



## Item 182

# Hypersensibilités et Allergies chez l'enfant et l'adulte : aspects physiopathologiques, épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement

Objectifs d'enseignements tels que définis dans le programme de l'ECN :

- Expliquer la physiopathologie des réactions d'hypersensibilité : allergique et non allergique.
- Expliquer l'épidémiologie, les facteurs favorisants et l'évolution des principales hypersensibilités de l'enfant et de l'adulte : alimentaire, respiratoire, cutanée, médicamenteuse et per-anesthésique, venins d'hyménoptères.
- 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 hypersensible, en tenant compte des aspects psychologiques.

Objectifs pédagogiques terminaux définis par le Collège des Enseignants de Pneumologie

1. Connaître les grandes tendances épidémiologiques de l'asthme et de la rhinite allergique : prévalence, mortalité...
2. Connaître le rôle de l'environnement domestique, professionnel et général dans l'allergie
3. Connaître les mécanismes intriquant l'asthme, la rhinite, la conjonctivite mais aussi chez le jeune enfant l'eczéma atopique.
4. Connaître et hiérarchiser les différentes étapes du diagnostic des allergies respiratoires
5. Savoir établir le diagnostic positif et le diagnostic différentiel d'une rhinite allergique
6. Savoir établir le diagnostic positif et le diagnostic différentiel d'un asthme
7. Connaître les mesures d'évictions allergéniques
8. Connaître la place, les précautions d'emploi et les effets secondaires des anti-histaminiques, corticoïdes, anti-leucotriènes et de l'immunothérapie spécifique (voies d'administration actuelles), dans la rhinite et dans l'asthme

## Les points clés

1. Atopie (aptitude génétiquement déterminée à fabriquer des anticorps d'isotype IgE) Sensibilisation (avoir un test cutané positif à tel ou tel allergène sans préjuger de l'existence d'une réaction clinique allergique) et Allergie (manifestation clinique à l'inhalation d'un allergène auquel le sujet est sensibilisé) sont des définitions à bien connaître.
2. Les deux manifestations cliniques de l'allergie respiratoire sont la rhinite et l'asthme
3. La physiopathologie de l'allergie respiratoire fait intervenir un allergène, une réaction immunitaire IgE dépendante, une inflammation rhino-sinusienne et/ou bronchique, des manifestations cliniques en rapport avec cette inflammation.
4. La suspicion du diagnostic est clinique devant des symptômes de rhinite et d'asthme.
5. La confirmation de l'allergie passe par un raisonnement logique de diagnostic d'atopie et de sensibilisation (tests cutanés positifs aux pneumallergènes), puis d'allergie (c'est à dire de la mise en évidence d'une relation de cause à effet entre l'exposition à l'allergène et la réaction clinique), puis d'évaluation de la responsabilité de cet allergène dans la gravité et la pérennité des symptômes.
6. Le traitement symptomatique de la rhinite est fondé sur les corticoïdes inhalés et les anti-histaminiques.
7. Le traitement de l'asthme est fondé sur les corticoïdes inhalés et les bronchodilatateurs (cf chapitre Asthme)
8. La prévention de l'allergie est une étape fondamentale du traitement, même si elle n'est pas toujours réalisable. Elle se fonde sur l'éviction des allergènes, sur l'éducation thérapeutique.
9. La désensibilisation a fait la preuve de son efficacité en ce qui concerne l'allergie respiratoire liée aux acariens et à certains pollens (graminées, bouleau, ambroisie). La rhinite est une excellente indication.
10. Le suivi d'un rhinitique est centré sur les manifestations ORL, mais aussi sur la possibilité d'apparition d'un asthme ou d'aggravation d'un asthme.
11. L'allergie respiratoire professionnelle peut faire l'objet d'une déclaration de maladie professionnelle et d'une réparation.

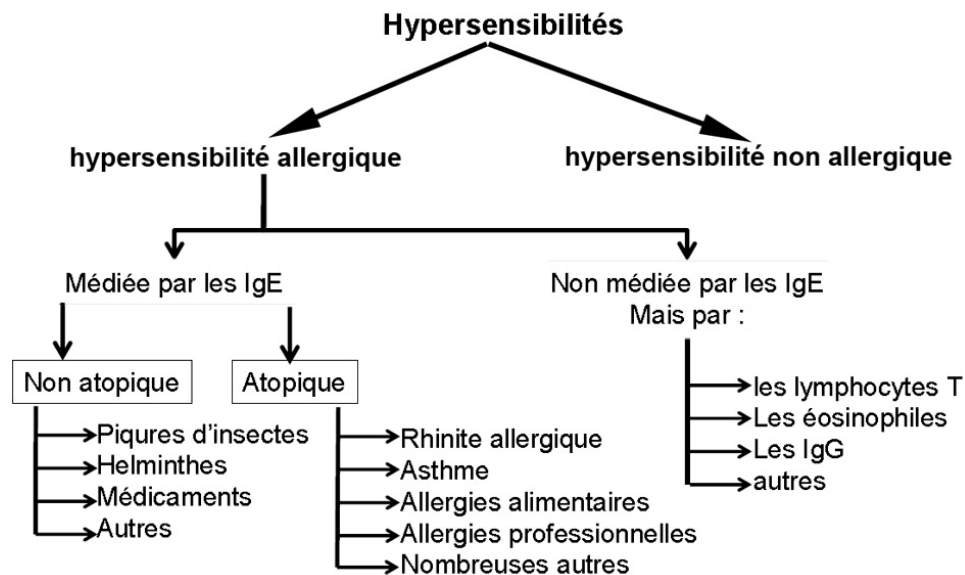
## I. DEFINITIONS ET GENERALITES :

### I.1 Hypersensibilité :

Symptômes objectifs, reproductibles, initiés par une exposition à un stimulus défini, à des doses tolérés par des individus normaux. On distingue les :

- hypersensibilités allergiques : mécanisme immunologique défini ou fortement suspecté
- hypersensibilités non allergiques : mécanisme immunologique exclu

Figure1 : classification « actuelle » de l'hypersensibilité



### I.2 Atopie :

Prédisposition héréditaire à produire des IgE en réponse à des faibles doses d'allergènes

D'un point de vue phénotypique, le sujet atopique se définit :

- par la présence d'un ou plusieurs tests cutanés positifs (prick tests) vis à vis des pneumallergènes de l'environnement
- si un dosage d'IgE spécifiques ou un tests sanguins multiallergéniques de dépistage a été demandé (pour une raison ou pour une autre) et qu'il est positif, le diagnostic d'atopie peut être affirmé.

