

Item 113 : Allergies et hypersensibilités de type I chez l'enfant et chez l'adulte : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principe du traitement

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie
des Universités de Langue française**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

OBJECTIFS	4
INTRODUCTION.....	4
I Épidémiologie.....	6
I.1 Épidémiologie des maladies fréquentes	6
I.2 L'influence de l'environnement	7
I.3 L'influence de l'âge	8
I.4 L'influence de la prédisposition génétique	9
II Les allergènes	10
II.1 Les pneumallergènes (inhalés)	10
II.2 Les trophallergènes (ingérés)	11
II.3 Les allergènes transcutanés.....	14
II.4 Les allergènes médicamenteux.....	14
II.5 Les allergènes professionnels	14
II.6 Les venins d'hyménoptères.....	14
III Manifestations cliniques et systémiques	15
III.1 Le choc anaphylactique : les principales causes.....	15
III.2 Le choc anaphylactique : présentation clinique	15
IV Mécanismes cellulaires et moléculaires de l'allergie – physiopathologie.....	17
IV.1 Sensibilisation	17
IV.2 Déclenchement de la réaction allergique IgE-dépendante	18
IV.3 Autres mécanismes.....	18
V La démarche diagnostique.....	19
V.1 Diagnostic de maladie atopique (allergie de type hypersensibilité immédiate, IgE-dépendante).....	19
V.2 Imputation de l'allergène – stratégie de l'interrogatoire.....	20
V.3 Examens complémentaires	22
V.3.1 Tests in vivo.....	22

V.3.1.1	Tests cutanés	22
V.3.1.2	Les intradermo-réactions	23
V.3.1.3	Les patch tests.....	23
V.3.1.4	Tests de provocation (en milieu hospitalier par des équipes spécialisées)	24
V.3.2	Tests in vitro.....	24
V.3.2.1	Les dosages des IgE sériques totales.....	25
V.3.2.2	Les recherches d'IgE spécifiques	26
VI	Principe du traitement	27
VI.1	L'éviction.....	27
VI.2	La pharmacothérapie.....	28
VI.3	Autres traitements.....	29
VI.4	L'immunothérapie (anciennement appelé désensibilisation, appelé plus récemment vaccination spécifique d'allergène)	29
VI.5	Perspectives thérapeutiques	30
VII	Lectures recommandées	30
Annexes	31
Bibliographie	31

OBJECTIFS

ENC :

- Expliquer l'épidémiologie, les facteurs favorisants et l'évolution des principales allergies de l'enfant et de l'adulte.
- Expliquer les principales manifestations cliniques et biologiques et argumenter les procédures diagnostiques.
- Argumenter les principes du traitement et de la surveillance au long cours d'un sujet allergique, en tenant compte des aspects psychologiques.

INTRODUCTION

Objectifs de l'ASSIM

Prévalence : En constante augmentation depuis 30 ans dans tous les pays développés ; concerne actuellement environ 25 % de la population française, tous âges confondus.

Urgence : Le choc anaphylactique, l'œdème de Quincke, l'asthme grave, sont des situations cliniques auxquelles tout médecin peut être confronté et qui requièrent un diagnostic et un traitement en urgence.

Intervention : La plupart des pathologies et des accidents allergiques peuvent être modifiées dans leur survenue ou leur évolution et leurs complications par une intervention préventive, curative, et éducative.

Gravité : Les situations d'urgence font courir un risque mortel ; par ailleurs la morbidité chronique en relation avec les pathologies allergiques a un impact important sur la qualité de vie et génère des coûts sociaux directs et indirects élevés.

Exemple éducatif : Les allergies constituent un modèle de pathologie « transversale » et « longitudinale » :

- expression clinique interdisciplinaire, susceptible de toucher des organes différents simultanément ou successivement ;
- pathologie possible tout au long de la vie : la prise en charge pédiatrique engage l'avenir ; par ailleurs le diagnostic d'allergie chez l'adulte peut avoir des conséquences sur la prise en charge des enfants de la famille concernée ;
- gestion « familiale » d'un problème de santé, en relation avec une prédisposition génétique ;

- importance des interventions non médicamenteuses (évitement, action sur l'environnement, alimentation, modification des activités professionnelles...). Une prise en charge « intelligente » implique une connaissance « intégrée » de la physiopathologie. Les recettes ne suffisent pas. Interférence avec les prises en charge nutritionnelle, vaccinale et infectiologique de la petite enfance. Nécessité de coordination avec des intervenants non médicaux (pour les mesures sur l'environnement ; à l'école, dans la pratique sportive, au travail...).

1. Objectifs généraux

- Savoir repérer la nature allergique d'un symptôme (A).
- Connaître les principaux allergènes (B).
- Savoir argumenter et mener un programme global de prise en charge d'un patient allergique (B).
- Savoir décrire les mécanismes essentiels de la réponse allergique pour comprendre la place des thérapeutiques immunologiques dans la prise en charge du patient allergique (C1).
- Savoir discuter la notion de « terrain atopique » (B).
- Savoir hiérarchiser et interpréter les examens qui permettent : (B)
 - d'évoquer l'allergie,
 - de confirmer la sensibilisation allergénique,
 - de prouver la présence de l'allergène dans l'environnement des patients.

2. Objectifs spécifiques

- Savoir hiérarchiser les principaux allergènes environnementaux en termes de fréquence, en relation avec l'âge, en termes de sévérité/urgence des manifestations cliniques (B).
- Savoir suspecter par l'interrogatoire les allergènes concernés dans la pathologie allergique présentée par le patient (B).
- Connaître l'existence des réactions croisées, savoir énumérer les principaux allergènes concernés et expliquer à un patient les conséquences possibles de cette particularité des réactions immunitaires en matière d'allergie (A).
- Discuter la place des examens complémentaires au cours d'une enquête allergologique (B).

- Savoir mener une enquête clinique et hiérarchiser les examens complémentaires après la découverte d'une éosinophilie sanguine (B).
- Savoir mener une enquête clinique et hiérarchiser les examens complémentaires après la découverte d'une hyper-IgE sérique (B).
- Savoir mener le raisonnement clinique permettant de suspecter la nature allergique d'une « intolérance médicamenteuse », d'une « intolérance alimentaire », d'une « pathologie professionnelle » (B).
- Savoir différencier « sensibilisation » et « allergie » et en tirer les conséquences pratiques pour la prise en charge du patient (B).
- Savoir expliquer les modalités pratiques de réalisation des tests cutanés (B).
- Savoir expliquer les tests de provocation en pathologie allergique. Décrire les tests possibles, leur intérêt respectif, leurs risques (B).
- Savoir conseiller un patient au décours d'un accident allergique (A).
- Reconnaître et traiter en urgence l'asthme allergique (A).
- Reconnaître et traiter en urgence l'œdème de Quincke et le choc anaphylactique (A).
- Savoir établir une prescription de trousse d'urgence chez un patient à risque allergique (A).
- Donner les règles de prescription et de surveillance des corticoïdes à usage local et systémique dans les pathologies allergiques (B).

I ÉPIDÉMIOLOGIE

I.1 ÉPIDÉMIOLOGIE DES MALADIES FREQUENTES

Ces affections touchent plus de 20 % des populations occidentales, affectant toutes les tranches d'âge. On peut considérer qu'à une période ou l'autre de sa vie, un français sur quatre a été, est ou sera allergique. Cette proportion est certainement sous-estimée si l'on prend en compte tous les types de manifestations allergiques, sachant, de plus, que certains patients n'auront jamais eu recours à un diagnostic ou à un suivi médical. Les manifestations cliniques en relation avec une hypersensibilité immunologique (allergie) peuvent être systémiques (œdème facial, dit œdème de Quincke, choc anaphylactique) ou localisées dans des organes-cibles : nez (rhinite et/ou sinusite allergique), œil (conjonctivite allergique), larynx (spasme laryngé, souvent dans le contexte d'une manifestation systémique), bronche (asthme), poumon (alvéolite allergique extrinsèque), tube digestif (spasmes, œdème muqueux, diarrhée, urticaire colique, rectite allergique), et peau (angio-

œdème, urticaire, eczéma (dermatite de contact, eczéma (dermatite atopique)). Cette question n'envisagera l'étude clinique que des manifestations systémiques, les autres manifestations, ciblées sur des organes, faisant l'objet de questions séparées.

