes localement au niveau de la muqueuse nasale. Ils sont indiqués dans la prise en charge des rhinites allergiques, avec une très bonne tolérance et efficacité thérapeutique, et un passage systémique négligeable (20). Ils peuvent être associés à un antihistaminique par voie orale en cas de symptomatologie allergique plus sévère.

S'ils sont utilisés par voie inhalée dans le traitement de l'asthme, Les corticoïdes sont aussi exploitables par voie cutanée dans les eczémas ou dermatite atopique.

Bien que leur utilisation par voie orale dans le cadre d'allergie reste très limitée, certaines prescriptions de prednisolone sont indiquées en initiation de traitement dans les formes sévères d'allergie ou pour soulager rapidement la crise (20) sur une durée limitée à 4-5 jours de prise et peut être associée à un antihistaminique qui lui, sera prescrit sur une plus longue durée.

b. Les décongestionnants

Les décongestionnants sont des vasoconstricteurs utilisés dans le traitement de la rhinite allergique. On les retrouve sous forme de sprays intranasaux, comme l'oxymétazoline (Aturgyl®) et peuvent être associés à un corticoïde comme la naphazoline avec la prednisolone (Dérinox®) ou un mucolytique, la N-acétyl-cystéine, que l'on retrouve avec un vasoconstricteur dans le Rhinofluimicil ® (20). Ces vasoconstricteurs, comme ceux

que l'on peut retrouver par voie orale, présentent des effets indésirables non négligeables avec des risques cardiovasculaires et/ ou atropiniques. Ils sont donc déconseillés voire contre-indiqués chez les patients présentant des antécédents d'accidents cardiovasculaires sévères, un risque de rétention urinaire ou des troubles uréthro-prostatiques, en cas de glaucome par fermeture de l'angle, et de convulsions. L'usage concomitant d'un autre vasoconstricteur par voie locale ou orale est à éviter.

c. Les antileucotriènes

La seule spécialité commercialisée en France, le montélukast (Singulair ®) disponible sous forme de comprimés à avaler ou par voie sublinguale, est un antagoniste des récepteurs CysLT1 des leucotriènes (20). Ils présentent une efficacité moindre que les antihistaminiques et sont indiqués dans le traitement de l'asthme ou en traitement additif de la rhinite allergique chez le patient présentant un asthme persistant léger à modéré et dont la corticothérapie par voie inhalée est insuffisante par la prise en charge des symptômes.

d. Biothérapies par anticorps monoclonal : Exemple de l'omalizumab

Les biothérapies sont des immunothérapies dans l'asthme allergique sévère, l'allergie alimentaire ou la dermatite atopique sévère (23). Ce sont des anticorps monoclonaux dirigés contre les immunoglobulines responsables de l'allergie qui permettent de neutraliser les médiateurs de la réaction allergique. Le but étant d'induire une désensibilisation de l'organisme en augmentant son seuil de réactivité (24).

Ces médicaments font partie des médicaments d'exception, prescrits en milieu hospitalier et réservés à certaines indications précises des allergies et se présentent sous forme d'injections sous-cutanées. A titre d'exemple nous détaillerons le cas de l'omalizumab (XOLAIR ®) utilisé dans l'asthme allergique sévère, plus présent dans les pharmacies d'officine, mais d'autres immunothérapies sont disponibles sur le marché comme le dupilumab (DUPIXENT ®), le benralizumab (FASENRA ®), le mepolizumab (NUCALA ®) ou le tézépelumab (TEZSPIRE ®) (25).

L'omalizumab ou Xolair ® est un anticorps monoclonal qui se lie aux IgE (26), empêchant sa liaison aux mastocytes ainsi qu'aux basophiles, et évitant ainsi la dégranulation de ces cellules responsables de la symptomatologie allergique.

C'est un médicament d'exception réservé à certains spécialistes (en pneumologie, pédiatrie, ORL, allergologie voire dermatologie), présenté sous forme de solution injectable, indiqué notamment chez les patients présentant un asthme IgE dépendant sévère lorsqu'une corticothérapie par voie inhalée s'avère insuffisante. La HAS (27) définit la stratégie de cette thérapeutique comme étant de contrôler l'asthme à court terme en entraînant une diminution voire disparition des symptômes ainsi qu'à long terme avec la prévention des complications comme l'exacerbation de l'asthme, le développement d'une obstruction bronchique fixée ou la survenue d'effets indésirables liés à la corticothérapie par voie inhalée ou à usage systémique. L'annexe III présente la stratégie thérapeutique de l'asthme sévère non contrôlé chez l'adulte et l'adolescent à adopter.

e. Autres

Parmi les traitements utilisés en allergologie, on retrouve les cromones dont le cromoglycate de sodium (opticron ®, Alairgix ®) qui sont des stabilisateurs de mastocytes agissant en inhibant la dégranulation mastocytaire. Ils sont présentés sous forme de collyres utilisés pour soulager la symptomatologie oculaire des allergies. Ayant une efficacité moindre que les antiH1, ils seront souvent associés à une prise par voie orale d'antihistaminiques voire même non indiqué lorsque l'antiH1 suffit à calmer la symptomatologie oculaire.

D'autres traitements, présentant une efficacité limitée dans les allergies sont également disponibles et souvent, si prescrits, sont en association avec une prise par voie orale d'antihistaminique. Parmi eux : l'ipratropium sous forme inhalée dans l'asthme ou par voie nasale, qui est un anticholinergique, et l'acide N-acétyl-aspartyl-glutamique (Naabak®) sous forme de collyre dans le cadre de larmoiements ou irritation oculaire liée à une hypersensibilité allergique (20).

f. Adrénaline

Par ailleurs, les réactions allergiques sévères telles que l'anaphylaxie nécessitent un traitement d'urgence rapide (26) : l'adrénaline en stylo injectable par voie sous-cutanée ou intra-musculaire. Le recours à ce traitement n'est indiqué que pour les formes sévères et urgentes de l'allergie, et une prise en charge en milieu hospitalier est indispensable lors du recours à l'adrénaline.

Quant au mode d'utilisation du stylo injecteur, les laboratoires commercialisant les différentes spécialités d'adrénaline disponibles sur le marché mettent à disposition des pharmaciens des flyers explicatifs. Il y a des petites différences d'utilisation du stylo selon le laboratoire exploitant mais le principe reste globalement le même. A titre d'exemple, se trouve en annexe IV la fiche descriptive de l'ANAPEN® , mise à disposition sur le site de l'ANSM (28).

g. L'immunothérapie spécifique (désensibilisation)

L'immunothérapie ou désensibilisation spécifique à l'allergène est le seul traitement de l'hypersensibilité allergique en elle-même, les thérapeutiques vues précédemment sont des traitements non spécifiques utilisés afin de soulager la symptomatologie allergique et non cette hypersensibilité allergique d'ordre immunologique.

Le principe de la désensibilisation, après avoir clairement identifié l'allergène par des tests d'hypersensibilité immédiate, consiste à administrer chez le sujet allergique l'antigène responsable à des doses progressivement croissantes, jusqu'à atteindre une dose maximale tolérable qui sera ensuite régulièrement entretenue (15). Le but étant de réduire la sensibilité d'une personne à un allergène spécifique et d'habituer progressivement l'organisme à cet allergène afin qu'il ne soit plus la cause de la dégranulation mastocytaire responsable de la symptomatologie allergique. L'objectif est de réduire la gravité et la fréquence des réactions allergiques face à un allergène et ainsi diminuer le recours aux traitements médicamenteux de la symptomatologie allergique. Cette thérapeutique, administrée par voie orale, sous-cutanée ou sublinguale, peut être proposée lorsque l'éviction de l'allergène est difficile voire impossible : elle concerne surtout les hypersensibilités allergiques aux pollens de graminées, aux acariens, phanères d'animaux, venins d'hyménoptères ou alimentaires.

Cependant, cette pratique comporte des risques de réactions allergiques, de fréquence plus grande lors de la phase initiale de montée des doses (15), pouvant aller d'une simple réaction cutanéomuqueuse locale à un choc anaphylactique avec tachycardie et chute tensionnelle.

C'est donc un traitement plus à risque d'effets indésirables graves et contraignant et nécessitant une plus grande attention médicale avec un suivi régulier des doses à administrer, et la prise en ambulatoire n'est pas toujours possible lorsque la désensibilisation est effectuée par voie sous-cutanée.