L'atopie est considérée comme un facteur de risque de développer des manifestations d'hypersensibilité immédiate (asthme, rhino conjonctivite, dermatite)

### I.3 Allergie :

Réaction d'hypersensibilité provoquée par des mécanismes immunologiques.

- Médiée par des anticorps ou par des cellules.
- Allergie IgE-médiée : Le plus souvent, l'anticorps responsable appartient à la classe des IgE :
- Allergies non IgE-médiées : les anticorps peuvent être des IgG. C'est le cas de l'anaphylaxie due aux immunocomplexes contenant du dextran ou des réactions dites de type III.
- On peut aussi trouver à la fois des IgE et des IgG ; par exemple dans les aspergilloses bronchopulmonaires allergiques (ABPA).

### I.4 Sensibilisation :

Se définit par la présence d'un test cutané positif à tel ou tel allergène, sans préjuger d'une réaction clinique quelconque de type allergique

Il est fréquent d'observer un test cutané positif pour tel ou tel pneumallergène, par exemple le « chat », sans que la personne n'ait aucune manifestation de rhinoconjonctivite ou d'asthme au contact d'un chat. Il est donc possible d'être sensibilisé mais non malade.

## **I.5 Allergène :**

Allergène

- antigène capable d'induire une réaction d'hypersensibilité.

Pneumallergènes

- allergènes aéroportés et donc inhalés au niveau du nez ou des bronches
- peuvent également induire des signes de conjonctivite.

Trophallergènes

- allergènes alimentaires induisant donc des réactions cliniques digestives, mais aussi parfois respiratoires (asthme, rhinite) ou générales allant de l'urticaire à l'anaphylaxie

Allergènes professionnels

- inhalés sur les lieux de travail
- peuvent combiner leur effet clinique à ceux induits par une allergie à un autre pneumallergène ou bien créer une rhinite et un asthme, de novo, chez un sujet qui se sera sensibilisé progressivement.

Allergènes recombinants

- obtenus in vitro par intégration du matériel génétique codant pour les protéines de l'allergène dans un organisme vivant (bactéries, levures...) et non par extraction à partir à partir d'une source d'allergène naturelle (pollen, acariens par exemple)
- permettent d'affiner certains diagnostics allergologiques.

## **II. HYPERSENSIBILITES FAISANT INTERVENIR UN MECANISME IMMUNOLOGIQUE**

(Gell et Coombs, en 1963, ont proposé une classification de l'hypersensibilité en quatre types).

### **II.1 Hypersensibilité de type 1 ou hypersensibilité immédiate :**

Type de réaction le plus souvent en cause dans l'allergie,

- médiée par les IgE spécifiques d'un (ou plusieurs) allergènes
- qui se fixent à la surface des mastocytes et des basophiles,
- puis activent ces cellules suite à la reconnaissance de cet (ou ces) allergène(s).

Rhinite et asthme sont les deux manifestations respiratoires qui entrent dans ce cadre-là.

### **II.2 Hypersensibilité de type 2 ou réaction de cytotoxicité :**

Parfois observée dans les réactions médicamenteuses (ex : cytopénie médicamenteuse),

- médiée par des IgG ou des IgM,
- qui reconnaissent un allergène et se fixent ensuite sur une cellule cible.
- L'activation du complément et une phagocytose conduisent ensuite à la destruction de la cellule cible.

### **II.3 Hypersensibilité de type 3 ou réaction à complexes immuns :**

Un des mécanismes impliqués dans la pneumopathie d'hypersensibilité (poumon de fermier, poumon des éleveurs d'oiseaux),

- repose sur l'existence de complexes antigènes/anticorps solubles circulants

- qui se déposent dans certains tissus et y provoquent des lésions dues à l'inflammation et l'activation du système du complément qu'ils génèrent.

#### II.4 Hypersensibilité de type 4 ou hypersensibilité retardée :

Impliquée dans certaines allergies comme les eczémas de contact, certaines allergies médicamenteuses ou les pneumopathies d'hypersensibilité où ce mécanisme intervient également,

- médiée par les lymphocytes T qui reconnaissent un allergène
- et qui contribuent ensuite à une réaction de type cytotoxique 48 à 72 heures après. La lésion anatomique est en général un granulome épithélioïde et giganto-cellulaire (ex : les granulomatoses pulmonaires).

### III PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE MEDIEE PAR LES IGE.

#### III.1 Les IgE :

L'isotype E des immunoglobulines ou IgE est impliqué

- dans les réactions allergiques
- et dans les mécanismes de défense anti-parasitaire

Les IgE sont synthétisées à partir de lymphocytes B

- comme les autres immunoglobulines
- par les mécanismes de réarrangement génique et de commutation isotypique
- sous l'influence des interleukines 4 (IL-4) et IL-13 qui stimulent spécifiquement la commutation isotypique vers les IgE.