Plus de 150 millions d'individus sont asthmatiques dans le monde – 3 millions en France. De 10 % à 20 % des enfants ont un eczéma dans certaines régions. La prévalence cumulative des rhinites et/ou conjonctivites allergiques est d'environ 30 millions en France.

Ces maladies sont chroniques évoluant par poussée. Le plus souvent, elles guérissent dans des délais variables, qui se comptent en général en années (> 90 %). Elles peuvent persister toute la vie voire être fatales.

Elles constituent un problème de santé publique, du fait des consultations répétées, de la consommation médicamenteuse et de l'impact des manifestations cliniques, même bénignes, sur la qualité de vie.

I.2 L'INFLUENCE DE L'ENVIRONNEMENT

L'augmentation de l'incidence de ces maladies au cours du dernier quart du 20^e siècle est considérable. De nombreuses études ont été réalisées depuis le début des années 1990, et d'autres sont en cours, pour comprendre les causes de cette augmentation et en assurer la prévention.

Une concentration élevée d'allergènes atmosphérique au cours de la petite enfance augmente l'incidence des maladies allergiques dont témoignent :

- une augmentation de la susceptibilité chez les enfants nés pendant la période pollinique,
- une fréquence plus élevée chez les enfants vivants dans des intérieurs à forte concentration en acariens.

L'influence d'un mode de vie occidental a été démontrée par l'augmentation de l'incidence de ces maladies dans les pays (ou les populations) dont les modes de vie ont changé rapidement en l'espace de quelques années, comme les pays de l'ex-bloc soviétique, l'Allemagne de l'Est après la réunification, la Chine urbaine du sud-est, après les changements politico-économiques survenus dans ces pays. Pour expliquer cette augmentation de l'incidence de la maladie atopique, des modifications du mode de vie sont incriminées. Un mode de vie de type « occidental », propre aux pays dits « développés », semble avoir favorisé cette recrudescence. Ce mode de vie comporte l'exposition aux polluants domestiques (tabagisme) et atmosphériques (particules de gazole), mais surtout une diminution de la pression infectieuse et des modifications nutritionnelles susceptibles de modifier la flore intestinale dès les premières semaines de vie. De nombreuses études

épidémiologiques montrent l'existence de plusieurs facteurs associés à une protection contre l'émergence des maladies allergiques : famille nombreuse, vie à la campagne, et plus précisément à la ferme, proximité des animaux (de la ferme, mais aussi domestiques, comme le chat...), consommation de lait cru, de laits et autres aliments fermentés, faible utilisation des antibiotiques dans la petite enfance.

Les modifications environnementales seraient responsables de l'induction d'une dysrégulation de la réponse immune, privilégiant une réponse de type Th2, au détriment de la réponse Th1. Elles interviendraient en interférant avec la mise en place et la modulation « normale » d'un système immunitaire mature, pour lesquels l'exposition aux agents microbiens, infectieux ou non (comme ceux de la microflore intestinale) est un élément majeur.

Ainsi l'amélioration de l'hygiène pourrait avoir un effet positif sur la prévention des infections mais négatif sur l'incidence des maladies allergiques.

I.3 L'INFLUENCE DE L'AGE

La fréquence des manifestations allergiques et la nature des organes cibles varient avec l'âge. L'apparition de sensibilisations allergéniques dans l'enfance sont prédictives de la survenue d'autres manifestations cliniques plus tard dans la vie, d'où la nécessité de considérer les pathologies allergiques, du moins celles qui sont en relation avec une augmentation de la production d'anticorps IgE contre les allergènes environnementaux comme un ensemble de manifestations diverses liées à un même terrain, immunologiquement défini. Dès le début du vingtième siècle, des médecins américains, Coca et Coke, avaient proposé de nommer ce terrain (ou cette prédisposition) « atopique » (c'est-à-dire « sans lieu », « étrange »). Cette définition d'abord clinique (prédisposition personnelle ou familiale à développer au cours de la vie plusieurs manifestations cliniques différentes comme l'eczéma constitutionnel de l'enfant, l'asthme, le rhume des foins...), s'est enrichie d'une composante biologique lorsque l'isotype IgE des anticorps a été découvert (présence d'anticorps IgE vis-à-vis de plusieurs allergènes alimentaires ou de l'environnement respiratoire) :

- les allergies alimentaires sont plus fréquentes chez le nouveau-né (intolérance aux protéines du lait de vache) et les nourrissons (albumine de l'œuf, soja...); les allergies respiratoires surviennent en général chez l'enfant plus âgé ou l'adulte ;
- les allergies cutanées (eczéma) sont fréquentes chez les nourrissons et les jeunes enfants ;
- l'asthme débute souvent chez l'enfant avec une possibilité de résolution à l'adolescence ou de passage à la chronicité ;

- l'apparition des rhinites allergiques est souvent plus tardive (chez l'adolescent ou l'adulte jeune).

Ces observations expliquent que le recours à un avis médical soit souvent fragmenté et variable selon la période de la vie : les motifs de consultation sont dermatologiques dans 50 % des cas, pulmonaires dans 40 %, et ORL dans 10 %, la symptomatologie rhinologique étant souvent non rapportée à une origine allergique, en dehors du « rhume des foins ».

I.4 L'INFLUENCE DE LA PREDISPOSITION GENETIQUE

Les facteurs génétiques de susceptibilité pour l'atopie ont été mis en évidence par des études familiales démontrant un taux de concordance supérieur chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes (77 % contre 15 % pour l'eczéma par exemple) et une héritabilité pouvant atteindre 75 % dans certaines familles. Dans une même famille les manifestations atopiques peuvent être différentes d'un sujet à l'autre. Un eczéma chez un parent favorise cependant l'expression de l'atopie sous forme d'un eczéma plutôt qu'un asthme ou une rhinite allergique suggérant l'existence de gènes de susceptibilité spécifiques de l'eczéma.

Deux types d'approches sont utilisés pour identifier ces gènes. L'approche des gènes candidats recherche si le polymorphisme connu des gènes impliqués dans la réponse immune allergique est lié à la pathologie. L'approche du clonage positionnel recherche dans les familles si des marqueurs de différentes régions chromosomiques sont liés à la maladie.

Les gènes polymorphiques candidats sont les gènes dont certains allèles sont associés à des manifestations atopiques et/ou des taux d'IgE sériques élevés dont :

- les gènes HLA (assurant la présentation des allergènes aux lymphocytes T CD4) ;
- la chaîne b pour le récepteur de haute affinité pour les IgE (Fc epsilon RI b) ;
- L'IL4 ;
 - le récepteur bêta - adrénergique;
 - le TNF ;
 - le CD14 (récepteur de haute affinité pour les lipopolysaccharides).

La recherche de liaisons entre l'atopie et des récepteurs chromosomiques a identifié la région 11 q 3 comme potentiellement impliquée.

II LES ALLERGENES

Les allergènes sont des antigènes qui entraînent la production d'IgE chez les individus génétiquement prédisposés.

Les allergènes sont nommés selon une nomenclature précise. Les 3 premières lettres indiquent le genre (ex : Fel pour Felis : chat) (la quatrième lettre indique l'espèce (ex d pour domesticus) suivie d'un numéro de purification (ex : Fel d 1).

Il s'agit le plus souvent de protéines et principalement de protéines très conservées au cours de l'évolution des espèces, comme les protéines enzymatiques.

Les allergènes sont classés en 5 grandes catégories :

- les pneumallergènes (inhalés),
- les trophallergènes (ingérés),
- les allergènes transcutanés,
- les allergènes médicamenteux,
- les allergènes professionnels,
- les venins.