III. Cadre réglementaire de l'AMM des spécialités pharmaceutiques

Pour cette partie, nous allons entre autres nous appuyer sur les références juridiques des produits de santé établi en 2021 par l'Assurance maladie (29) ainsi que sur l'étude de la commission européenne des prescriptions hors AMM (30).

a. Définition du cadre AMM

Le cadre de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) peut être défini comme l'ensemble des réglementations, des exigences et des procédures établies par les autorités réglementaires pour évaluer, approuver et surveiller la mise sur le marché et la commercialisation des médicaments (29,31). Cela inclut les critères de qualité, de sécurité et d'efficacité des médicaments, ainsi que les processus d'évaluation des données cliniques, de fabrication et de surveillance post-commercialisation ou de pharmacovigilance. En résumé, le cadre de l'AMM fournit le cadre réglementaire nécessaire pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments disponibles sur le marché. Ces notions sont essentielles pour le prescripteur et le pharmacien d'officine lors de la dispensation et la prise en charge de la spécialité remboursable.

b. L'autorisation de mise sur le marché (AMM)

Tout médicament nécessite l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) avant sa commercialisation. Elle est délivrée par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) après constitution et vérification du dossier de demande d'AMM.

L'article L. 5311-1 du Code de Santé Publique (29) définit l'ANSM comme étant un "établissement public de l'État, placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé. Elle apporte un appui scientifique dans la conduite des politiques de santé."

Son rôle principal étant de garantir la sécurité des médicaments ainsi que des autres produits de santé tout au long de leur cycle de vie.

Parmi les différentes missions de l'ANSM :

- l'évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des produits de santé,
- l'instruction des manquements imputables aux personnes produisant ou commercialisant des produits de santé et le prononcé de sanctions financières à leur encontre,
- les décisions relatives à l'évaluations, aux essais, à la fabrication, à la préparation à l'importation, à l'exploitation, à la mise sur le marché, à la publicité, à la mise en service ou à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et des produits à finalité cosmétique,
- le contrôle des produits de santé et des analyses biologiques,
- le contrôle de la publicité des produits de santé,
- la préparation de la pharmacopée,
- la participation aux plans de santé,
- l'inspection sur site,
- la publication des ordres du jour et comptes rendus des réunions des instances siégeant auprès des ministres chargés de la santé de la sécurité sociale,
- l'information des professionnels de santé et du public,
- la mise en œuvre des systèmes de vigilance à l'exception de la biovigilance et du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation.

Finalement, le champ d'action de l'ANSM bien que vaste concerne surtout la qualité des produits de santé avant même leur commercialisation. Ainsi, un laboratoire exploitant faisant une demande d'AMM doit nécessairement constituer un dossier à soumettre à l'ANSM. Celui-ci comprend notamment le Résumé Caractéristique du Produit (RCP) faisant obligatoirement mention de la ou les indications, de la posologie usuelle du médicament, des contre-indications et des principaux effets indésirables de la spécialité

pharmaceutique. Ainsi, la délivrance d'une AMM évalue la balance bénéfice/ risque du médicament (32) , en se fondant sur 1) L'efficacité du médicament par rapport aux indications thérapeutiques, au profil des patients destinés ainsi que de la posologie recommandée, c'est-à-dire la dose du médicament ainsi que la durée du traitement préconisé, 2) Les effets indésirables prévisibles, évalués lors des essais non cliniques et cliniques en phase de développement du médicament et 3) la qualité chimique, biologique ou microbiologique du médicament ainsi que la qualité des procédés de fabrication. Une fois l'AMM obtenue, le laboratoire fabricant peut commercialiser la spécialité pharmaceutique dans les 3 ans suivant l'obtention de l'AMM. A noter que l'AMM est délivrée pour une durée initiale de 5 ans seulement, puis soumise à renouvellement de 5 ans ou sans durée limitée selon l'avis de l'ANSM. Le bon usage du médicament lors de sa mise sur le marché est encadré par le RCP, le conditionnement du médicament ainsi que des conditions de prescriptions et de délivrance de la spécialité pharmaceutique. Finalement, le médicament doit respecter le cadre pour lequel il a eu son AMM c'est-à-dire être utilisé dans les indications et à posologie préconisées dans le RCP.

c. Remboursement par la CNAM

Une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'un remboursement pour le patient par la CNAM. Le remboursement ou non d'une spécialité pharmaceutique est déterminé par la Commission de la Transparence (CT) (29), instance spécialisée de la Haute autorité de Santé (HAS). L'HAS est une autorité publique indépendante à caractère scientifique dotée de personnalité morale (29) composée d'un collège de 8 membres et de commissions spécialisées (dont le comité de transparence évoqué plus haut). Le rôle et les missions de la HAS, décrit par l'Art. L. 161-37 du CSS (29), et de "contribuer à la régulation du système de santé par l'amélioration de la qualité en santé et l'efficience. Elle évalue périodiquement du point de vue médical et économique les produits, actes médicaux ou prestations en vue de leur admission au remboursement. Elle donne également son avis sur les conditions de leur prise en charge éventuelle au titre d'affections de longue durée." Ainsi, la HAS évalue l'inscription ou la ré-inscription de spécialités pharmaceutiques sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables par l'assurance maladie. Elle peut également émettre un avis sur l'extension de l'indication du médicament remboursable. La HAS a également pour rôle d'informer les professionnels de santé ainsi que le public

au bon usage des soins et des bonnes pratiques. Elle y contribue entre autres en rédigeant et diffusant des guides de bon usage des soins et des recommandations de bonnes pratiques en cohérence avec les mesures de sécurité sanitaire prises par l'ANSM. Les professionnels de santé auront accès aux publications de la HAS sur les recommandations et les avis médico-économiques sur les stratégies de soin, de prescription médicale ou de prise en charge les plus efficaces. Ces avis sont consultables en ligne sur le site internet de la HAS (www.has-santé.fr).

Finalement, cette autorité de santé évalue constamment l'efficacité des soins en prenant en compte l'efficacité thérapeutique mais aussi les données médico-économiques de la pratique médicale. Aussi, la commission de l'évaluation économique et de santé publique (CEPS), est l'instance de la HAS spécialisée dans ce domaine.

Dans le cadre d'un remboursement de spécialité pharmaceutique par l'UNCAM, l'avis de la commission de la transparence prend en compte le niveau d'ASMR (amélioration du service médical rendu) et du SMR (service médical rendu) selon l'indication de la spécialité pharmaceutique, d'une estimation du nombre de patients relevant des indications thérapeutiques. L'avis donné par la commission comporte également l'appréciation du conditionnement approprié au regard des indications thérapeutiques pour lesquelles la commission estime fonder l'inscription, de la posologie et de la durée du traitement (29). Par ailleurs, une spécialité pharmaceutique remboursable ne sera prise en charge par l'Assurance Maladie que sur présentation d'une prescription par un professionnel de santé dans la limite de leur droit de prescription respectif (29). A noter qu'une prescription médicale est requise pour la délivrance des spécialités pharmaceutiques listées. Elle peut être ou non remboursable, cela dépend du niveau de SMR fixé par la commission de transparence. Il est important de préciser que l'inscription sur la liste des spécialités remboursables intervient par voie d'arrêté qui mentionne les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge des médicaments. Par ailleurs, l'inscription sur la liste peut préciser que la prise en charge d'un médicament n'est possible que s'ils sont prescrits en vue du traitement d'un état pathologique.

En résumé, un médicament n'est donc remboursable sous 3 conditions :

- S'il fait l'objet d'une prescription médicale
- S'il est prescrit dans la prise en charge d'une pathologie donnée

- S'il est prescrit selon la posologie recommandée

Ainsi, le rôle du pharmacien dispensateur est de vérifier ces critères avant de transmettre le dossier à l'assurance maladie pour remboursement.

L'un des rôles du pharmacien d'officine est de veiller à la sécurité du médicament pour le patient en contrôlant le respect des posologies prescrites par le médecin ainsi que la concordance du traitement proposé en rapport avec la pathologie et les autres traitements du patient. Il arrive, de plus en plus fréquemment, de voir des prescriptions d'antihistaminiques hors du commun avec par exemple des dépassements posologiques par rapport aux recommandations officielles, ou bien des prescriptions redondantes de plusieurs spécialités pharmaceutiques de même classe thérapeutiques. Lors de mon expérience au comptoir, la prescription des antihistaminiques a retenu mon attention. Nous avons des prescriptions de médecins allergologues mais aussi de généralistes avec des posologies doubles voire quadruples par rapport aux recommandations inscrites au RCP. Aussi, il est de plus en plus fréquent de voir prescrit, sur une même ordonnance, deux antihistaminiques différents dans le cadre de la prise en charge des allergies. Ce faisant, il est primordial de vérifier que les prescriptions ne présentent aucun danger pour le patient et de déterminer les actions à mener lors de la dispensation.

IV. Cas particulier des antihistaminiques prescrits hors AMM

Une prescription est considérée hors AMM lorsque les données du RCP ne sont pas respectées. Ces données comprennent entre autres la posologie usuelle d'utilisation du médicament, son indication, la durée du traitement, la population cible ainsi que la voie d'administration du produit. Une prescription dépassant les posologies recommandées peut être qualifiée de prescription hors AMM (30). Par ailleurs, le Code de santé publique définit dans l'article R.5121-152 le mésusage comme étant « une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques. » et l'ANSM le définit comme « un usage non conforme aux termes de l'autorisation (...) de l'enregistrement (...) ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques, intentionnel

dans un but médical et inapproprié » (33–35). On peut donc parler de mésusage lorsqu'on a la prescription d'un médicament dépassant le cadre de son AMM.