Chez le sujet atopique, cette synthèse est anormalement élevée du fait des lymphocytes T auxiliaires de type 2 (Th2) qui produisent les cytokines IL-4 et IL-13 plus fréquents chez ces sujets. Dans le sérum d'un sujet normal, la concentration d'IgE est mille fois plus faible (300 ng/ml) que celle des IgG (0,03 mg/ml).

L'IgE est essentiellement liée aux mastocytes et aux polynucléaires basophiles par le biais de récepteurs de surface de très forte affinité (FcεRI). Une fois fixée sur son récepteur par l'intermédiaire de son fragment Fc, une IgE spécifique peut reconnaître un allergène par son fragment Fab. La multivalence de l'allergène (plusieurs épitopes) va ainsi permettre de rapprocher plusieurs molécules d'IgE ce qui provoque une signalisation et une activation cellulaire.

Les mastocytes sont ubiquitaires et particulièrement abondants dans la peau, les muqueuses, les voies aériennes et le tube digestif. C'est une des raisons pour laquelle les manifestations allergiques sont plus fréquentes dans ces sites.

Les anti-IgE comme l'omalizumab (anticorps monoclonal), médicaments de l'asthme sévère allergique, complexent les IgE circulantes et empêchent ainsi leur fixation cellulaire. Ceci a pour conséquence une diminution des possibilités d'activation spécifique et non spécifique de ces cellules de l'allergie immédiate.

#### III.2 Physiopathologie de la réaction à IgE (figure 2) :

La réaction à IgE représente le modèle de réaction anaphylactique et se déroule en deux phases :

- Phase de **sensibilisation** qui conduit à la synthèse d'IgE spécifiques d'un allergène :
  - la cellule dendritique capte l'allergène, le prépare et le présente aux lymphocytes T,
  - les peptides antigéniques combinés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type 2 sont présentés aux récepteurs T.

- dans le cadre de la réaction allergique, les lymphocytes auxiliaires sont préférentiellement de type 2 (Th2), et produisent de l'IL-4, de l'IL-5 et de l'IL-13
  - favorisant ainsi d'une part la synthèse d'IgE et d'autre part l'inflammation allergique (mastocytes, éosinophiles)
  - à la différence des lymphocytes auxiliaires Th1 qui produisent de l'IL-2 et de l'interféron- $\gamma$
- les IgE produites se fixent à la surface des cellules inflammatoires en question et sont détectables par les tests cutanés ou dosables dans le sang.
- Au plan clinique, cette phase est silencieuse
- Phase **effectrice** qui conduit à l'activation des cellules par un nouveau contact avec l'allergène
  - l'allergène est reconnu par les IgE fixées à la surface des cellules inflammatoires (mastocytes et les basophiles),
  - il déclenche alors une activation cellulaire se traduisant par
    - la libération de médiateurs stockés (histamine, protéases),
    - la synthèse d'autres médiateurs inflammatoires (prostaglandines, leucotriènes),
    - la production de chimiokines qui attirent d'autres cellules sur le site de l'inflammation et des cytokines qui entretiennent la réaction inflammatoire,
  - les médiateurs ont des actions délétères sur les organes et les tissus (vasodilatation, extravasation, bronchoconstriction, œdème).
  - La mise en jeu de cette cascade de réactions explique que la réaction allergique peut se poursuivre alors que le contact allergénique a cessé.
  - Au plan clinique, cette phase effectrice correspond à l'expression symptomatique (phénotypique) de l'atopie.

#### IV. EPIDEMIOLOGIE :

Les maladies allergiques sont fréquentes et constituent un réel problème de santé publique. Leur prévalence varie selon les pays.

##### IV.1 Prévalence :

###### Atopie

- Très fréquente dans la population générale
- en France, entre 30 et 40 % de la population a au moins un test cutané positif (prick test) définissant donc l'atopie.

###### Rhinite allergique

- Environ 30 % en France chez l'adulte, 20 % en Europe et 40 % en Australie.

###### Asthme

- 10 à 15 % des enfants et adolescents
- 5 à 7 % des adultes (voir le chapitre Asthme de ce même référentiel).