Les allergènes les plus souvent en cause sont ceux :

- des pollens, dont ceux des graminées, des herbacées et des arbres (en particulier bouleau, frêne, au nord, olivier, cyprès, au sud),
- des acariens, dont les Dermatophagoïdes (Der p),
- des animaux domestiques dont le chat (Fel d), le chien, le cheval,
- du lait, de l'œuf, de l'arachide, des fruits exotiques,
- des venins d'hyménoptères (abeille, guêpe, frelon).

II.1 LES PNEUMALLERGENES (INHALES)

Ils sont responsables de manifestations allergiques ORL (rhinite), pulmonaires (asthme, alvéolite) et de conjonctivites. Les pneumallergènes de grandes tailles ($>10\mu$) provoquent rhinites et conjonctivites. Les pneumallergènes de taille inférieure à 10μ peuvent être responsables d'asthme. Seuls les pneumallergènes de taille inférieure à 4μ peuvent atteindre les alvéoles (alvéolites allergiques).

Les pneumallergènes sont soit saisonniers soit péri-annuels.

Les pneumallergènes saisonniers les plus fréquents sont les pollens :

- de graminées (ivraie, phléole, dactyle) de l'été à l'automne,
- d'arbres (bouleau, aulne, chêne) de l'hiver au printemps,
- d'herbacés (ambroisies) au printemps.

Les calendriers polliniques varient d'une région à l'autre et d'une saison à l'autre. Ils sont facilement accessibles (minitel ou internet). Les malades peuvent ainsi prendre des mesures préventives. Ces calendriers sont également d'une aide précieuse pour les médecins (recherche de l'allergène responsable de manifestations allergiques, conseils au patient).

Les pneumallergènes péri-annuels les plus fréquents sont :

- les acariens (*Dermatophagoïdes pteronissinus*),
- les pneumallergènes d'animaux domestiques dont principalement les chats,
- les pneumallergènes commensaux dont les pneumallergènes de bactéries, de champignons opportunistes (*Aspergillus*) et non opportunistes (*Trichophyton*). Les trichophytons semblent avoir une pénétration transcutanée plutôt que par inhalation.

II.2 LES TROPHALLERGENES (INGERES)

L'allergie alimentaire est le premier événement pathologique allergique qui apparaît chez le sujet atopique. La sensibilisation survient dans les premiers mois de la vie.

L'allaitement maternel ne semble pas modifier le futur de l'enfant atopique, en termes de survenue des manifestations cliniques. Tout au plus, la dermatite atopique surviendrait plus tard ; cependant on sait maintenant que les allergènes peuvent passer parfois la barrière placentaire et être ingérés avec le lait de la mère. Le régime alimentaire de la femme allaitante n'a pas d'influence significative sur la survenue des maladies allergiques chez l'enfant, ou au prix d'efforts très importants, pour un bénéfice modeste et limité aux atteintes cutanées. Chez le nourrisson aux antécédents atopiques familiaux, il est conseillé de ne pas diversifier trop tôt l'alimentation.

Les allergies alimentaires de mécanisme IgE-dépendant sont rares chez l'adulte (moins de 2 % des adultes dans la population générale) mais fréquentes chez l'enfant (10 % de enfants, voire davantage).

La prévalence de l'allergie alimentaire reste mal connue, présente chez 30-50 % des enfants atteints de dermatite atopique, 20 % des adultes allergiques, 2-8 % des asthmes et 10 % des chocs anaphylactiques. Des variations sont notées d'un pays à l'autre avec une origine alimentaire dans 40 % des chocs anaphylactiques aux USA.

Chez l'adulte, les allergènes alimentaires les plus fréquents sont d'origine animales (poisson de mer, crustacés, moules, huîtres), d'origine végétales (farines, cacahuètes, noix, amandes). Les drupacées (pomme, pêche, abricot), les ombellifères (carotte, céleri), les œufs, les crustacés, les poissons et le lait seraient responsables de 55 % des allergies alimentaires, 17 % seraient dues au farine de blé, aux légumineuses, à la banane, à l'avocat et au kiwi. Chez l'adulte, chacun des autres allergènes est responsable de moins de 2 % d'allergie (arachide, bœuf...). Ils sont responsables de manifestations digestives (5 % des cas) mais surtout systémiques : cutanéomuqueuses (80 % des cas), chocs (5 % des cas) ou respiratoires, oculaires ou autre (10 % des cas).

Chez l'enfant, contrairement à l'adulte, les allergènes alimentaires les plus fréquents sont essentiellement les protéines du lait de vache et l'œuf avant l'âge de 1an ; le lait, l'albumine de l'œuf, les farines et l'arachide (cacahuètes) entre 1 an et 5 ans. Les manifestations digestives et cutanées prédominent.

L'allergie aux protéines du lait de vache

Les premiers symptômes apparaissent pendant les 3 premiers mois de la vie. Les manifestations aiguës associent volontiers vomissements et diarrhées, et sont le résultat d'une hypersensibilité immédiate IgE-dépendante. D'autres tableaux à expression digestive prédominante sont caractéristiques : gastroduodénite avec vomissements, hématurie et stagnation pondérale, et colite avec diarrhée, douleurs et ballonnements abdominaux, et anémie. Le tableau d'entéropathie au lait de vache se caractérise par une atrophie villositaire. Une hypersensibilité retardée de type IV en est responsable. Sa présentation clinique associe diarrhée, ballonnements abdominaux, stagnation pondérale et anémie, conséquence d'une malabsorption digestive chronique et réalise un tableau proche de celui de la maladie cœliaque. On distingue les tableaux de malabsorption chronique (maladie cœliaque), des intolérances au gluten asymptomatiques. C'est souvent chez un nourrisson âgé de 9-18 mois qu'elle est reconnue, avec une diarrhée chronique, une malnutrition, un ballonnement abdominal, précédée d'une cassure de la courbe staturo-pondérale. Des tableaux plus insidieux et tardifs en sont des équivalents à minima avec douleurs abdominales, constipation, anorexie, retard statural.

Une myriade de symptômes extra-digestifs est possiblement associée à une allergie alimentaire, dont un tableau systémique de gravité variable, mais pouvant revêtir celle du choc anaphylactique. Les manifestations cutanées sont fréquentes, avec urticaires, œdème de Quincke ou tableau de dermatite atopique. Des manifestations respiratoires hautes et basses (rhinorrhée, bronchospasme) sont classiques mais plus rares, ainsi qu'une symptomatologie neurologique (irritabilité et insomnie).

Chez l'adulte, les principales manifestations cliniques sont un œdème labio-bucco-pharyngé et un prurit (syndrome oral de Lessof), ou une poussée urticarienne. Le choc anaphylactique ou ses équivalents sont fréquents.

Chez l'enfant comme chez l'adulte, l'allergie « croisée » avec des allergènes inhalés peut être à l'origine de manifestations anaphylactiques chez les patients connus pour être sensibilisés à ces allergènes ; la survenue de ce type d'accident est imprévisible, elle semble plus fréquente chez les patients polysensibilisés ou dont le taux d'IgE spécifique est très élevé. Il existe en effet d'importantes similitudes antigéniques entre des agents de natures différentes : les pollens de bouleau et la pomme ; les pollens de graminées et le céleri, le coriandre, le persil ; le latex et le kiwi, la banane, la noix, la châtaigne, l'avocat ; les acariens et les mollusques (escargots), les blattes et les crustacés (crevettes), par exemple. À côté de ces allergies croisées, les allergènes masqués sont de plus en plus suspectés, notamment dans l'alimentation industrielle, où les constituants protéiques ne sont pas toujours identifiés.

Le diagnostic d'allergie alimentaire est facile en cas de manifestations cliniques évocatrices à type d'urticaire ou de rhinite et/ou conjonctivite survenant précocement (quelques minutes ou dizaine de minutes) après l'exposition à l'allergène, surtout si elles sont associées à un prurit et/ou un œdème des lèvres et du palais (syndrome oral). Le diagnostic est plus difficile en cas de manifestations digestives isolées en particulier chez l'enfant.