Un rapport de la Commission Européenne établit qu'un grand nombre de prescriptions hors AMM sont retrouvées dans le domaine de la pédiatrie. Parmi les médicaments les plus prescrits hors AMM on retrouve les antalgiques, anxiolytiques, protecteurs gastriques et les anti-infectieux (31).

En France, le médecin est libre de ses prescriptions, dans les limites du respect de la loi et en regard des données scientifiques acquises (29,30). Il se doit de respecter les principes de qualité, efficacité et sécurité des soins qu'il apporte ou bien des prescriptions qu'il établit, en tenant compte des avantages, inconvénients et conséquences des thérapeutiques possibles. Les médecins sont donc libres d'exercer leur art selon les données acquises de la science, comme l'indique l'Article R4127-8 du Code de Santé Publique (CSP). Le droit de prescription des médecins comprend donc tous les médicaments, dans les conditions fixées par la loi et compte tenu des données acquises de la science. Ainsi, dans le cadre d'une prescription hors AMM, le médecin peut se baser sur les connaissances acquises de la science ainsi que ses propres connaissances scientifiques, ou bien d'extrapolations de données que ce soit d'un pays à un autre, d'une espèce à une autre, d'une catégorie de personne à une autre. Il peut tenir ses informations des communiqués de laboratoires exploitants du médicament, des recommandations de la HAS ou sur la recherche d'études scientifiques et bibliographiques. De nombreux moyens d'informations sont à disposition des médecins, lesquels doivent être sûrs, c'est-à-dire fondés scientifiquement tout en gardant un esprit critique. On comprend ainsi qu'une prescription hors AMM peut être justifiable. Cependant, une prescription hors AMM peut également être qualifiée de non justifiable, notamment lorsque les connaissances sont insuffisantes ou erronées, lorsqu'il y a une désinformation des données actuelles, des recommandations officielles. Dans ces cas-là, un risque pour le patient peut se poser, notamment une augmentation des effets indésirables.

Ainsi, quels critères justifient une prescription hors AMM ? Bien que le cadre AMM garantisse qualité, efficacité et sécurité pour le patient, cela peut néanmoins être une perte de chance pour lui car il ne bénéficierait pas du meilleur traitement possible. Les

données de la science sont encore loin d'être toutes acquises ! Dans ce cas la prescription hors AMM peut être justifiée, tant que cela présente un intérêt dans la prise en charge du patient (31). Le pharmacien, dans son rôle de dispensateur du médicament, valide ou non la délivrance du médicament après avoir contrôlé la cohérence de la prescription. Afin de prévenir des risques liés à un mésusage d'un médicament, le Conseil national de l'ordre des médecins (CNOM) et le Conseil national de l'ordre des pharmaciens (CNOP) ont mis en place une fiche récapitulative (jointe en annexe IV) à destination des professionnels de santé qui peuvent être confrontés à une prescription hors AMM. Elle vise à aiguiller les médecins prescripteurs et les pharmaciens dispensateurs.

Quelle conduite adopter lors de la dispensation à l'officine ?

1. Analyse pharmaceutique lors de la dispensation

Le pharmacien étant le dernier maillon de la chaîne avant l'administration d'un médicament au patient a une grande responsabilité lors de la dispensation du médicament. Il est également tenu responsable de l'équipe. Le pharmacien engage sa responsabilité civile, pénale et disciplinaire.

Un contrôle de la cohérence de la prescription et une analyse de celle-ci doit être faite par le pharmacien. Celui-ci peut ou non valider la délivrance s'il juge que c'est bénéfique et justifié pour le patient. Il doit rester d'autant plus vigilant lorsque la prescription dépasse le cadre AMM. Le contrôle commence par la vérification des mentions obligatoires de l'ordonnance à savoir : l'identification du médecin, son habilité à prescrire les médicaments figurant sur l'ordonnance, l'identification du patient sur l'ordonnance et grâce au logiciel de gestion de l'officine (LGO). Une analyse de l'âge, éventuellement du poids doit être faite. De plus, les coordonnées (adresse postale et numéro de téléphone) du patient doivent être renseignées et mises à jour si besoin. C'est une obligation avant toute délivrance de médicaments listés. Cela permet d'assurer un contact a posteriori avec le patient. Ces informations trouvent leur utilité au quotidien à l'officine, entres autres lorsque l'on repère une erreur de délivrance après le passage du patient à l'officine, lorsqu'il y a des retraits de lots de médicaments, etc.

Après validation de ces premiers points, le pharmacien entame une analyse pharmaceutique de l'ordonnance : il analyse les médicaments prescrits, leurs concordances avec l'état du patient, les indications et posologies, les interactions éventuelles avec d'autres médicaments prescrits ou délivrés antérieurement. Pour cela le recueil d'informations via le LGO et/ou le questionnement au patient est nécessaire. Dans le cadre d'une prescription hors AMM, ici on va parler de cas de surdosage en antihistaminiques, un échange avec le patient doit avoir lieu pour vérifier l'indication précise de la prescription. Ensuite, le pharmacien se doit de réaliser une analyse plus poussée de la prescription, il peut si nécessaire se documenter afin de vérifier la conformité de l'ordonnance. Les sources doivent rester fiables, et les données issues de la science. Évidemment, le pharmacien se doit de garder un avis critique et scientifique sur ces données.

2. Intérêts de la prescription hors AMM d'antihistaminiques

Lors des hautes saisons polliniques ou en pédiatrie dans le cadre d'eczéma atopique par exemple, nous sommes confrontés à des prescriptions d'anti-histaminiques à posologie doubles voire même quadruples.

A titre d'exemple, il est de moins en moins rare d'être confronté à l'officine, dans le cadre d'allergies, des prescriptions de bilastine par exemple, anti-h1 de 2^{ème} génération, à posologie de 2 comprimés la première semaine puis une prise unique quotidienne sur le reste du mois, alors que le RCP mentionne une prise unique quotidienne. Aussi, j'ai pu constater à plusieurs reprises des prescriptions redondantes d'antihistaminiques avec de la cétirizine et de la desloratadine prescrites en même temps, pour le même patient. Il s'agit la plupart du temps d'un traitement visant à calmer une crise d'eczéma atopique chez l'enfant.

On peut se demander ce qui pousse les médecins à prescrire des antihistaminiques en surdosage ou de façon redondantes. En réalité, nous sommes confrontés à une augmentation exponentielle des hypersensibilités allergiques, avec des symptomatologies de plus en plus marquées et contraignantes pour le patient. Ainsi, les

traitements antihistaminiques et autres détaillés plus haut ne suffisent pas toujours à calmer la symptomatologie allergique, surtout en cas de crise allergique, c'est-à-dire lorsque l'on est exposés à l'allergène responsable de cette hypersensibilité. C'est pourquoi les prescripteurs ont recours à des posologies qui dépassent l'entendement conclut lors de l'AMM, espérant qu'une dose plus forte sera plus efficace sur la symptomatologie allergique. Certaines recommandations européennes préconisent même la prescription à quadruple de dose de certains antihistaminiques dans la prise en charge des urticaires allergiques (38). Par ailleurs, l'analyse des prescriptions hors AMM au sein de l'Union Européenne fait état de plusieurs avantages à cette pratique : apporter au patient un meilleur accès aux traitements et lui proposer la thérapeutique la plus adaptée (ou dans notre cas une dose plus adaptée), surtout dans le cas où il n'y a pas d'autres alternatives thérapeutiques, ou bien lorsque le traitement présente un avantage économique pour le système de santé sans effet négatif pour le patient (30).

Mais de telles prescriptions garantissent-elles la sécurité pour le patient ?

3. Profil sécuritaire des antihistaminiques

Les traitements médicamenteux pour les hypersensibilités allergiques incluent quasi exclusivement des traitements symptomatologiques, l'immunothérapie étant le seul traitement spécifique de l'allergène. Parmi ces traitements symptomatologiques vu précédemment, les antihistaminiques de 2^{ème} génération restent la thérapeutique de choix de par leur facilité d'administration (voie orale), leur simplicité de prise (prise unique quotidienne) et au vu du rapport bénéfice/ risque qu'ils présentent. Ils possèdent une très bonne efficacité et une excellente tolérance, ainsi largement prescrits par les allergologues et médecins généralistes de ville puis largement dispensés à l'officine.

Notre attention se porte tout particulièrement sur les cas de prescriptions hors AMM avec soit un dépassement des posologies recommandées ou une prescription concomitante de deux antihistaminiques, prescriptions de plus en plus retrouvées à l'officine, avec un focus sur les antihistaminiques de 2^{ème} génération, qui sont quasiment les seuls prescrits à l'heure actuelle dans le cadre d'HSI.