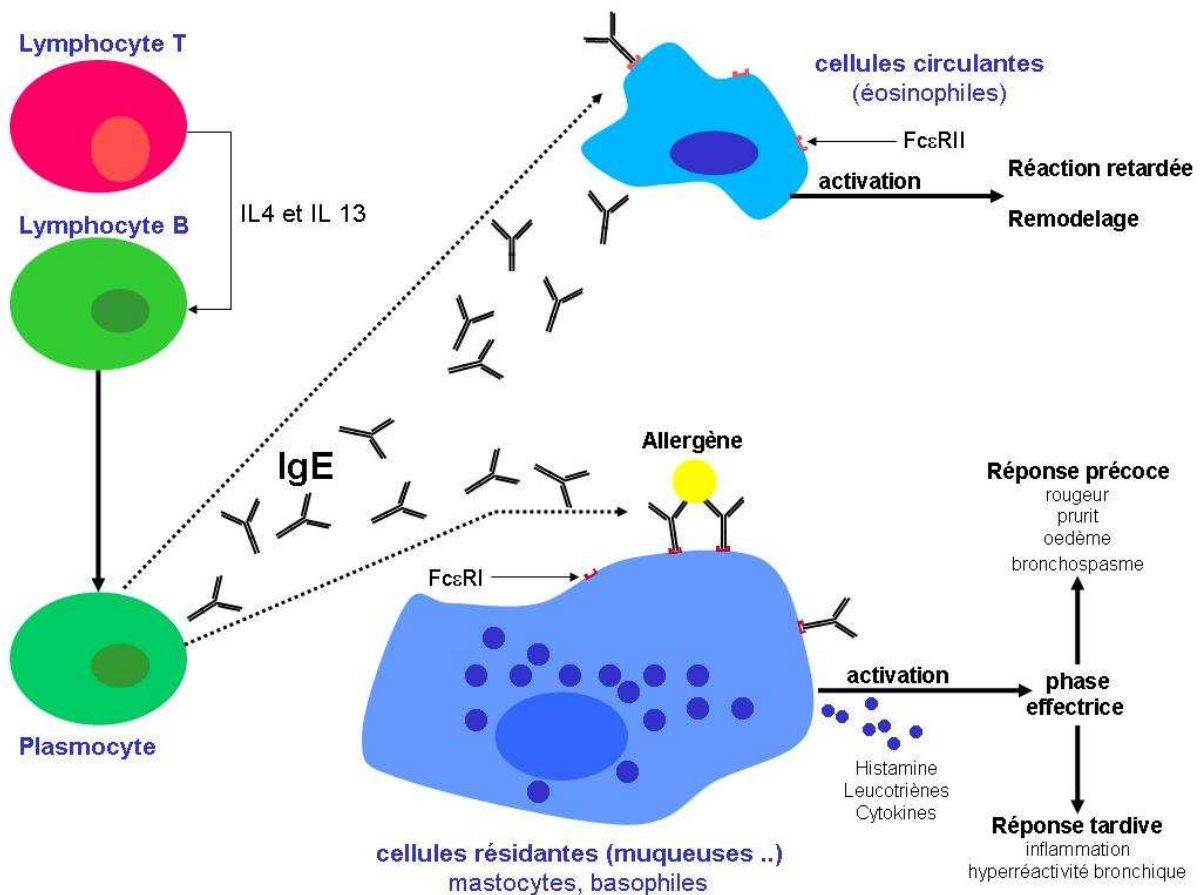
###### Hypersensibilité médicamenteuse

- Environ 7% de la population générale

###### Allergie alimentaire

- 2,1% des enfants âgés de 9-11 ans.

Figure 2 : Phase effectrice



#### IV.2 Facteurs de risque :

Il est classique de considérer que l'allergie a une composante génétique (héréditaire) et une composante environnementale.

##### Composante génétique

- Un enfant dont les deux parents sont allergiques a plus de chance de souffrir d'une allergie qu'un enfant qui a un seul parent ou – plus encore - aucun parent allergique. Cette notion définit les « enfants à risque », bien identifiés pour l'asthme allergique
- La composante génétique est polymorphe (plusieurs gènes sont impliqués).
- Des polymorphismes génétiques ont également été mis en évidence et les études en laboratoire démontrent l'influence de l'environnement sur un terrain prédisposé.

##### Composante environnementale

La fréquence des allergies augmente dans le temps,

- en Europe, la prévalence des allergies respiratoires a doublé au cours des 20 dernières années
- cette augmentation ne peut-être expliquée par la seule composante génétique et accompagne l'amélioration des conditions socioéconomiques et l'évolution des expositions environnementales (pollution).

Le risque des maladies allergiques est essentiellement lié à la sensibilisation vis-à-vis des allergènes de l'environnement: acariens, allergènes des animaux domestiques, allergènes des blattes, pollens et allergènes professionnels.

Les facteurs environnementaux évoqués sont :

- La modification des habitudes alimentaires :

- la consommation d'aliments allergisants (cacahuètes, fruits exotiques,...) durant la petite enfance pourrait augmenter le risque d'allergie chez l'enfant,
- l'allaitement a été jusqu'à présent considéré comme un facteur de protection vis-à-vis du risque atopique à la condition d'être prolongé (> 3 mois) et sa diminution dans les pays riches pourrait contribuer au développement de l'atopie mais les études sont contradictoires sur le sujet,
- la diminution de la consommation d'acides gras oméga 3 (poisson cru), l'augmentation de consommation d'acides gras oméga 6, la diminution des apports d'anti-oxydants seraient des facteurs de risque d'atopie (Niveau de preuve faible).
- la relation asthme-obésité est l'objet d'intenses recherches et le lien de causalité est pratiquement établi (Niveau de preuve élevé), ce qui n'est pas le cas de la relation allergie-obésité (Niveau de preuve faible).
- Le tabagisme passif maternel (in utero, actif et passif) augmenterait la synthèse des IgE et favoriserait la sensibilisation aux pneumallergènes, voire aux trophallergènes.
- L'environnement allergénique, une forte quantité d'allergènes dans l'environnement favorise (généralement) la sensibilisation. Ce point est actuellement discuté pour les phanères de chats et de chien et semble plus net pour certains allergènes professionnels.
- La pollution atmosphérique, certains polluants comme les particules de diesel favoriseraient la synthèse d'IgE et la sensibilisation aux allergènes.
  - Théorie hygiéniste et augmentation des allergies<sup>1</sup>, il existe une relation épidémiologique entre la baisse des contacts infectieux et l'augmentation des maladies liées à une dysimmunité.
  - les allergies sont plus fréquentes depuis l'avènement des antibiotiques et de la vaccination
  - la fréquence de l'atopie est moindre
    - chez les plus jeunes enfants d'une fratrie (plus souvent infectés par leurs aînés)
    - chez les enfants ayant été en crèche
    - en milieu rural et dans les milieux riches en endotoxines bactériennes (milieu agricole notamment).

### IV.3 Morbidité – Mortalité

Les maladies allergiques sont responsables d'une forte morbidité.

En termes de qualité de vie, la rhinite et l'asthme ont un retentissement non négligeable, certes de manière qualitative différente pour l'une et l'autre.

On estime que l'asthme coûte en France 1,5 milliard d'euros dont 65 % de coûts directs (hôpital, traitements, consultation) et 35 % de coûts indirects (absentéisme).

Le coût de la rhinite allergique serait également important mais plus difficile à estimer.