Les urticaires sont des manifestations fréquentes dont beaucoup ne donnent pas lieu à une consultation médicale, car les symptômes disparaissent rapidement, et leur étiologie est soit évidente pour le patient ou son entourage (aliment, médicament...), soit reste inexplicée. Les urticaires alimentaires peuvent être secondaires à une histamino-libération ou être médiée par un mécanisme IgE-dépendant. Les principaux aliments en cause sont ceux contenant les protéines du lait de vache, du soja, de l'arachide, de l'œuf, mais aussi des colorants, des conservateurs. L'origine alimentaire d'une urticaire aiguë, très souvent suspectée et invoquée par le patient lui-même, est souvent évoquée par excès (et par facilité) par le médecin. Elle doit être mise à l'épreuve d'un interrogatoire précis quant aux circonstances de l'apparition de l'urticaire, et en cas de doute, de tests allergologiques.

Les manifestations systémiques sont fréquentes chez l'enfant (urticaire). Elles peuvent être graves (œdème de Quincke) voire mortelles (choc) chez l'adulte. Les manifestations systémiques sévères semblent de plus en plus fréquentes également chez l'enfant (en particulier dans le cadre de l'allergie à l'arachide).

Enfin, il faut reconnaître les réactions dues à des aliments riches en histamine ou histamino-libérateurs (chocolat, fraise...). Dans ce cas, il n'y a pas intervention des IgE, mais un simple passage systémique des médiateurs (l'histamine, en particulier), à partir de la lumière intestinale. Ces manifestations, communes chez l'enfant, disparaissent souvent à l'âge adulte.

II.3 LES ALLERGENES TRANSCUTANES

(Voir Item 114 : dermatite de contact : http://umof.univ-nantes.fr/immunologie/enseignement/immuno_114b/site/html/1.html).

II.4 LES ALLERGENES MEDICAMENTEUX

(Rédaction en cours)

II.5 LES ALLERGENES PROFESSIONNELS

(Rédaction en cours)

II.6 LES VENINS D'HYMENOPTERES

Les venins d'hyménoptères (guêpes, abeilles...) sont très allergisants.

Près de 20 % de la population est sensibilisée (présence d'IgE spécifiques sériques), mais tous les sujets sensibilisés ne font pas de manifestations allergiques systémiques.

Les manifestations cliniques sont dominées par le risque de choc surtout chez l'adulte. Les manifestations les plus fréquentes sont :

- cutanées : érythème associé à un œdème supérieur à 8 cm au point de piqûre survenant 1 à 2 heures après la piqûre. Il atteint son maximum à 24-48 heures et disparaît en une semaine environ. Cette réaction est à distinguer de la réaction non allergique locale au point de piqûre (apparition immédiate, petite taille, disparaissant plus rapidement) ; lorsque la piqûre a atteint un membre, l'atteinte du segment de membre non piqué est un argument en faveur d'une réaction allergique ;
- systémiques : urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique.

III MANIFESTATIONS CLINIQUES ET SYSTEMIQUES

III.1 LE CHOC ANAPHYLACTIQUE : LES PRINCIPALES CAUSES

Manifestation systémique la plus grave de l'allergie, elle peut être due à des allergènes protéiques, le plus souvent injectés ou ingérés, plus exceptionnellement respirés. Le choc anaphylactique est aussi une manifestation possible de l'allergie médicamenteuse, le médicament se comportant comme une haptène, et les manifestations systémiques graves survenant le plus souvent (mais non exclusivement) lors d'une injection parentérale.

Les allergènes protéiques le plus souvent en cause :

- les sérums, les venins d'hyménoptères (une dizaine de décès annuel en France) ou de serpents, les enzymes, les antigènes utilisés pour la désensibilisation ou la réalisation des tests cutanés, les antigènes parasitaires, dans le cadre de complications d'une maladie parasitaire (échinococcose, par exemple), les immunoglobulines humaines (traitement substitutif des déficits sélectifs), le latex (profession médicale, antécédents de spina bifida ou chirurgicaux) ;
- les aliments : lait, œuf, arachide sont le plus souvent en cause chez l'enfant ; crustacés, céleri, fruits exotiques sont les plus fréquents chez l'adulte. L'incidence aurait été multipliée par 5 en 10 ans. À titre d'exemple, les manifestations sévères en relation avec l'allergie alimentaire, ayant justifié le recours à un service d'urgence, recueillies par un réseau d'allergologues, ont concerné 80 patients en 10 mois en France en 2002. La modification des habitudes alimentaires (nouvelles protéines, âge d'introduction) est incriminée. Des facteurs déclenchants particuliers sont parfois présents, et doivent être recherchés par l'interrogatoire si l'aliment en question avait été antérieurement consommé sans problème : l'exercice physique (avant ou après la consommation de l'aliment), le stress.

Les allergènes médicamenteux, non protéiques le plus souvent en cause :

- les pénicillines (1/50000 injections), les anesthésiques et les curares.

III.2 LE CHOC ANAPHYLACTIQUE : PRESENTATION CLINIQUE

L'introduction d'un allergène par voie intraveineuse ou alimentaire, peut être responsable en quelques minutes ou heures, de l'apparition de symptômes systémiques, de gravité variable, le stade maximal étant représenté par un tableau de choc hypotensif. La gravité est souvent corrélée à sa rapidité d'installation. Il est parfois précédé d'un prurit, d'une réaction urticarienne, d'un flush cervico-facial, voire d'un œdème facial localisé. Des paresthésies (à

type de fourmillement), périlabiaux ou des extrémités, sont fréquemment observés comme signes avant-coureurs de choc anaphylactique. Le choc anaphylactique se caractérise par l'association d'une impression de mort imminente, d'une cyanose, d'une hypotension, d'un collapsus, d'une perte de conscience, des symptômes respiratoires (dyspnée, dysphonie, oppression thoracique), et digestifs (douleur abdominale, dysphagie, nausée, vomissement et diarrhée). La pâleur habituelle des chocs hypovolémiques ou septiques, et des malaises vagues, peut être remplacée par une coloration rose voir rouge de la peau (le choc « homard » des anesthésistes...).

Certains épisodes suraigus sont immédiatement létaux. L'évolution est le plus souvent favorable sous traitement adapté. Le pronostic est très directement lié à la rapidité d'intervention thérapeutique. Mais dans 10-20 % des cas, une aggravation secondaire se produit dans les 8 premières heures. Cette évolution biphasique requiert systématiquement une surveillance médicale prolongée de 12 à 24 heures.

La présentation clinique n'est pas spécifique, et le diagnostic reste très dépendant du contexte qui précède la perte de connaissance, des signes cliniques associés (signes respiratoires, urticaire, œdème facial, qui peuvent précéder mais aussi suivre le choc après sa récupération spontanée ou par le traitement).

Ce diagnostic passe secondairement (au moins 5 semaines après l'accident anaphylactique) par la positivité des tests cutanés, lorsque les antigènes sont disponibles. En effet, la dégranulation massive des mastocytes lors du choc est suivie d'une période « réfractaire » où les IgE fixées sur les récepteurs de haute affinité des mastocytes ne sont pas en nombre suffisant pour qu'on puisse reproduire le phénomène par l'application de l'allergène dans le derme par un « prick test ». Un interrogatoire allergologique orienté doit cependant être réalisé dans les heures ou jours immédiats après le choc pour obtenir une anamnèse de bonne qualité. Les données de cet interrogatoire « précoce » sont précieuses pour guider au mieux l'exploration allergologique secondaire par les tests.