Comme vu précédemment, notre rôle en tant que pharmacien est de garantir l'efficacité mais surtout la sécurité thérapeutique. Aussi, le pharmacien doit s'assurer que ce

dépassement du cadre accordé par l'AMM ne présente pas un risque d'effets indésirables pour le patient. En réalité, les antihistaminiques de 2^{ème} génération sont très bien tolérés. Ils ne passent pas la BHE et n'entraînent que très peu d'effets indésirables peu fréquents et de nombreuses études sur le surdosage de ces médicaments nous apportent des résultats très rassurants. A titre d'exemple nous allons décortiquer 3 études à ce sujet.

Parmi les recherches effectuées à ce sujet, une thèse datant de 2017 (36) a fait l'étude de surdosages de différents antihistaminiques de 2^{ème} génération au sein de la population pédiatrique avec des enfants âgés de 0 à 15 ans sur une durée de 11 ans en se basant sur les données recueillies par les Centre Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV) de France qui sont recensés dans la Base Nationale des Cas d'Intoxication (BNCI). L'objectif étant de décrire une relation dose-effet en cas de surdosage en antihistaminique via une étude rétrospective, multicentrique et observationnelle. Les cas d'intoxications sont classifiés en 4 catégories : les expositions accidentelles, les erreurs thérapeutiques, les intoxications volontaires et les mésusages ou surdosages médicamenteux volontaires dans le but d'augmenter une efficacité thérapeutique jugée insuffisante aux doses usuelles recommandées. Parmi les antihistaminiques étudiés, non retrouvant ceux de la 2^{ème} génération c'est-à-dire la loratadine, desloratadine, cétirizine, lévocétirizine, ébastine, mizolastine, féxofénadine, méquitazine, rupatadine (inclue lors de sa commercialisation en 2008) et la bilastine (inclue lors de sa commercialisation en 2011). Une large majorité des intoxications étaient dues à la méquitazine et en second lieu à la desloratadine. L'étude évalue l'écart entre les doses supposées ingérées (DSI) minimales, maximales et moyennes avec des DSI moyennes largement supérieures aux doses thérapeutiques maximales recommandées. Il est conclu que sur toute la population étudiée, soit plus de 6400 enfants, moins de 10% ont eu des symptômes qui étaient d'autant plus de gravité mineure avec un PSS = 1 et 0,6% des enfants avaient un PSS =2, c'est-à-dire des symptômes de gravité modérée avec un allongement du QT dans un cas, des convulsions, hallucinations, confusion, dyskinésies prononcées, dysuries. Les 3 antihistaminiques responsables de ces effets indésirables sont la méquitazine avec 36 cas, la cétirizine pour 2 cas et la lévocétirizine pour 1 sujet. On remarque que l'antihistaminique majoritairement responsable de ces effets est le seul parmi les anti-h1 de la 2^{ème} génération à posséder une activité anti cholinergique faible. Par ailleurs, aucun cas de PSS

= 3 ou 4 n'a été observé. Finalement, l'étude de la relation dose-effet a été réalisée et conclut que le ratio entre la DSI maximale sans symptômes est très élevé et varie de 3,5 à 40 fois la dose thérapeutique maximale recommandée, ce qui assure un profil de toxicité très rassurant.

Une autre étude rétrospective et observationnelle similaire réalisée au Centre Antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) du CHU d'Angers a été réalisée en 2011, afin d'étudier les cas d'exposition volontaire ou accidentelle à un antihistaminique de 2nde génération chez l'adulte et l'enfant sur une période de 10 ans (37). Parmi les antihistaminiques testés, seuls ceux de la 2^{ème} génération ont été pris en compte avec la cétirizine, la lévocétirizine, l'ébastine, la fexofénadine, la desloratadine, la loratadine ainsi que la mizolastine. Ce surdosage en antihistaminiques a fait l'objet d'une évaluation selon le Poisoning Severity Score (PSS) classant la gravité des symptômes en 4 grades. Durant cette période d'étude, 687 sujets ont fait l'objet de cette étude sur l'intoxication à un antihistaminique de 2^{ème} génération avec seulement 42 sujets symptomatiques. Ainsi, plus de 93% des sujets sont restés asymptomatiques, avec près de 90% des adultes ayant un score PSS égal à 0, c'est-à-dire une absence de symptômes, ce qui est très rassurant quant à la sécurité de ces anti-h1. L'étude évalue la dose supposée ingérée (DSI) en antihistaminique et pour chaque antihistaminique, la dose minimale avec effet, la dose moyenne avec ou sans effet ainsi que la dose maximale sans effet en mg/kg. Une comparaison est faite avec les recommandations d'utilisation de chaque anti-h1 et l'on constate que la dose minimale avec effet est obtenue en moyenne avec des doses triples aux recommandations (sauf pour la desloratadine avec un ratio de 15 entre dose minimale avec effet et dose thérapeutique maximale). Par ailleurs, les quelques cas d'effets indésirables qui ont pu être observés sont de faible intensité parmi lesquels une sédation, tachycardie, sécheresse cutanéomuqueuse révélant une activité anticholinergique. Cette étude montre qu'en cas d'intoxications volontaire ou accidentelle à un antihistaminique chez l'enfant et l'adulte, une large majorité était de gravité nulle et dans tous les cas il y a eu guérison du sujet sans séquelles avec une majorité des sujets qui sont restés asymptomatiques malgré une dose ingérée bien supérieure aux recommandations. Elle conclut que les intoxications ou surdosages volontaires ou non aux antihistaminiques de 2nde générations sont essentiellement bénins.

Dans le cadre d'urticaire allergique, l'efficacité et la sécurité de la levocetirizine et de la desloratadine administrée à dose quadruple ont été étudiés en 2010 (38). Pour ce type d'allergie les antihistaminiques sont les traitements les plus utilisés. Cependant, les doses recommandées ne sont parfois pas suffisantes à calmer le prurit lié à l'urticaire. Ainsi, cette étude vise à appuyer les recommandations européennes préconisant la prescription à dose quadruple des antihistaminiques dans l'urticaire. L'étude a été réalisée chez 80 patients âgés de 19 à 67 ans avec 40 sujets sous levocetirizine et les 40 autres sous desloratadine, en essai randomisé en double-aveugle. Chaque semaine la dose du médicament était augmentée : on passait de 5mg de levocetirizine ou de desloratadine la première semaine à 10mg la 2^{ème} semaine puis 20mg soit 4 fois la dose recommandée par le RCP, en étudiant l'efficacité thérapeutique en fonction des démangeaisons, de l'amélioration de la qualité de vie, de l'inconfort du patient, de la survenue de somnolence et de la sécurité pour le patient. Il a été conclu sur cette étude que 75% des patients présentaient une amélioration de l'urticaire chronique à des doses quadruples contre 15% d'efficacité thérapeutique aux doses conventionnelles et contre seulement 10% de non-répondeurs à une amélioration même à dose quadruple. A noter qu'aucun effet indésirable nécessitant l'interruption du traitement n'a été noté avec aucun cas de somnolence dû à l'accroissement de la dose thérapeutique.

Ainsi, ces quelques études que nous avons détaillées à titre d'exemple pour cette thèse prouvent toutes un profil de sécurité très satisfaisant pour les anti-h1 de 2nde génération, malgré une prise largement supérieure aux doses issues des recommandations de l'AMM de chaque molécule.

Il est également possible de réaliser du cas par cas suivant l'antihistaminique prescrit sur la fiche du Vidal, dans l'onglet surdosage. Si on prend l'exemple de l'ebastine, formulée sous forme de comprimés dosés à 10mg, le Vidal (39) indique qu'en cas d'une prise de 100mg, soit 10 fois la dose recommandée par l'AMM, aucun signe clinique significatif ou symptôme n'a été observé, ce qui montre un profil sécuritaire du médicament étudié.

En fonction des données scientifiques actuelles qui se montrent très rassurantes quant à la prescription hors AMM des antihistaminiques, le pharmacien peut valider la

prescription et dispenser le traitement des antih1 de 2^{ème} génération tout en étant rassuré quant à sa sécurité pour le patient. Cependant, si le pharmacien estime que la prescription comporte un risque pour le patient, il a le droit de refuser la délivrance en expliquant les causes, et se doit d'en informer le prescripteur au travers d'une intervention pharmaceutique qu'il est important de tracer au sein de l'officine.