L'asthme est responsable d'une mortalité encore trop importante

- La mortalité par asthme a clairement diminué au cours des dix dernières années. On estime à un millier le nombre de décès annuel par asthme en France. Cette baisse de mortalité est directement liée à l'utilisation des corticoïdes inhalés en traitement de fond

---

<sup>1</sup> La moindre sollicitation du système immunitaire par l'infection expliquerait son implication dans d'autres conflits antigéniques (autoantigènes, antigènes de l'environnement). On constate ainsi l'émergence de maladies auto-immunes comme le diabète ou la sclérose en plaques (dysimmunité Th1) et de maladies allergiques (dysimmunité Th2). La diminution de la prévalence des infections telles que les parasitoses et la tuberculose dans les pays industrialisés pourrait expliquer une partie de l'augmentation de la prévalence des maladies allergiques. Il ne s'agit que d'une hypothèse de travail, voire d'une piste thérapeutique. Ce problème est néanmoins complexe puisque, à l'inverse, l'exposition bactérienne in utéro, lors du passage vaginal, ou le portage précoce (dans les premiers mois de vie) de bactéries dans la muqueuse nasale est un facteur associé à l'augmentation du risque d'asthme. Le moment où intervient le contact infectieux est donc important, et n'a pas les mêmes conséquences



- La mortalité est plus importante dans les couches de la population les plus défavorisées au plan socio-économique.
- Beaucoup de ces décès par asthme sont évitables, en particulier chez le sujet jeune. Ces décès semblent liés :
  - à l'absence de traitement de fond ou à sa mauvaise observance (l'utilisation régulière des corticoïdes inhalés est probablement la meilleure prévention des décès par asthme)
  - à la mauvaise gestion de la crise d'asthme et au recours trop tardif au médecin ou à la structure d'urgence (la plupart des décès surviennent avant l'arrivée à l'hôpital).

#### $\beta_2$ -mimétiques

- la consommation excessive de  $\beta_2$ -mimétiques n'est pas responsable d'une surmortalité (contrairement à une idée reçue,) mais reflète, en revanche, la sévérité de la maladie et/ou la mauvaise gestion de la crise et/ou le mauvais contrôle de l'asthme.

## V DIAGNOSTIC :

Il existe un continuum anatomique et physiopathologique entre la rhinite et l'asthme.

### V.1 Signes cliniques

Asthme (voir item 184)

Rhinite (voir item 184)

Conjonctivite

Parfois, associée à la rhinite (rhino-conjonctivite):

- larmoiement
- rougeur
- démangeaisons

### V.2 Signes biologiques

**Aucun des trois tests suivants n'est indiqué pour le diagnostic d'allergie ou d'hypersensibilité. Ils ont le plus souvent des indications très spécifiques.**

#### V.2.1 dosage des IgE totales

Indications limitées car :

- peu sensible (nombreux faux négatifs)
- peu spécifique, nombreux faux positifs dont les plus fréquents sont :
  - le tabagisme actif,
  - certaines infections virales,
  - certaines parasitoses

Sa concentration sérique est exprimée en unités internationales (1 UI = 2,4 ng)

- les valeurs normales sont chez l'adulte < 50 UI/ml.

**En pratique, le dosage des IgE sériques totales n'est jamais indiqué**

- sauf en cas d'indication du traitement de l'asthme par anti-IgE ou de recherche d'une aspergillose broncho-pulmonaire allergique (cf. item 184).

#### V.2.2 dosage des éosinophiles sanguins

La réaction allergique a pour conséquence un recrutement et une activation des éosinophiles de la moelle osseuse

**Le dosage des éosinophiles sanguins ne permet en aucun cas de porter le diagnostic d'allergie**, pour les mêmes raisons de sensibilité et spécificité que le dosage des IgE.

L'augmentation des éosinophiles sanguins est en fait fonction de la sévérité de l'asthme.

#### V.2.3 dosage de la tryptase sérique (voir item 333)

La tryptase est une protéase mastocytaire dont la concentration sérique augmente en cas de dégranulation importante et reste élevée dans les 6 heures.

Son dosage **permet de confirmer la nature anaphylactique d'un choc** et peut avoir une valeur médico-légale (choc anesthésique). Il est plus sensible et plus spécifique que celui de l'histamine. Il est donc important de faire ce dosage devant toute réaction susceptible de relever d'un mécanisme anaphylactique (couplé à des tests cutanés, il permet parfois de déterminer le mécanisme de l'anaphylaxie).

Il n'y a **aucune indication** d'un tel dosage **chez le rhinitique ou l'asthmatique**.

### **V.3 Diagnostic de sensibilisation :**

Nécessaire mais insuffisant, le diagnostic de sensibilisation ne fait que témoigner de la présence d'IgE spécifiques ou de cellules T vis-à-vis d'un ou plusieurs allergènes.

#### V.3.1 Tests cutanés(TC) = méthode de référence recommandée pour étudier la sensibilisation IgE-dépendante

But : détecter et quantifier la réaction liée aux IgE spécifiques fixées sur les cellules, vis-à-vis d'un ou plusieurs allergènes.

Principe :

- lorsque le sujet est sensibilisé, les IgE spécifiques fixées sur les mastocytes cutanés reconnaissent l'allergène et entraîne l'activation de ces mastocytes,
- la réaction d'inflammation locale provoquée peut alors être quantifiée.

Technique, c'est celle du prick test (à différencier de l'IDR qui n'a pas de place dans le diagnostic des allergies respiratoires) :

- en zone de peau saine (face antérieure avant-bras, bras, dos) à l'aide d'une microlance,
- introduction épidermique d'une faible quantité d'allergène purifié et standardisé,
- lecture de la réaction à 15 minutes : mesure du diamètre de la papule (induration), au centre, et de l'érythème, autour
- comparaison aux témoins négatif (solvant) et positif (histamine ou codéine).