- Pour les pénicillines, les déterminants allergéniques (épitopes) dits majeurs (pénicilloyl) et mineurs (benzylpénicilloate) sont connus, et disponibles. La recherche d'IgE spécifiques vis-à-vis du seul déterminant majeur est possible. Cependant, de nombreux cas d'allergie aux pénicillines sont actuellement dus à des déterminants différents, qui correspondent aux formes particulières des différentes générations de pénicilline (épitopes propres à l'amoxicilline, par exemple). Des tests cutanés par intradermoréaction, en commençant par des dilutions très faibles du médicament sous sa forme injectable, sous strict contrôle médical en milieu hospitalier, peuvent permettre d'affirmer le diagnostic.
- Pour les curares, l'évaluation passe par la réalisation des tests cutanés et la recherche d'IgE spécifiques.

- Pour la grande majorité des autres médicaments, aucune technique biologique spécifique n'est disponible ; des tests cutanés comme ceux décrits ci-dessus pour les pénicillines sont possibles, quand une forme injectable du médicament est disponible ; sinon, des tests épicutanés peuvent être tentés ; leur positivité affirme le diagnostic, mais leur négativité n'est pas garante de l'absence de sensibilisation.

Les chocs anaphylactiques d'origine alimentaire sont souvent précédés par des réactions limitées, notamment urticariennes, ou de gonflement labial et/ou péribuccal (syndrome oral). La réalisation de tests cutanés est indispensable, et dans les cas douteux on peut aller jusqu'à la réintroduction de l'aliment, dans de strictes conditions de surveillance hospitalière. Encore une fois, il est essentiel de confronter les résultats obtenus à l'interrogatoire. Certains chocs anaphylactiques après l'ingestion d'aliments n'interviennent que si l'ingestion est précédée ou suivie d'un effort physique, et dans ce contexte, les tests cutanés peuvent être négatifs. La négativité d'un test cutané n'exclut pas la responsabilité clinique de d'un allergène. Chez certains patients, connus pour leurs manifestations allergiques respiratoires, la présence d'une sensibilisation croisée à un pneumallergène rend la responsabilité de certains aliments connus pour contenir le même épitope très vraisemblable, et doit inciter à tester l'aliment ou les aliments suspectés.

Parmi les principaux diagnostics différentiels, la syncope vagale, les chocs toxiques, septiques, les crises comitiales, les crises de panique sont à éliminer. Ils ne sont en général pas précédés de la phase prodromique faite de paresthésies, de prurit et d'urticaire. Enfin, des chocs d'origines différentes peuvent se succéder, réalisant des tableaux complexes, dont le diagnostic étiologique est difficile.

IV MECANISMES CELLULAIRES ET MOLECULAIRES DE L'ALLERGIE - PHYSIOPATHOLOGIE

Le développement d'une allergie se fait en plusieurs étapes.

IV.1 SENSIBILISATION

La première étape est une étape de sensibilisation vis-à-vis d'un allergène.

Cette première étape peut avoir lieu pendant la vie intra-utérine (allergènes traversant la barrière placentaire). Elle survient le plus souvent pendant la petite enfance.

Cette sensibilisation résulte de la présentation d'un allergène aux cellules T CD4 par des cellules spécialisées dans cette fonction : les cellules dendritiques et les cellules de Langherans de la peau. La présentation de l'allergène active les lymphocytes T CD4 qui se

différencient en lymphocytes dits Th2 qui produisent de l'IL4 et de l'IL5. L'IL4 contribue à la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes et induit une production d'IgE par ces plasmocytes.

Une sensibilisation est une condition nécessaire mais pas suffisante pour qu'une maladie atopique s'exprime (environ 20 % des individus ont des signes de sensibilisation – test cutanés positifs – vis-à-vis d'un allergène donné, sans aucune manifestation clinique).

IV.2 DECLENCHEMENT DE LA REACTION ALLERGIQUE IGE-DEPENDANTE

La deuxième étape est une étape effectrice responsable des manifestations allergiques. Elle survient à l'occasion d'une nouvelle rencontre de l'allergène. Elle se décompose elle-même en deux phases : la phase aiguë et la phase inflammatoire :

- la phase aiguë résulte d'une réaction d'hypersensibilité immédiate : l'allergène interagit avec les IgE préformées fixées sur les récepteurs de haute affinité pour les IgE (FCεRI) sur les mastocytes. Ces cellules libèrent des médiateurs variés contenus dans des granules (principalement l'histamine) ou synthétisés à partir des phospholipides membranaires (leucotriènes, PAF-acéter) qui sont responsables de la phase aiguë, caractérisée par une vasodilatation, avec œdème et hypersécrétion muqueuse, et une contraction des muscles lisses (en particulier, bronchoconstriction). Ces effets, et leurs médiateurs, sont les cibles des principaux traitements symptomatiques de l'allergie (antihistaminiques, antileucotriènes, anti-dégranulants du mastocyte, bêta-stimulants...). Les mastocytes libèrent également des chimiokines et des cytokines qui contribuent au recrutement d'effecteurs secondaires dont les éosinophiles ;
- la phase inflammatoire est due au recrutement local d'éosinophiles mais également de macrophages, secondaire à la libération de cytokines et de chimiokines par les lymphocytes T CD4, les mastocytes et les basophiles. Cette deuxième phase survient quelques heures après la première. Son expression clinique est inconstante.

IV.3 AUTRES MECANISMES

La dermatite de contact est en relation avec une hypersensibilité retardée, vis-à-vis d'une petite molécule de type haptène, qui met en jeu une phase effectrice cytotoxique, où interviennent principalement les lymphocytes T CD8 (cf. *Item 114 : dermatite de contact* : http://umof.univ-nantes.fr/immunologie/enseignement/immuno_114b/site/html/1.html).

Dans la dermatite atopique, à la mise en œuvre des mécanismes généraux IgE-dépendants s'ajoute un mécanisme local d'hypersensibilité retardée cutanée, où l'allergène, protéique, présenté par les cellules de Langerhans de la peau aux lymphocytes T est en quelque sorte « concentré » par la présence d'IgE à la surface de ces cellules.

V LA DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

V.1 DIAGNOSTIC DE MALADIE ATOPIQUE (ALLERGIE DE TYPE HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE, IGE-DEPENDANTE)

Les signes cliniques sont souvent évocateurs :

- conjonctivite allergique,
- rhinite allergique,
- asthme,
- manifestations cutanées à type d'eczéma de contact, de dermatite atopique,
- manifestations systémiques à type d'urticaire ou d'œdème de Quincke.

Les signes cliniques sont parfois peu spécifiques :

- sinusites allergiques. Il faut alors rechercher un épaississement en cadre de la muqueuse à la radio des sinus ;
- diarrhée, vomissement. Il faut alors rechercher des signes associés : urticaire, dermatite atopique chez l'enfant ou prurit des lèvres et/ou du palais, fréquent chez l'adulte en cas d'allergie alimentaire ;
- manifestation systémique à type de malaise. La connaissance d'un terrain atopique personnel ou familial doit inciter à évoquer l'allergie, et à rechercher la consommation d'un aliment à l'origine d'une réaction croisée, ou la prise d'un médicament.

Des signes d'accompagnement sont à rechercher à l'interrogatoire pour conforter le diagnostic :

- prurit,
- chronologie : maladie chronique évoluant par poussées (favorisées par l'environnement et le stress), débutant souvent dans la petite enfance,

- survenue des symptômes quelques minutes (phase aiguë), plus rarement quelques heures (phase inflammatoire), après l'exposition à l'allergène et non influencée par la quantité d'allergène (de faibles quantités suffisent),
- histoire personnelle et familiale d'atopie (1/3 des enfants nés de mère atopique sont eux-mêmes atopiques).

V.2 IMPUTATION DE L'ALLERGENE - STRATEGIE DE L'INTERROGATOIRE

L'imputation des manifestations cliniques à un ou plusieurs allergènes se fait le plus souvent à l'interrogatoire qui doit être rigoureux et dont les objectifs sont :

- de faire le diagnostic : l'interrogatoire est un élément majeur pour le diagnostic,
- d'évaluer le retentissement sur la qualité de vie,
- d'imputer les manifestations allergiques à un ou plusieurs allergènes,
- de dégager une stratégie thérapeutique (évitement de l'allergène) et préventive (éviter les facteurs sensibilisants).