4. Information au patient

Il est important de fournir au patient les explications nécessaires à sa compréhension du traitement, de façon claire et compréhensible pour lui donc adopter un discours adapté. Son consentement libre et éclairé doit en théorie être garanti lors de sa visite médicale mais le pharmacien a également son rôle à jouer dans ce domaine. Dans le cadre d'un dépassement de posologie validé par le pharmacien, il est de son devoir d'informer son patient des posologies usuelles VS prescrites par le médecin et d'en expliquer la cause, si bénéfique il y a pour le patient. Il sera également important d'avertir quant aux effets indésirables qui peuvent survenir en cas d'augmentation de la posologie, qui doit rester la plus courte possible. Le rôle du pharmacien est de veiller à la bonne observance du patient, son discours doit être rassurant face au patient avec une grande importance sur les modalités de prise du traitement. Cela entre dans la logique de bon usage du médicament, des bonnes pratiques de dispensation. Si besoin, le pharmacien doit rappeler que le recours à l'automédication ne doit se faire sans l'avis d'un professionnel de santé. Il est important, dans le discours que le professionnel de santé adopte face au patient, de ne pas remettre en cause la pratique médicale du prescripteur et de rester bienveillant quant à la pratique libre de chacun de la médecine. Dans le cadre d'allergies non contrôlées par la prise classique d'antihistaminiques, le médecin peut juger nécessaire de doubler voire quadrupler les doses d'antih1 ou bien même prescrire 2 antihistaminiques de façon concomitante. Finalement, le patient n'a que très peu de risques d'effets indésirables lorsqu'il s'agit des antih1 de 2^{ème} génération car, comme vu précédemment, la tolérance est prouvée. Le pharmacien peut valider la dispensation du médicament et doit expliquer à son patient la cause d'une prescription dépassant les recommandations, ici un contrôle insuffisant de la symptomatologie allergique à des doses usuelles, et rassurer quant à au profil de sécurité des antihistaminiques de 2^{ème} génération. Il faut tout

de même informer le patient des effets indésirables éventuels qu'il peut rencontrer et le conseiller à ce sujet, principalement un effet de somnolence qui implique une prise du traitement le soir avant le coucher. Il est important de rappeler aussi, malgré le profil sécuritaire des antihistaminiques, que cela reste un médicament symptomatologique et non un traitement de fond, on cherchera toujours la posologie minimale efficace. Il est donc préférable de limiter la prise lors d'évènements allergiques symptomatiques et de n'augmenter la dose sur une période la plus courte possible lorsque les doses usuelles ne suffisent pas à calmer les allergies.

5. Ouverture au remboursement

Se pose également la question du remboursement par l'assurance maladie dans le cadre de prescriptions hors AMM. Théoriquement, une prescription ne relevant pas de l'indication prévue lors de la mise sur le marché du médicament ne donne pas droit à un remboursement par la CNAM et la mention « prescription hors AMM » doit être apposée sur l'ordonnance par le prescripteur.

En pratique, cette mention n'est que très peu apposée sur les ordonnances, encore moins dans le cadre des prescriptions d'antihistaminiques hors AMM. Si la prescription est justifiée et dans l'intérêt du patient, pourquoi serait-il exclu d'une prise en charge par l'assurance maladie ? Si l'on s'appuie sur le guide des références juridiques, « Tout produit ou toute prestation prescrit en dehors du périmètre de biens et de services remboursables lorsqu'il n'existe pas d'alternative appropriée peut faire l'objet, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, d'une prise en charge ou d'un remboursement. » (29). Une prescription hors AMM d'antihistaminiques, lorsque cette mention n'y figure pas sur l'ordonnance, peut donc faire l'objet d'un remboursement par l'assurance maladie à titre dérogatoire. Évidemment, le pharmacien doit pouvoir justifier son acte en cas de contrôle.

v. Conclusion et perspectives

Les antihistaminiques sont prescrits dans le cadre des hypersensibilités de type I, pathologie d'ordre immunologique de plus en plus présente et invalidante en France. Les antih1 de seconde génération sont des traitements visant à soulager la symptomatologie allergique avec une très bonne tolérance et sécurité pour le patient. Malgré l'efficacité des traitements disponibles sur le marché actuellement, les professionnels de santé observent une symptomatologie de plus en plus prononcée où ces traitements ne suffisent plus toujours à calmer les symptômes. Afin de pallier cela, on constate de plus en plus en milieu officinal des prescriptions d'antih1 avec des posologies doubles voire quadruples aux recommandations ou bien une prescription concomitante de 2 antih1 de 2^{ème} génération. Ces doses dépassent le cadre réglementaire de l'autorisation de mise sur le marché. Les prescripteurs ont ce droit d'exercer leur art sur des principes scientifiques fondés, s'ils jugent que la balance bénéfice/risque est favorable pour leurs patients.

Les différentes recherches et études consultées pour ce travail de thèse se montrent très rassurantes quant à la prise de doses d'antih1 dépassants la posologie recommandée. C'est le rôle du pharmacien de s'assurer de la sécurité de la prescription avant sa délivrance au patient. Pour se faire il doit recueillir les informations qu'il a à sa disposition, réaliser une analyse pharmaceutique des traitements autres et de l'état physiopathologique du patient afin d'écarter toute contre-indication ou risque pour son patient. Après validation de la prescription, il est important de dialoguer avec son patient, dans une démarche éthique, pour veiller à la bonne observance du traitement, à l'efficacité et la sécurité thérapeutique et finalement limiter le mésusage des médicaments.

Ce travail de thèse a pour but de mettre en lumière les prescriptions hors AMM dans le cadre des HSI. Le but étant d'informer d'une part l'équipe officinale sur les prescriptions hors AMM : une vigilance et un questionnement doit avoir lieu quand on rencontre des prescriptions hors recommandations du RCP. Puis un rappel concernant la législation des prescriptions hors AMM au travers de l'annexe V afin de rassurer quant au droit de prescription hors AMM : le médecin n'est pas à blâmer et la posologie peut être justifiable mais c'est au dispensateur d'en vérifier la cohérence tout en veillant à la sécurité pour le

patient. Ce document peut être mis à disposition de l'équipe afin de l'informer et de rassurer quant au droit de prescription du médecin. En cas de doute quant à la sécurité de la prescription hors AMM, un échange doit avoir lieu entre l'équipe officinale et le prescripteur afin de valider ou non la prescription selon si elle est justifiable ou non. Le pharmacien peut aussi décider de refuser la délivrance s'il juge que le traitement n'est pas justifiable pour le patient car il engage sa responsabilité à chaque délivrance. Dans ce cas, un échange avec le prescripteur est nécessaire. En plus d'informer l'équipe sur l'existence de prescriptions hors AMM, le pharmacien doit engager le dialogue avec le patient afin de lui expliquer le principe du traitement, l'intérêt d'une prescription hors AMM, et la vigilance quant à cet usage qui doit être réservé qu'en cas d'absence d'alternatives thérapeutiques efficaces.

Dans le cadre des allergies, malgré un profil sécuritaire très rassurant sur les antihistaminiques prescrits hors AMM et comme pour tout médicament, on recherche la posologie minimale efficace donc malgré la prise de médicaments antihistaminiques, il est important de fournir au patient les conseils adaptés à son allergie afin de limiter la prise médicamenteuse. Les conseils seront différents selon le type d'allergie mais notre rôle est de conseiller au mieux afin de limiter l'exposition à l'allergène, adopter les bons gestes en cas d'allergies. De nombreuses fiches conseils patients sont disponibles par exemple sur le site internet du laboratoire ALK (40) mais il peut être intéressant de réaliser soi-même des fiches conseils patients ainsi que des fiches conseils à destination de l'équipe officinale à distribuer lors de campagnes de prévention. Par exemple, à l'arrivée du printemps, les pollens allergisants circulants sont plus nombreux et avec, la survenue des allergies. Il serait intéressant de réaliser des campagnes de prévention à l'officine, de former et réaliser des rappels auprès de l'équipe officinale sur le thème des allergies, avec des conseils patients, et informer sur la possible prescription hors AMM des antihistaminiques.

VI. Ouverture : intérêt des probiotiques en allergologie

Les hypersensibilités posent un problème de santé publique : D'ici 2050 la moitié de la population française présentera des symptômes allergiques et l'on voit déjà que ces allergies sont plus coriaces et résistantes aux traitements antihistaminiques, d'où une augmentation des doses prescrites.

Nous avons parlé du traitement par l'éviction de l'allergène en cause, qui est souvent difficilement applicable, surtout dans le cadre des pollinoses. Pour aller plus loin dans ce travail de thèse on peut se poser la question de la prévention ou le soutien de l'organisme dans les allergies. Cela fait partie du rôle du pharmacien d'officine de conseiller le patient sur des thérapeutiques et conseils à adopter pour limiter les risques d'allergies. Dans un monde de plus en plus aseptisé, notre flore microbienne est mise à défaut car nous sommes moins exposés, notamment en période néo-natale, aux micro-organismes non pathogènes de notre environnement, qui sont primordiaux au bon développement de notre microbiote et ainsi de notre système immunitaire (41). Une altération de cette flore commensale met à défaut nos mécanismes d'immunorégulation, entraînant un déséquilibre des lymphocytes T régulateurs (LTreg) et ainsi la balance TH1/TH2. Dans le cadre des allergies, cette dysbiose explique une rupture de tolérance immunitaire avec un excès de lymphocytes TH2.