Résultats : un test est considéré comme positif si le diamètre de la papule est supérieur à 3 mm par rapport au témoin négatif en général d'un diamètre nul.

Les allergènes testés :

- Chez l'adulte et l'enfant > 3 ans, on teste habituellement plusieurs allergènes de façon systématique :
  - acariens (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae)
  - pollens de graminées (dactyle, phléole,...)
  - pollens d'arbres (bouleau, noisetier, olivier, cyprès...) (à adapter en fonction de l'exposition pollinique régionale)
  - phanères d'animaux domestiques (chat, chien)
  - blatte germanique

- certaines moisissures (Alternaria,). Pour info les tests aux moisissures ne sont plus commercialisés sauf pour alternaria
- Chez l'enfant < 3 ans, on ajoute à cette batterie certains trophallergènes :
  - arachide, blanc d'œuf, poisson, lait de vache
- On teste également les allergènes dont le rôle est suggéré par les données de l'interrogatoire, le site géographique, ou la profession, à la condition qu'ils soient disponibles sous une forme purifiée et standardisée

Les tests réalisés à partir des substances natives (tests natifs) peuvent avoir une performance supérieure à celle des tests utilisant les extraits commerciaux mais cette pratique se fait sous la responsabilité du médecin qui la met en œuvre.

Figure 3 : Prick tests



#### Effets secondaires

- rares et en général bénins :
  - réaction locale étendue avec prurit et/ou œdème, parfois urticaire généralisée ou réaction syndromique (rhinite, asthme)
  - les réactions anaphylactiques sont exceptionnelles avec cette méthode.
- supposent néanmoins des précautions de réalisation :
  - acte médical ou délégué à une infirmière sous le contrôle direct d'un médecin,
  - réalisé à distance de tout événement aigu,
  - avec trousse d'urgence à proximité (adrénaline, corticoïdes, antihistaminiques, bronchodilatateurs),

- utilisation d'allergènes purifiés standardisés (et non pas de préparations individuelles à partir des substances natives)

Contre-indications :

- la prise d'anti-histaminiques (faux négatifs), l'arrêt est nécessaire 3 à 7 jours avant les tests
- la prise de bêta-bloquants (contre-indication relative), car bloque partiellement l'effet de l'adrénaline en cas de besoin
- poussée d'eczéma
- asthme instable ou sévère
- grossesse

### V.3.2 Dosage des Ig E spécifiques :

Il s'agit de mesurer la concentration d'IgE spécifiques libres, dans le sang circulant.

La méthode la plus connue est celle des RAST (Radio Allergo Sorbent Test).

- Un allergène purifié est couplé à un support solide puis incubé avec le sérum du malade. Les IgE spécifiques libres se fixent sur l'allergène et sont révélées par un anticorps anti-IgE radio-marqué ou le plus souvent couplé à un marqueur enzymatique ou fluorescent.
- Les taux mesurés sont exprimés en unités kU/l (ou UI/ml)..

**La sensibilité des IgE spécifiques est en général inférieure à celle des tests cutanés pour le dépistage d'une sensibilisation.**

### V.3.3 Tests multiallergéniques de dépistage :

Tests sanguins permettant le dosage d'IgE spécifiques vis-à-vis d'un panel d'allergènes le plus souvent rencontrés dans l'allergie de type immédiat (Phadiatop®, Alatop®, Allergyscreen®)

La réponse est uniquement qualitative (positif ou négatif) mais permet de dépister une atopie avec une très bonne sensibilité (> 90 %).

### V.3.4 Autres :

- L'histamino-libération à partir de basophiles sanguins du malade est parfois mesurée pour mettre en évidence, à leur surface, des IgE spécifiques vis-à-vis d'allergènes non disponibles dans les trousses de dosage commerciales.

- La production de leucotriènes et les analyses de basophiles en cytométrie de flux ont le même objectif mais ne sont pas des méthodes de routine.

Ces tests ont peu d'intérêt en allergie respiratoire et sont plutôt réservés au diagnostic des allergies médicamenteuses

- Les IDR sont réservées au diagnostic des hypersensibilités aux hyménoptères et aux médicaments. Elles sont réalisées avec des concentrations croissante de l'allergène en commençant par des dilutions très importantes de celui-ci.

## **V.4 Le diagnostic d'allergie :**

De l'atopie à l'allergie, via la sensibilisation, le raisonnement médical se fonde sur une logique résumée par le schéma ci-dessous.

Le diagnostic d'allergie correspond à la mise en évidence de symptômes provoqués par un ou plusieurs allergènes et repose sur les notions d'unité de temps, de lieu et d'action (selon les règles du théâtre classique...)

### V.4.1 Interrogatoire et témoignage

On peut parfois être témoin de la réaction déclenchée par un allergène.

L'interrogatoire est une étape fondamentale, qui oriente d'emblée le diagnostic et qui doit permettre de documenter l'étiologie. Il retrouve les différentes séquences de la réaction :