Méthode :

- l'anamnèse familiale
- révèle un terrain atopique (élément essentiel pour le diagnostic),
- et permet une prise en charge globale des membres atteints dans la famille,
- l'identification précise de toutes les manifestations allergiques (actuelles et anciennes) :
- rhinite et/ou conjonctivite allergique et/ou asthme (ou bronchite asthmatiforme chez l'enfant) et/ou cutanée (dermatite atopique) et/ou systémique (urticaire, œdème de Quincke, malaise) et/ou digestive ;
- leur ordre chronologique d'apparition et éventuellement de disparition,
- la recherche des signes de gravité dont : durée, fréquence, intensité des manifestations,
- retentissement sur l'activité et l'humeur,
- manifestations systémiques en particulier malaise et/ou accès de pâleur exposant au risque de choc.

L'identification de l'allergène en cause est orientée par :

- le contexte de survenue : à l'intérieur, à l'extérieur, au cours de la vie privée, de la vie professionnelle, des loisirs, l'influence des saisons,
- la notion d'exposition : aux pneumallergènes dont les plus fréquents sont :
 - poussière (acariens),
 - animaux domestiques (chat ++, chien, cobaye, autre...),
 - pollen,
 - autres ;
- la notion d'exposition : aux trophallergènes dont les plus fréquents sont :
 - chez l'enfant : lait, blanc d'œuf, céréales, arachides, autres,
 - chez l'adulte : poisson, crustacé, groupe latex (banane, melon, kiwi, avocat), légumes, fruits, autres...

L'imputation d'un allergène est facile lorsqu'on a la séquence : exposition = manifestation ; éviction = amélioration voire guérison ; réexposition = rechute (unité d'action, de temps, de lieu...).

Elle peut être plus difficile en cas d'allergies croisées (acarien / escargots ; latex / kiwi ; bouleau / pomme ; moisissure des aliments périmés / roquefort).

La stratégie de prévention sera aidée par la recherche de causes sensibilisantes :

- à l'intérieur : atmosphère confinée, poussière, chauffage excessif, humidité, tapis, moquette (favorise la multiplication des acariens) ; des conseillers médicaux en environnement sont désormais formés pour aider l'enquête diagnostique et pratiquer des tests mettant en évidence qualitativement et quantitativement l'exposition du patient aux allergènes, qu'ils soient communs (acariens) ou non (plantes d'appartement, bois exotiques, produits ménagers ou de bricolage inhabituels)...
- à l'extérieur : l'exposition au soleil (UV), à la chaleur ; les efforts physiques, les sensibilisations ;
- au travail : l'exposition aux allergènes tels que farine, latex, matière plastique, résine, peinture, médicaments, métaux, cosmétiques, autres... ne peut pas toujours être évitée mais doit être repérée (le médecin du travail est un allié précieux pour le diagnostic !).

La tenue d'un cahier (alimentaire, environnemental, comportemental) par le patient lui-même, qui met en relation les symptômes avec des causes potentiellement allergéniques ou favorisantes peut aider au diagnostic, en particulier dans le cadre de l'allergie alimentaire. Une diététicienne peut contribuer à analyser ce cahier, pour repérer des aliments ou additifs masqués, et identifier des déséquilibres alimentaires susceptibles de favoriser une histamino-libération.

V.3 EXAMENS COMPLEMENTAIRES

V.3.1 Tests in vivo

V.3.1.1 Tests cutanés

Les Prick-tests sont les plus utilisés.

Indications

Les prick-tests ne sont pas faits systématiquement. Ils sont réservés aux malades à priori mono- ou pauci-sensibilisés chez lesquels une éviction (éventuellement une désensibilisation) est envisagée, et sont à la base du diagnostic allergologique. Ils sont réalisés en utilisant une batterie standard, qui utilise les allergènes les plus fréquents dans la population de la région considérée, et en testant par ailleurs spécifiquement les allergènes repérés par l'interrogatoire.

Contre-indications

- Grossesse,
- nourrisson (éventuellement enfant jusqu'à l'âge de 3 ans),
- dermatite atopique en poussée,
- infection cutanée,
- antécédents de manifestations systémiques graves,
- prise médicamenteuse risquant d'altérer le résultat ou de rendre le test dangereux ;
antihistaminique : responsable de faux négatifs, ils doivent être arrêtés 3 jours avant le test ;
corticoïdes : ils sont souvent compatibles avec des tests correctement interprétables, mais le test est ininterprétable en cas de négativité ; immunosuppresseurs ; certains médicaments psychotropes qui diminuent la réaction cutanée, bêtabloquants, qui peuvent être à l'origine

de réaction syndromique voire systémique, aux concentrations utilisées habituellement sans danger chez les sujets non traités).

Méthode

Une goutte de solution allergénique est appliquée sur la peau (face antérieure de l'avant-bras).

Sa pénétration transcutanée est assurée à l'aide d'une aiguille standardisée pénétrant le derme à travers la goutte sans faire saigner. La solution antigénique consiste en des préparations standardisées lyophilisées diluées au 1/20 ou 1/50. On utilise en première intention un mélange d'allergènes majeurs contenant des allergènes connus pour être fréquents dans la région.

L'interprétation se fait impérativement par rapport à un témoin négatif (solvant) et à un témoin positif (histamine ou phosphate de codéine). On mesure la papule d'une part et l'érythème adjacent d'autre part 10 à 15 minutes après l'injection (mesure des plus petit et plus grand diamètre).

La réaction précoce disparaît en quelques minutes. Une réaction plus tardive (4 à 5 heures) peut apparaître ultérieurement.

Une positivité (papule > 3 mm de diamètre) unique ou multiple peut être interprétée comme le témoin d'un terrain atopique mais ne signifie pas toujours que le ou les allergènes sont responsables des manifestations cliniques (positivité chez 10 à 20 % des sujets sans manifestations allergiques) : la pertinence du test, c'est-à-dire la relation de la positivité du test avec les manifestations cliniques doit toujours être soigneusement analysée.

Leur intérêt avant l'âge de 3 ans est discuté en raison de faux-négatifs possibles contre-indiqués avant l'âge de 1 an (ininterprétable).

V.3.1.2 Les intradermo-réactions

Elles tendent à être remplacées par les prick-tests, mieux acceptés, sans danger et souvent d'excellente valeur diagnostique. Elles gardent une place dans le diagnostic de l'allergie aux venins d'hyménoptère, et de l'allergie aux médicaments, en milieu hospitalier.

V.3.1.3 Les patch tests

Ils n'explorent pas le même type de réaction immunologique que les prick-tests et les intradermo-réactions, dont la lecture est faite quelques minutes après leur réalisation

puisqu'ils explorent l'hypersensibilité immédiate. Les patch-tests explorent au contraire (et reproduisent les lésions de) l'hypersensibilité retardée, et sont lus au minimum deux jours après leur réalisation. Dans l'eczéma de contact, on utilise une batterie d'allergènes chimiques standardisés, dilués dans la vaseline, appliqués sur la peau, sous occlusion, qui permettent d'identifier le(s) allergène(s) responsable(s) de la dermatite. Des allergènes spécifiques au patient (produits utilisés dans la vie domestique ou professionnelle) peuvent être ajoutés à cette batterie si l'interrogatoire le suggère. Dans la dermatite atopique, les allergènes protéiques (pneumallergènes et trophallergènes) peuvent être testés de cette façon, pour évaluer la responsabilité de ces allergènes dans la genèse de la dermatite, et guider une éventuelle éviction si elle paraît utile.

La lecture à 48 heures, à renouveler éventuellement à 72 et 96 heures, est à interpréter en fonction du contexte clinique (faux positifs et faux négatifs possibles). Là encore, l'analyse de la pertinence du test est essentielle. Ces tests peuvent, comme les prick-tests être pratiqués à tout âge, y compris chez des nourrissons et de jeunes enfants ; dans ce cas, la batterie standard est adaptée à cette situation particulière.