L'intérêt d'une supplémentation en probiotiques est en pleine essor. En effet, dès le plus jeune âge afin de soutenir le développement du système digestif immature du nouveau-né les probiotiques permettent un ensemencement de la flore intestinale, mais également chez l'adulte allergique. Une étude anglaise de 2001 (42) fait le point sur la prévention primaire de la dermatite atopique en supplémentant la femme enceinte dont la famille connaît des antécédents de dermatite atopique, puis le nouveau-né jusqu'à ses 6 mois de vie en une souche probiotique de *Lactobacillus rhamnosus* GG. Cette étude conclut à une réduction de moitié des cas de dermatite atopique chez les enfants de 2 ans qui ont été supplémentés en probiotiques, avec un effet protecteur jusqu'aux âges de 4 et 7 ans. Bien que les études restent à ce jour peu nombreuses, parfois avec de nombreux biais, et insuffisantes pour mettre en évidence une ou des souches probiotiques efficaces en prévention des pathologies allergiques, il s'agit d'une piste d'intérêt que le pharmacien

peut aborder avec la femme enceinte au comptoir, ou bien chez le patient allergique en complément de ses traitements contre l'allergie.

Annexe I:



RESEAU NATIONAL DE SURVEILLANCE AEROBIOLOGIQUE

INVENTAIRE ALLERGISANT
DES ARBRES POLLINIFÈRES

Pollinifère : Feuilles pollinifères ou fleurs
 Allergène : Les pollen des fleurs pollinifères
 Non allergène : Les feuilles non pollinifères

RECOMMANDATIONS

Allergène : Feuilles pollinifères ou fleurs
 Allergène : Les pollen des fleurs pollinifères
 Non allergène : Les feuilles non pollinifères

ARBRES, POLLENS ET ALLERGIE



RESEAU NATIONAL DE SURVEILLANCE AEROBIOLOGIQUE



MINISTÈRE DE L'ÉCARTONNEMENT

ARBRE	FEUILLE	FEUR	FRUIT	ARBRE	ARBRE	ECORCE	ECORCE
AULNE Aulus Ex : Aulus glaireux							Polinisation Février/Mars
BOULEAU Betula Ex : Bouleau verrucosus							Polinisation Mars/Avril
CEDRE Cedrus Ex : Cedrus de l'Atlas							Polinisation Septembre/Octobre
CHARME Carpinus Ex : Charme							Polinisation Mars/Avril
CHÂTAIGNIER Castanea Ex : Châtaignier							Polinisation Juin/Juillet
CHÊNE Quercus Ex : Chêne rouvre							Polinisation Avril/Mai
CYPRES Cupressus Ex : Cypripis méditerranéen							Polinisation Décembre/Avril
FRÊNE Fraxinus Ex : Frêne							Polinisation 01/03 au 30/04
HÊTRE Fagus sylvatica Ex : Hêtre							Polinisation Avril/Mai
MÛRIER Moraceae Ex : Mûrier blanc							Polinisation Avril/Mai
NOISSETIER Corylus Ex : Noisetier							Polinisation Janvier/Mars
NOYER Juglans Ex : Noyer royal							Polinisation Mai/Juin
OLIVIER Olea Ex : Olivier cultivé							Polinisation Mai/Juin
ORME Ulmus Ex : Orme champêtre							Polinisation Mars/Avril
PEUPLIER Populus Ex : Peuplier du Canada							Polinisation Mars/Avril
PIN Pinus Ex : Pin sylvestre							Polinisation Mars/Avril
PLATANE Platanus Ex : Platanus hybride							Polinisation Mars/Avril
SAULE Salix Ex : Saule blanc							Polinisation Mars/Avril
TILLEUL Tilia Ex : Tilleul à grande feuille							Polinisation Juin/Juillet

www.vegetation-en-ville.org

www.pollens.fr



Herbes, Pollens et Allergie

La pollinisation de certaines herbes, tout comme la pollinisation de certains arbres, se fait par le vent (anémophilie). Les herbes produisent, de ce fait, d'importantes quantités de pollens, dont certains sont plus allergisants que d'autres. On parle du « potentiel allergisant » des pollens. Le potentiel allergisant du pollen d'une espèce végétale est la capacité de son pollen à provoquer une allergie pour une partie non négligeable de la population.

Parmi les herbes, ont été sélectionnées sur ce document des plantes classiques et des graminées (Poacées) qui forment un groupe morphologique à part.

Les 24 herbes choisies pour ce poster représentent les espèces importantes sur le plan allergologique et/ou sur les calendriers polliniques. Devant le niveau de risque allergique, des recommandations concerneraient les espaces urbains et tout jardin en proximité d'habitation. Elles doivent permettre soit d'éviter leur plantation soit de procéder à un entretien limitant la dispersion des grains de pollen (tontes, tailles, etc.). En tout état de cause, consultez les sites « végétation en ville » et « graminées ornementales » indiqués ci-dessous.



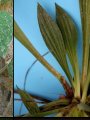
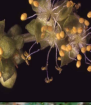
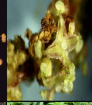
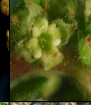


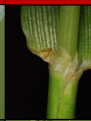
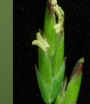
www.pollens.fr
www.pollens.fr/doss/graminées-ornementales.pdf

Herbes, Pollens et Allergie

© RNSA 2020



ASTERACEES			CHENOPODIACEE	CANNABACEE	EUPHORBACEE	URTICACEES		PLANTAGINACEES	
AMBOROSIE <i>Ambrosia</i> Ex : Ambrosie à feuille d'arnoise	ARMOISE <i>Artemisia</i> Ex : Armoise commune	BACCHARIS Ex : Bacchoite à feuille d'halmé	CHENOPODE <i>Chenopodium</i> Ex : Chénopode blanc	HOUBLON DU JAPON <i>Humulus japonicus</i>	MERCURIALE <i>Mercurialis</i> Ex : Mercuriale annuelle	ORTIE <i>Urtica</i> Ex : Grande ortie	PARIETAIRE <i>Parietaria</i>	PLANTAIN LANCEOLE <i>Plantago lanceolata</i>	GRAND PLANTAIN <i>Plantago major</i>
									
									
									
Pollinisation Août / Septembre	Pollinisation Juillet / Octobre	Pollinisation Août / Octobre	Pollinisation Juin / Octobre	Pollinisation Juillet / Août	Pollinisation Juin / Octobre	Pollinisation Juin / Octobre	Pollinisation Mai / Octobre	Pollinisation Mai / Août	Pollinisation Mai / Août

GRAMINEES FOURRAGERES						GRAMINEES CEREALIERES				GRAMINEES ORNEMENTALES			
DACTYLE <i>Dactylis</i> Ex : Dactyle pelotonné	FETUQUE <i>Festuca</i> Ex : Fétuque des prés	FLEOLE <i>Phleum</i> Ex : Fléole des prés	FLOUVE <i>Anthoxanthum</i> Ex : Flouve odorante	IVRAIE <i>Lolium</i> Ex : Ivraie vivace	PÂTURIN <i>Poa</i> Ex : Pâturin des prés	VULPIN <i>Alopecurus</i> Ex : Vulpin des prés	AVOINE ELEVEE <i>Arrhenatherum elatius</i>	FOLLE AVOINE <i>Avena fatua</i>	BLE <i>Triticum</i>	MAÏS <i>Zea mays</i>	BALDINGERE <i>Phalaris arundinacea</i>	BALDINGERE PANACHEE <i>Phalaris arundinacea</i> Freezey	CANCHE CESPITEUSE <i>Deschampsia cespitosa</i>
													
													
													
Pollinisation Juillet / Septembre	Pollinisation Mai / Août	Pollinisation Mai / Juin	Pollinisation Mai / Octobre	Pollinisation Février / Mars	Pollinisation Mai / Août	Pollinisation Mai / Août	Pollinisation Mai / Août	Pollinisation Mai / Août	Pollinisation Juin / Juillet	Pollinisation Juillet / Août	Pollinisation Mai / Août	Pollinisation Mai / Août	Pollinisation Juillet / Septembre

POTENTIEL ALLERGISANT LIÉ AU POLLEN

Faible :  Moyen :  Fort : 