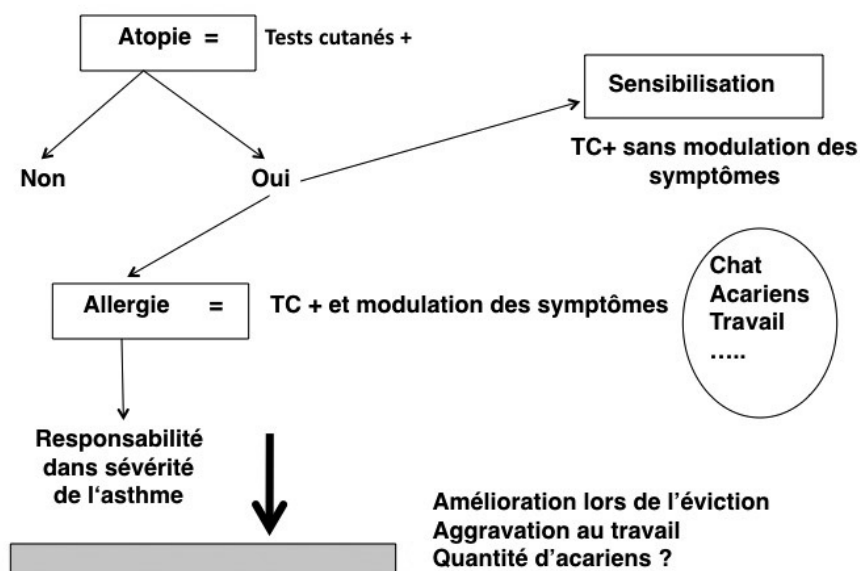
- contact avec l'allergène ;
- période de latence (sensibilisation) ;
- nouveau contact à l'origine de symptômes de survenue immédiate.

Dans certains cas, le relevé systématique des symptômes et des circonstances déclenchantes est nécessaire (cahier d'auto-surveillance, cahier alimentaire, confrontation avec les calendriers polliniques).

Parfois cependant la séquence des événements est moins typique :

- symptômes continus ;
- absence de facteur déclenchant évident ;
- présence d'une polysensibilisation (sensibilisation vis à vis de plusieurs allergènes) ;
- allergène masqué ou difficile à identifier.

Figure 4 : de l'atopie à l'allergie, le raisonnement logique



#### V.4.2 test de provocation = diagnostic de certitude

Ils sont potentiellement dangereux et ont des indications très précises et spécialisées

- ne sont fait que dans certaines circonstances cliniques où le doute diagnostique persiste après le bilan de première intention, et où le résultat change l'attitude thérapeutique (+++).

Indications :

- rarement nécessaire dans les pathologies allergiques respiratoires
- parfois indiqué dans certaines allergies professionnelles, alimentaires ou médicamenteuses.

Principe

- reproduire les symptômes d'allergie décrits cliniquement en réponse à un allergène.

Technique :

- en milieu hospitalier spécialisé, sous surveillance étroite (pouls, TA, scope, oxymétrie de pouls, débit de pointe), parfois chez un malade déjà perfusé ;

- administration d'une solution allergénique, contre placebo, en simple ou mieux en double aveugle, par voie locale ou générale en fonction de la pathologie et des allergènes (voie nasale, conjonctivale, nébulisation, per os, voie injectable).

#### Résultats

- La survenue de symptômes après administration de la solution active permet le diagnostic. Le traitement des symptômes doit être prévu et administré sans tarder.

#### Contre-indications :

- prise d'anti-histaminiques (faux négatifs) ;
- prise de bêta-bloquants (amplifie le bronchospasme, bloque l'effet de l'adrénaline en cas de besoin) ;
- maladie allergique instable ou sévère ;
- grossesse ;
- maladie cardio-vasculaire non équilibrée ;
- trouble ventilatoire obstructif (VEMS <70% de la théorique)

### V.5 Diagnostics différentiels :

#### V.5.1 devant des signes de rhinite (cf. item 145 – Infections naso-sinusiennes), on peut évoquer :

- une rhinite non allergique (hyperréactivité nasale idiopathique, rhinite sénile, rhinite médicamenteuse) ;
- une sinusite chronique ;
- une polypose naso-sinusienne, parfois associée à un asthme et une intolérance à l'aspirine (Maladie de Widal) ;
- une rhinite à éosinophile ou NARES (Non Allergic Rhinitis with Eosinophilia Syndrome).

#### V.5.2 devant une conjonctivite récidivante

L'étiologie allergique est souvent évoquée par excès.

Les conjonctivites non accompagnées de rhinite sont le plus souvent non allergiques.

#### V.5.3 devant des signes d'asthme

Le rôle de l'allergie n'est pas systématique

On distingue classiquement :

- l'asthme atopique, apparaissant plus fréquemment chez l'enfant et les sujets jeunes.
- l'asthme non atopique de survenue plus tardive et d'évolution plus sévère. Cette notion reste cependant discutée (cf. item 184 - Asthme).

### V.6 Diagnostic étiologique des allergies respiratoires

Les allergènes responsables des tableaux respiratoires sont en général des allergènes aéroportés.

Pneumallergènes d'intérieur le plus souvent per annuels (présents toute l'année)

- acariens
- blattes
- animaux domestiques : chien, chat, rongeurs
- végétaux d'intérieur : ficus
- moisissures : Aspergillus, Cladosporium, Pénicillium, Alternaria
- autres : latex, produits chimiques

Pneumallergènes d'extérieur, peuvent être saisonniers :

- Les pollens sont de loin les plus fréquents dans ce groupe et font l'objet d'une surveillance aérobiologique permettant l'établissement d'un calendrier pollinique variable selon les régions :
  - pollens d'arbres (de janvier à avril) : bouleau, cyprès, frêne
  - pollens de graminées (de mai à juillet), les plus ubiquitaires : dactyle, phléole
  - pollens d'autres herbacées (d'avril à septembre) : urticacées et composées
- Certaines moisissures d'extérieur comme *Alternaria* sont aussi impliquées dans les phénomènes allergiques.

## VI TRAITEMENT :

### V.1 Les objectifs :

#### V.1.1. Prévention :

La prévention primaire des allergies consiste à limiter le plus possible l'apparition d'une sensibilisation aux allergènes.

La prévention secondaire consiste à limiter le plus possible l'apparition des symptômes de maladie allergique.