V.3.1.4 Tests de provocation (en milieu hospitalier par des équipes spécialisées)

Moins utilisés, ils reproduisent à minima les symptômes en introduisant l'allergène par la voie naturellement sensibilisante (respiratoire, digestive).

Le consentement éclairé du patient est nécessaire. Une surveillance stricte s'impose. Il peut s'agir de test de provocation nasale (avec rhinomanométrie), bronchique, alvéolaire (rarement), conjonctivale et digestive. Les tests de provocation respiratoire « réalistes » peuvent se révéler indispensables quand il s'agit de prouver la responsabilité d'un allergène professionnel.

V.3.2 Tests in vitro

Ils ne doivent pas être systématiques.

Ils sont indiqués en cas de :

- contre-indication de tests cutanés (lésions eczémateuses de l'avant-bras, antécédent ou risque de choc, risque de déclenchement d'un asthme, d'un choc...
- difficulté d'interprétation des tests cutanés (traitement par des corticoïdes ou antihistaminiques)
- pour affirmer un diagnostic précis avant une désensibilisation ou une éviction.

V.3.2.1 Les dosages des IgE sériques totales

Ils ont peu d'intérêt en allergologie, car les causes d'élévation des IgE sont multiples, et de nombreux patients allergiques ont des taux sériques d'IgE normaux. Ils permettent éventuellement de repérer les patients atopiques (taux excédant la limite supérieure de la normale dont la valeur est donnée par le laboratoire, (les valeurs moyennes normales sont de 100-150 unités internationales (UI)/ml chez l'adulte. Ces valeurs sont plus basses chez l'enfant.

Valeurs normales en unités (KU/l ou UI/ml)	Âge de l'enfant
< 10	6 mois
< 20	1 an
< 40	2 ans
< 80	4 ans
< 100	6 ans
< 150	10 ans

Une élévation des IgE totales sériques (non spécifiques) doit être interpréter avec la plus grande prudence (20 % des individus sans manifestation allergique à un taux d'IgE > 150 UI/ml et 20 % des individus allergiques ont un taux < 150 UI/l). Une élévation des IgE totales sériques s'observent dans d'autres cadres pathologiques :

- parasitoses,
- déficit immunitaire (Buckley),
- myélome à IgE (rare),
- sarcoïdose,
- lymphomes,
- certaines infections virales (EBV, CMV), champignons (aspergillose).

La recherche du terrain atopique est plus sensible et plus spécifique en utilisant des tests multi-allergéniques détectant les IgE spécifiques aux allergènes environnementaux les plus courants (Type Phadiatop). Là encore, un test positif ne fait pas un diagnostic d'allergie, et

un test négatif n'élimine pas l'allergie chez le patient testé (allergène réellement en cause chez le patient absent du mélange testé, en trop faible quantité...).

V.3.2.2 Les recherches d'IgE spécifiques

Il est possible de tester plus de 500 allergènes différents ; il n'est pas question de rechercher les IgE sériques vis-à-vis de tous ces allergènes ; le nombre de dosage est d'ailleurs limité pour leur remboursement :

- l'orientation diagnostique par l'anamnèse, et les tests cutanés éventuellement, est primordiale ;
- ces analyses sont préconisées dans les mêmes indications que les tests cutanés et lorsque ceux-ci sont contre-indiqués ; dans certains cas ils peuvent compléter les tests cutanés, en particulier lorsqu'une évaluation plus quantitative de la sensibilisation est nécessaire, pour guider le choix d'une immunothérapie spécifique, par exemple. Dans un premier temps il est conseillé d'utiliser des mélanges : des pneumallergènes les plus fréquents (pollens et poussières de maison, acariens, moisissures, levures, chats) et/ou des trophallergènes les plus fréquents (lait, œuf, arachide, soja, blé, poisson).

Dans un deuxième temps, des tests plus spécifiques vis-à-vis d'un groupe d'allergènes (protéines du lait de vache) ou d'un allergène (caséine ou bêtalactoglobuline par exemple) peuvent être préconisés.

Les résultats sont donnés en unités et en classes de positivité.

Unités (UI/ml ou KU/l)	Classe	Interprétation
indélectable	Classe 0	faux négatifs possible (dépend de l'allergène testé) surtout chez les nourrissons
0,35 à 0,75	Classe I	faux positifs possible (plus de 20 % des cas)
0,75 à 3,5	Classe II	compatible avec une sensibilisation sans manifestation pathologique (20 %)
3,5 à 17,5	Classe III	allergie très vraisemblable à cet allergène (> 90 %)
> 17,5	Classe IV	allergie très vraisemblable possiblement définitive (valeur pronostique des résultats quantitatifs du test)

L'interprétation de ces dosages doit tenir compte de la méthode utilisée (et de la « marque » du dosage) ; deux résultats obtenus avec des techniques de dosage différentes ne sont pas comparables et si le suivi d'un patient s'impose, il doit être réalisé avec le même type de test.

VI PRINCIPE DU TRAITEMENT

VI.1 L'EVICITION

Le traitement de ces affections repose sur l'éviction de l'allergène en cause et la prophylaxie des expositions aux autres allergènes :

- conseiller l'éviction de(s) allergène(s) après les avoir identifiés et prodiguer des conseils pour rendre l'environnement moins sensibilisant,
- contrôler l'environnement :
 - les acariens : l'intérieur : entretien de la literie, prohiber les oreillers, coussins, avec des plumes, favoriser un intérieur sobre (limiter les fauteuils style confortables, les tapis, les moquettes, etc.), favoriser une hydrométrie normale (éviter l'humidité), le renouvellement de l'air, les températures intérieures n'excédant pas 20-22°C avec si possible des variations thermiques (baisse de la température la nuit) ;
 - les animaux domestiques : il n'est pas toujours possible de demander à un enfant de se séparer d'un animal domestique, il faut éviter la présence d'animaux (chats) dans les chambres d'enfant, favoriser les zones réservées aux enfants et d'autres réservées aux animaux ;
- les pollens :
 - tenir compte des calendriers polliniques,
 - limiter les accès à des espaces verts non entretenus ;
- les allergènes professionnels : se référer au tableau des maladies professionnelles, collaborer avec le médecin du travail pour un éventuel changement de poste.

VI.2 LA PHARMACOTHERAPIE

Traitements majeurs

Les corticoïdes sont efficaces sur la majorité des manifestations atopiques incluant asthme, rhinite allergique, conjonctivites allergiques et dermatite atopique. Leur mode d'action consiste en :

- une fixation sur des récepteurs cytosoliques,
- une translocation nucléaire,
- une inhibition de transcription (dont celle des gènes de cytokines).

Ils ne sont pas toujours efficaces sur l'eczéma de contact, en particulier quand l'allergène reste en contact avec la peau, ou vis-à-vis d'allergènes très sensibilisants. Ils agissent sur tous les signes de l'inflammation : œdème, érythème et prurit.

Cependant, leur utilisation est limitée par les effets secondaires indésirables.

Leur principale utilisation est sous forme d'application locale, cutanée, en crèmes et pommades, principalement dans la dermatite atopique (cf. *Item 114 : Dermatite atopique* : http://umrof.univ-nantes.fr/immunologie/enseignement/immuno_114c/site/html/1.html) ; nasale, en gouttes et nébuliseurs, où on les associe aux antihistaminiques par voie générale, pour la prise en charge de la rhinite allergique ; bronchique, sous forme de spray ou d'aérosols, dans l'asthme.

Les utilisations par voie générale ont des indications précises (voir cours suivants). En urgence, ils sont utilisés par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, pour traiter les manifestations œdémateuses (œdème facial, œdème de la glotte), urticariennes généralisées, et pour prévenir la phase secondaire de l'anaphylaxie. Ce ne sont pas des médicaments du choc anaphylactique, où l'adrénaline est formellement indiquée.