© RNSA 2020

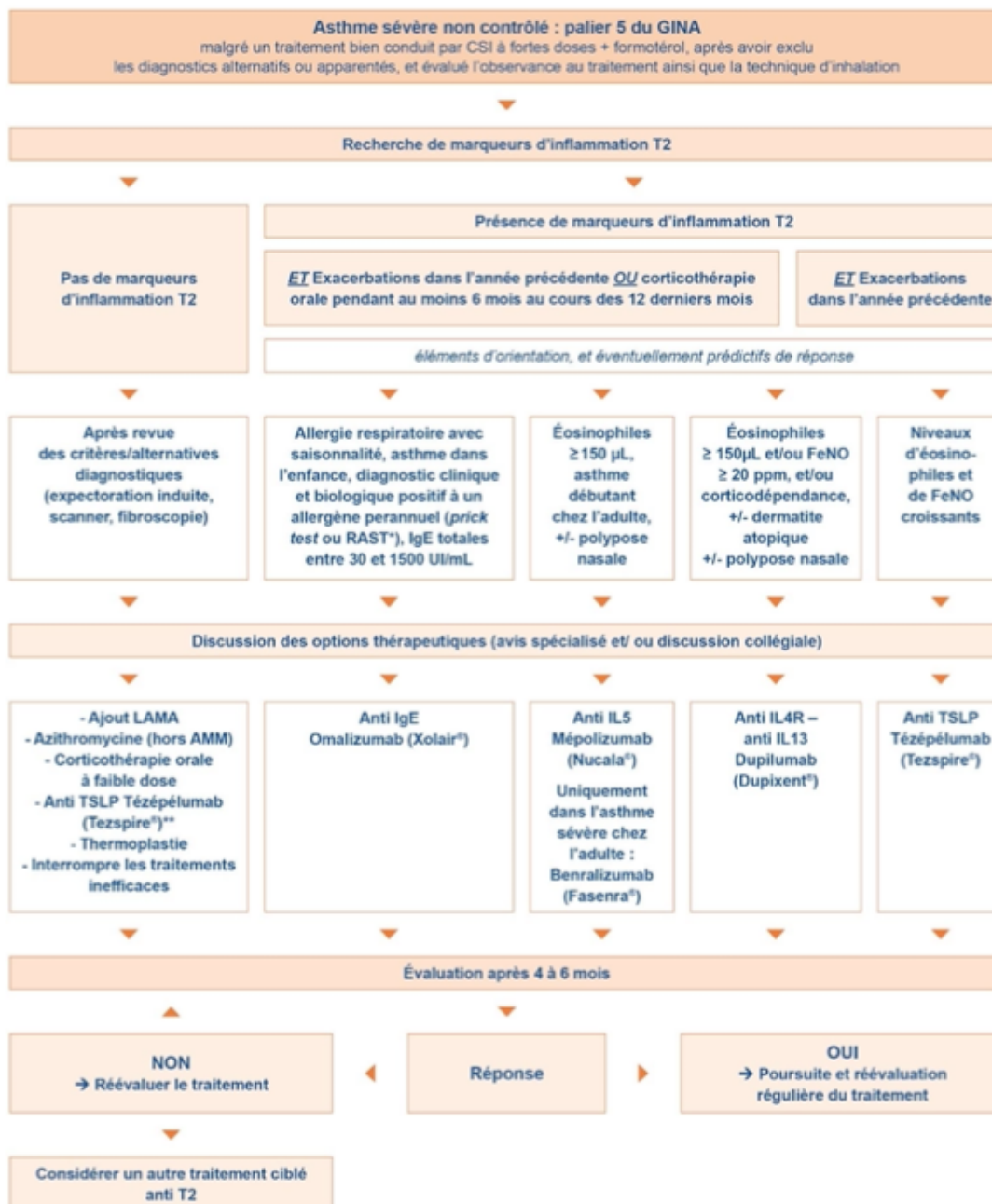
© RNSA 2020

© RNSA 2020

61

Annexe III : Prise en charge de l’asthme sévère non contrôlé chez l’adulte et l’adolescent selon la HAS

Prise en charge de l’asthme sévère non contrôlé chez l’adulte et l’adolescent (à partir de 12 ans)



* RAST (Radio Allergo Sorbent Test) : test sanguin dosant la quantité d'IgE.

** Dans l'asthme corticodépendant, les résultats d'une étude ont montré que le tézépélumab (Tezspire®) ne permet pas une épargne cortisonique.

Utilisation d'Anapen®



A- Enlever le bouchon noir protecteur de l'aiguille en tirant fortement. Son retrait permet de retirer une gaine grise protégeant l'aiguille.



B- Enlever le bouchon gris de sécurité du bouton rouge déclencheur en tirant.



C- Appuyer fermement le dispositif sur la face externe de la cuisse, puis appuyer sur le déclencheur de façon à entendre un « clic ». L'injection peut être pratiquée à travers des vêtements légers ou un jean.

En cas d'injection accidentelle dans les mains ou les doigts, consulter immédiatement le service des urgences de l'hôpital le plus proche pour recevoir un traitement.



D- Maintenir en position **pendant 10 secondes**. Retirer lentement l'auto-injecteur puis masser doucement le site d'injection.

Annexe V: Fiche pratique de la prescription et délivrance de médicaments hors AMM



FICHE PRATIQUE

La prescription et délivrance de médicaments hors AMM

Ce document, fruit d'un travail réalisé en commun entre le Conseil national de l'Ordre des médecins et le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens, a pour but d'apporter toutes les informations utiles aux professionnels, amenés à prescrire ou dispenser des médicaments hors autorisation de mise sur le marché (hors AMM).

QUELQUES CHIFFRES

Académies de médecine et de pharmacie (novembre 2018)

- 20 % : proportion globale des prescriptions hors AMM sur l'ensemble des prescriptions
- 80 % : proportion des prescriptions hors AMM en pédiatrie hospitalo-universitaire
- 34 % : proportion des prescriptions hors AMM en gériatrie dans le traitement de la douleur

DÉFINITION DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

L'AMM est obligatoire pour qu'un laboratoire pharmaceutique commercialise une spécialité pharmaceutique. Elle est octroyée par les autorités compétentes européennes (Commission européenne, après avis de l'EMA) ou nationales (ANSM) sur la base des données de qualité pharmaceutique et si le rapport bénéfices/risques est jugé favorable dans l'indication revendiquée.

L'AMM est accompagnée du RCP (précisant les indications thérapeutiques validées, la posologie, les contre-indications, les précautions d'emploi, les effets indésirables...), de la notice pour le patient reprenant l'essentiel des informations du RCP, et de l'étiquetage qui précise les informations nécessaires pour identifier le médicament (dénomination, composition, date de péremption, conditions de conservation...).

MÉDECINS-PHARMACIENS

Le dialogue entre médecins et pharmaciens doit être favorisé et fortement conseillé en cas de prescription et délivrance hors AMM.

LA RÈGLE

MÉDECINS

Le médecin bénéficie d'une liberté de prescription

mais doit la limiter à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins (article 8 et 40 du code de déontologie et article L.162-2 du Code de la sécurité sociale – CSS).

De façon générale, le médecin doit prescrire un médicament dans son AMM et dans l'intérêt du patient!

Des exceptions à cette règle existent toutefois (article L.5121-12-1 CSP) : ATU¹ ou RTU².

PHARMACIENS

La dispensation est l'acte pharmaceutique associant à la délivrance du médicament l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe, la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage des médicaments (arrêté du 28 novembre 2016 et article R.4235-48 CSP).

LA PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE HORS AMM EST-ELLE LÉGALE?

MÉDECINS

En l'absence d'ATU ou de RTU délivrée par l'ANSM et seulement si l'INTÉRÊT DU PATIENT LE COMMANDE. La prescription hors AMM est prévue par le code de la santé publique (article L.5121-12-1 CSP). Elle doit demeurer exceptionnelle.

PHARMACIENS

La dispensation hors AMM est légale et reste sous la responsabilité du pharmacien.

BIBLIOGRAPHIE

1. Admin P. Des Faits et chiffres pour comprendre l'allergie [Internet]. Asthme et Allergies et Urticaire. 2017 [cité 13 oct 2021]. Disponible sur: <https://asthme-allergies.org/faits-chiffres-comprendre-lallergie/>
2. ANALYSE DES VENTES DEMEDICAMENTS aux officines et aux hôpitaux en France - 1997 - 2007. 2009;
3. HALPERN B, HALPERN G, MECHERI S, REVILLARD JP. ALLERGIE & HYPERSENSIBILITÉ. In Encyclopædia Universalis; [cité 6 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.universalis-edu.com.proxy.scd.univ-tours.fr/encyclopedia/allergie-et-hypersensibilite/>
4. Breiteneder H, Hendler PN, Kraft D. Legends of allergy and immunology: Clemens von Pirquet. *Allergy*. 2020;75(5):1276-7.
5. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. avr 2008;63 Suppl 86:8-160.
6. Rancé F, Deschildre A, Dutau G. Définitions des termes utilisés en allergologie alimentaire chez l'enfant. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 1 mars 2008;48(2):73-90.
7. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. mai 2004;113(5):832-6.
8. Classification de Gell et Coombs [Internet]. [cité 6 nov 2021]. Disponible sur: <http://ciriha.org/index.php/allergies-et-intolerances-2/classifications/classification-de-gell-et-coombs>
9. Bongrand P. Bases immunologiques et classification de l'allergie. *Arch Pédiatrie*. 1 janv 1999;6:s20-8.
10. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 26 juill 2024]. Revue générale des troubles allergiques et atopiques - Immunologie; troubles allergiques. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/reactions-allergiques,-auto-immunes-et-autres-reactions-d-hypersensibilite/revue-generale-des-troubles-allergiques-et-atopiques>
11. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Nace L, Longrois D, Mertes PM. Prise en charge d'une réaction anaphylactique en extrahospitalier et aux urgences : revue de la littérature. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1 mars 2007;26(3):218-28.
12. « Mécanismes de la réaction allergique du type immédiat : les connaissances indispensables » - ScienceDirect [Internet]. [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S033574570300279X>
13. Evrard B. Physiopathologie de l'allergie IgE-dépendante. *Rev Francoph Lab*. 1 avr 2020;2020(521):20-31.
14. Les bases physiopathologiques de l'allergie [Internet]. AllergoClic.fr. [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: <http://allergoclic.fr/portfolio/items/bases-physiopathologiques-de-lallergie/>
15. Rancé F, Abbal M, Didier A. Allergies et hypersensibilités chez l'enfant et chez l'adulte : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 1 janv 2002;42(4):378-401.

16. Cavaillès A, Pinot D, Nieves A, Botturi K, Lorec AM, Vervloet D, et al. Exacerbations dans l'asthme : définitions et immunopathologie. *Presse Médicale*. 1 janv 2008;37(1, Part 2):136-42.
17. Tanno LK, Pouessel G, Beaudouin E, Demoly P. Définition de l'anaphylaxie. *Rev Fr Allergol*. 1 déc 2021;61(8, Supplement):8S6-11.
18. Pasquier M, Dami F, Leimgruber A. Anaphylaxie. *Rev Med Suisse*. 26 juin 2013;392(25):1386-91.
19. Li L, Liu R, Peng C, Chen X, Li J. Pharmacogenomics for the efficacy and side effects of antihistamines. *Exp Dermatol*. 2022;31(7):993-1004.
20. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et physiopathologie exclues) - Texte long. *Rev Mal Respir*. 2010;
21. ANSM [Internet]. [cité 31 juill 2024]. Actualité - À compter du 10/07/2024 la cyproheptadine (Périactine 4mg) sera dispensée uniquement sur ordonnance. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/a-compter-du-10-07-2024-la-cyproheptadine-periactine-4mg-sera-dispensee-uniquement-sur-ordonnance>
22. CRAT L. Classification des antihistaminiques H1 – Le CRAT [Internet]. 2024 [cité 31 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/6784/>
23. Traitement de l'allergie [Internet]. [cité 31 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/la-reunion/assure/sante/themes/allergie/traitement-allergie>
24. Wanin S. ITO : pourquoi une biothérapie ? *Rev Fr Allergol*. 1 avr 2023;63(3):103345.
25. VIDAL [Internet]. [cité 31 juill 2024]. Asthme sévère : la HAS publie une fiche de bon usage des biothérapies. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30517-asthme-severe-la-has-publie-une-fiche-de-bon-usage-des-biotherapies.html>
26. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 9 juill 2024]. Présentation des réactions allergiques - Troubles immunitaires. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-immunitaires/reactions-allergiques-et-autres-troubles-d'hypersensibilite/presentation-des-reactions-allergiques>
27. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 31 juill 2024]. Fiche BUM - Dupixent®, Fasenra®, Nucala®, Tezspire® et Xolair® dans le traitement de l'asthme sévère. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3473151/fr/fiche-bum-dupixent-fasenra-nucala-tezspire-et-xolair-dans-le-traitement-de-l-asthme-severe
28. 20220216-marr-anapen-brochure-patients-v1-2021-11.pdf [Internet]. [cité 31 juill 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/02/16/20220216-marr-anapen-brochure-patients-v1-2021-11.pdf>
29. Thomas M, Marguerite M. REFERENCES JURIDIQUES – PRODUITS DE SANTE. 2021;
30. Directorate-General for Health and Food Safety (European Commission), Marjolein W, Lismann J, Hoeber J, Moltó Puigmartí C, Dijk L van, et al. Study on off-label use of medicinal products in the European Union: report [Internet]. Publications Office of the European Union; 2019 [cité 5 août 2024]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2875/464022>
31. Augarde B. Prescription hors AMM de l'acétylcystéine voie orale dans le sevrage des drogues illicites.
32. ANSM [Internet]. [cité 7 mai 2024]. Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>

33. Cracowski JL, Muller S, Anglade I, Bonnefond G, Bouhanick B, Bouquet S, et al. Prévention des risques liés à un usage inapproprié/consommation inutile des médicaments. *Thérapie*. 2022;77(1):69-78.
34. Article R5121-152 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 5 août 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028083982
35. ANSM [Internet]. [cité 5 août 2024]. Bonnes pratiques de pharmacovigilance. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance>
36. Eva V. Antihistaminiques H1 de deuxième génération : étude des surdosages pédiatriques.
37. 2168F.pdf [Internet]. [cité 1 juill 2024]. Disponible sur: <https://dune.univ-angers.fr/fichiers/20050424/2014PDUOR2168/fichier/2168F.pdf>
38. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1 mars 2010;125(3):676-82.
39. VIDAL [Internet]. [cité 12 août 2024]. KESTIN 10 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/kestin-10-mg-cp-pellic-9693.html>
40. Fiches de conseils sur les allergènes | ALK - France [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://www.alk.fr/nos-services/fiches-de-conseils-sur-les-allergenes>
41. Evrard B, Bonnet B, Jubelin G, Bernalier-Donadille A. Probiotiques et allergie. *Rev Fr Allergol*. 1 avr 2018;58(3):185-7.
42. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 7 avr 2001;357(9262):1076-9.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée, Anjeli HOOLOOMANN, déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée (Décret n° 92-657 du 13 juillet 1992).

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21400982

N° Thèse : 63

Nom et Prénom : HOOLOOMANN Anjeli

Sujet :

L'usage hors AMM des antihistaminiques prescrits dans le cadre des hypersensibilités
allergiques

Tours, le : Vendredi 20 septembre 2024

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

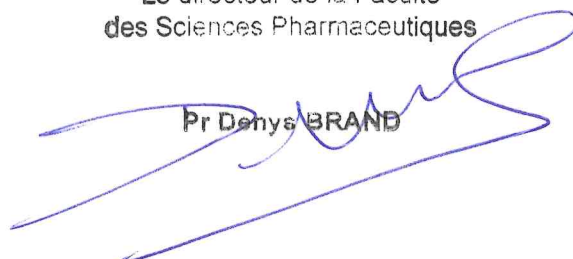
LAJOIE Laurie



Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



HOOLOOMANN Anjeli	N° 63
Titre de la thèse L'usage hors AMM des antihistaminiques prescrits dans le cadre des hypersensibilités allergiques	
Résumé de la thèse Les hypersensibilités allergiques connaissent une forte prévalence ces dernières années. En France, 10-15% des enfants et environ 6% d'adulte sont asthmatiques, environ 25% de la population présente une rhinite allergique et 15 à 20% une dermatite atopique. Par conséquent, les prescriptions d'antihistaminiques, traitements symptomatiques de ces allergies, sont de plus en plus nombreuses au sein des officines. Les patients font face à une symptomatologie plus importante entraînant une perte d'efficacité des antihistaminiques prescrits à posologie usuelle. Ainsi, les prescriptions dépassants le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) telles que les posologies doubles voire quadruples aux doses usuelles ou encore deux antihistaminiques de façon concomitante, deviennent de plus en plus courantes. Bien que la prescription hors AMM d'antihistaminiques puisse être justifiée dans certains cas réfractaires, elle doit être réalisée avec prudence, en tenant compte du profil de risque individuel du patient et en suivant les recommandations des experts. Une surveillance étroite est nécessaire pour détecter d'éventuels effets indésirables. La prescription hors AMM engage la responsabilité du médecin et nécessite une information claire du patient. Aussi, le pharmacien étant le dernier maillon de la chaîne avant la prise du traitement par le patient, il doit s'assurer de la cohérence et de la sécurité des traitements tout en veillant à l'efficacité thérapeutique. Ce travail de thèse est décliné en 3 axes. La première partie est consacrée à la définition d'une hypersensibilité allergique de type I, la physiopathologie associée et les traitements actuels. La deuxième partie concerne le cadre réglementaire incluant la définition du cadre AMM versus hors AMM ainsi que la législation concernant plus particulièrement les anti-histaminiques. Finalement, la dernière partie de ce travail est dédiée à la conduite à adopter par le pharmacien lors de la dispensation en officine autrement dit comment concorder le cadre réglementaire avec la pratique.	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LABIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY Hypersensibilités de type I, Antihistaminiques de 2^{ème} génération, Cadre AMM, prescriptions hors AMM	
<u>JURY</u> PRÉSIDENT : Daniel ANTIER : pharmacien hospitalier en pharmacie clinique et professeur d'université au CHU de Tours et à l'UFR pharmacie de Tours MEMBRES : Laurie LAJOIE: Maître de conférence, enseignant-chercheur en microbiologie, immunologie, et bioépidémiologie à l'UFR pharmacie de Tours Justine CANTE : Pharmacienne d'officine à Tours	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Vendredi 20 septembre 2024 à l'UFR pharmacie de Tours	