Ils sont contre-indiqués en cas d'infections virales et doivent être associés à des antibiotiques en cas de surinfections bactériennes ou à des antifongiques en cas de surinfections par des champignons.

Les antihistaminiques sont efficaces principalement, administrés per os, sur les rhinites et conjonctivites, l'urticaire, et les phénomènes œdémateux allergiques en application locale. Seuls les anti-récepteurs H1 de l'histamine sont actifs dans les pathologies allergiques ; les anti-H2 ont parfois été proposés en association, mais leur activité n'a jamais été formellement démontrée dans cette indication. Les antihistaminiques ont un effet vasoconstricteur et antiprurigineux. Leur action est immédiate. Les antihistaminiques de première génération avaient d'importants effets sédatifs ; cet effet secondaire a été très

atténué dans les produits de deuxième génération, et n'est souvent pas détectable dans ceux de troisième génération. L'utilisation des antihistaminiques par voie parentérale (en général de deuxième génération) a sa place, comme celle des corticoïdes, dans les phénomènes œdémateux et urticariens généralisés vus en urgence.

Les autres anti-médiateurs : les antileucotriènes ont désormais une AMM en France, dans l'asthme. Ils peuvent être utiles en cas de résistance aux traitements plus conventionnels de l'asthme ; certains patients sont de « bons répondeurs », certains autres semblent relativement réfractaires à leur action.

VI.3 AUTRES TRAITEMENTS

Les broncho-dilatateurs (bêta-agonistes) ont des indications dans l'asthme et dans les bronchospasmes des réactions anaphylactiques.

Les anticholinergiques peuvent être prescrits en cas de rhinite allergique ; ils induisent cependant une accoutumance et ne doivent être utilisés que ponctuellement.

Les cromones, qui agissent comme stabilisateurs de la membrane mastocytaire et anti-dégranulants, ont des actions limitées, en administration locale (nasale, oculaire, dans le rhume des foins, principalement ; bronchique, pour la prévention de l'asthme d'effort), ou par voie digestive, dans certains cas d'allergie alimentaire.

L'épinéphrine (adrénaline), alpha-bêta-agoniste d'action rapide, par voie intramusculaire ou intraveineuse, constitue le traitement de base des chocs dans les réactions anaphylactiques. Elle est maintenant disponible (et remboursée) sous forme de seringue ou de stylo auto-injectable, utilisables dans les trousse d'urgence pour les patients menacés de chocs anaphylactiques itératifs.

VI.4 L'IMMUNOTHERAPIE (ANCIENNEMENT APPELE DESENSIBILISATION, APPELE PLUS RECEMMENT VACCINATION SPECIFIQUE D'ALLERGENE)

Elle consiste en l'injection sous-cutanée, de façon répétée, de faibles doses d'allergènes purifiés. Ses indications ont été limitées au cours des dernières décennies en raison de ses effets secondaires d'une part et des progrès des méthodes préventives et de la pharmacothérapie d'autre part. Cette méthode connaît néanmoins une période de réhabilitation face à la purification (et/ou au clonage) des allergènes, à l'utilisation d'allergènes modifiés limitant les effets secondaires et à l'utilisation d'essais thérapeutiques contrôlés.

Ses indications effectives sont actuellement limitées :

- au venin d'hyménoptère (guêpes surtout) : dans ce cas, son efficacité est remarquable (plus de 95 % de bons résultats), et l'induction de l'immunothérapie peut être réalisée, sous contrôle médical strict, en quelques heures, ne nécessitant pas d'hospitalisation (technique « rush ») ;
- aux acariens, aux pollens, chez des patients mono- ou pauci-sensibilisés. Les poils d'animaux (chats) et certaines moisissures peuvent aussi être utilisés, mais les résultats aussi bien que la tolérance au traitement sont plus médiocres.

Des essais cliniques sont en cours pour une immunothérapie des allergies alimentaires, mais l'application clinique en routine n'est pas encore validée.

Les techniques d'immunothérapie sublinguale/orale commencent à être validées par des études contrôlées. Leur pratique risque de modifier l'utilisation de l'immunothérapie dans les années à venir.

L'immunothérapie n'a pas de place actuellement dans le traitement des hypersensibilités retardées de contact.

VI.5 PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

Elles sont basées sur une meilleure connaissance de la physiopathologie des maladies allergiques. Elles se développent dans 2 directions :

- une optimisation de l'immunothérapie spécifique, en utilisant des allergènes recombinants, et ou en adjoignant à l'allergène un adjuvant destiné à moduler la réponse immunitaire (comme les motifs immunostimulants CpG) ;
- une modulation de la réponse immunitaire, par des cytokines et des anti-cytokines, ou par des anti-IgE.

Aucune n'a cependant encore atteint le stade d'application clinique malgré de multiples essais thérapeutiques.

VII LECTURES RECOMMANDEES

Barnes PJ. Therapeutic strategies for allergic diseases. *Nature*. 25 novembre 1999 ; 402 (suppl 6760) : B31-B38.

Cookson W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature*. 25 novembre 1999 ; 402 (suppl 6760) : B2-B4.

Corry DB, Kheradmend F. Induction and regulation of the IgE response. *Nature*. 25 novembre 1999 ; 402 (suppl 6760): 18-23.

Delman DCA, Casale TB, Corren J. *Manual of allergy and immunology*. 4e Éd. Philadelphie : Lippincott Williams and Wilkins ; 2002.

Grevers G, Rocken M. *Atlas de poche d'allergologie*. Paris : Flammarion Médecine/Sciences ; 2002.

Holgate ST. The epidemic of allergy and asthma. *Nature*. 25 novembre 1999 ; 402 (suppl 6760) : B2-B4.

Holt PG, Macambas C, Stumbles PA, Sly PD. The role of allergy in the development of asthma. *Nature*. 25 novembre 1999 ; 402 (suppl 6760).

Homberg JC. Chapitre 5-7 : maladies allergiques. In : *Immunologie médicale*. Paris : Estem ; 2001. P. 103-117.

Mackay IR, Rosen FS. Allergy and allergic diseases. *The New England Journal of Medicine*. 4 janvier 2001 ; 344 (1) : 30-37.

Molina C. *L'allergie à l'aube du troisième millénaire*. Montrouge : John Libbey Eurotext ; 1995. 204 p. (Médecine-Sciences Sélection).

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

- Barnes PJ. : Therapeutic strategies for allergic diseases. *Nature*. 25 novembre 1999 ; 402 (suppl 6760) : B31-B38.
- Cookson W. : The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature*. 25 novembre 1999 ; 402 (suppl 6760) : B2-B4.
- Corry DB, Kheradmend F. : Induction and regulation of the IgE response. *Nature*. 25 novembre 1999 ; 402 (suppl 6760): 18-23.
- Delman DCA, Casale TB, Corren J. : *Manual of allergy and immunology*. 4e Éd. Philadelphie : Lippincott Williams and Wilkins ; 2002.
- Grevers G, Rocken M. : *Atlas de poche d'allergologie*. Paris : Flammarion Médecine/Sciences ; 2002.
- Holgate ST. : The epidemic of allergy and asthma. *Nature*. 25 novembre 1999 ; 402 (suppl 6760) : B2-B4.

- Holt PG, Macambas C, Stumbles PA, Sly PD.: The role of allergy in the development of asthma. *Nature*. 25 novembre 1999 ; 402 (suppl 6760).
- Homberg JC.: Chapitre 5-7 : maladies allergiques. In : *Immunologie médicale*. Paris : Estem ; 2001. P. 103-117.
- Mackay IR, Rosen FS.: Allergy and allergic diseases. *The New England Journal of Medicine*. 4 janvier 2001 ; 344 (1) : 30-37.
- Molina C.: *L'allergie à l'aube du troisième millénaire*. Montrouge : John Libbey Eurotext ; 1995. 204 p. (Médecine-Sciences Sélection).