#### V.1.2. Eviction de l'allergène en cause :

Une fois l'allergie déclarée, les investigations doivent conduire à identifier le ou les allergènes responsables dans un objectif d'éviction lorsque cela est possible

Le maintien d'une exposition aux sources allergéniques mises en cause est le plus souvent un obstacle rédhibitoire à la bonne prise en charge du patient.

#### V.1.3. Faire disparaître les symptômes :

Parfois il s'agit d'une urgence et le traitement symptomatique est prioritaire.

Les mesures d'éviction combinées aux traitements pharmacologiques permettent en général la disparition ou la limitation des symptômes afin que le sujet puisse mener une vie normale.

#### V.1.4. Eviter les récurrences :

A moyen et long terme, les moyens pharmacologiques et non pharmacologiques ont pour ambition d'éviter les récurrences en essayant d'infléchir, si cela est possible, l'histoire naturelle de la maladie.

### V.2 Les moyens thérapeutiques

#### V.2.1. éviction allergénique :

Elle suppose d'avoir ciblé le ou les allergènes en cause mais n'est pas toujours possible en fonction de leur nature. Une conseillère en environnement intérieur (CMEI) peut visiter le domicile du patient et donner des conseils adaptés pour diminuer la charge allergénique au domicile.

**Acariens** : les mesures sont d'autant plus efficaces qu'elles sont combinées

- réduction de l'humidité relative intérieure ;
- aspiration, si possible avec filtre HEPA (Haute Efficacité pour les Particules Aériennes)
- changement de la literie si infestation importante ;
- retrait des « ramasse-poussière » ;
- lavage des draps régulier à température élevée (60°C) ;
- housses anti-acariens pour le matelas (+++), les couettes et oreillers (la housse anti acarien doit être totalement hermétique. Elle doit englober le matelas sur toute sa surface = 6 faces, doit être fermée avec une fermeture éclair, imperméable aux acariens et à leurs débris, et perméable à l'air et à la vapeur d'eau, lavable).
- privilégier un sommier à lattes plutôt qu'un sommier tapissier ou semi tapissier
- vivre à une température ambiante inférieure à 20°C, aérer largement les chambres

**Blattes** :

- insecticides, interventions spécialisées ;

### **Animaux domestiques :**

- l'idéal est de ne pas en acquérir, la séparation de l'animal étant difficile à accepter et pouvant poser des problèmes relationnels ou psychologiques en particulier chez l'enfant
- les animaux doivent rester à l'extérieur et en aucun cas ne doivent séjourner dans la chambre à coucher
- en cas d'éviction, les allergènes de chat peuvent persister pendant plusieurs mois dans l'habitat après le départ de l'animal

### **Autres :**

- les moisissures font l'objet d'un nettoyage à l'eau de javel et doivent être évitées, entre autre, par une ventilation suffisante de l'habitat
- l'inhalation des pollens est difficilement évitable en période printanière, l'atmosphère intérieure étant cependant moins à risque.

### V.2.2 Les traitements symptomatiques :

#### **Les anti-histaminiques :**

- Ce sont des bloqueurs du récepteur H1 à l'histamine
  - ils sont actifs sur la plupart des symptômes de rhinite (en dehors de l'obstruction nasale), de conjonctivite, et sur le prurit.
  - ils n'ont aucun effet significatif sur l'asthme.
  - la voie générale est la plus habituelle.
- Anti-histaminiques de 1<sup>ère</sup> génération :
  - molécules les plus courantes : l'hydroxyzine, dexchlorphéniramine, prométhazine,
  - administrés par voie orale en dehors de la dexchlorphéniramine (Polaramine®) qui peut aussi être utilisée par voie IM ;
  - les effets secondaires sont notables : somnolence (+++), effets anticholinergiques (sécheresse des muqueuses), prise de poids en raison d'une stimulation de l'appétit
  - contre-indications: glaucome, adénome de prostate, associations sédatives ; leur utilisation dans la prise en charge de la rhinite n'est plus recommandée
- Anti-histaminiques de 2<sup>ème</sup> génération :
  - ont supplanté les précédents en raison de leur bonne tolérance pour une même efficacité ;
  - molécules les plus courantes: la cétirizine et la lévocétirizine, la fexofénadine, la loratadine, la desloratadine, la mizolastine et l'ébastine
  - effets secondaires discrets : somnolence chez certains, stimulation de l'appétit
- La voie locale : certaines molécules sont disponibles en soluté nasal et/ou collyre avec une efficacité comparable au produit donné per os.

#### **Les corticoïdes**

- Leur action anti-inflammatoire puissante permet de juguler la plupart des symptômes de l'allergie respiratoire ; leur efficacité dépend de la voie d'administration.
- Corticoïdes par voie systémique :
  - d'efficacité incontestable
  - ce sont les médicaments de l'urgence dès que le tableau le nécessite ; leur utilisation au long cours doit en revanche être évitée en raison des effets secondaires.
  - molécules le plus souvent utilisées : prednisone, prednisolone, méthyl-prednisolone, dexaméthasone ;
  - les effets secondaires sont classiques au long cours : rétention hydro-sodée, ostéoporose, insuffisance surrénalienne, cataracte, immunosuppression...
- Corticoïdes par voie locale (nasale ou inhalée):
  - n'ont aucune place dans le traitement symptomatique de l'urgence
  - permettent de contrôler les allergies respiratoires au long cours (cf. item 184 - Asthme) **et constituent le traitement de choix de l'asthme lorsqu'un traitement de fond est indiqué.**



**Adrénaline** : Traitement du choc anaphylactique (cf. item 333 - Anaphylaxie)

**Autres traitements symptomatiques :**

Bronchodilatateurs : utilisés par voie inhalée en cas de bronchospasme ;

Vasoconstricteurs nasaux : parfois utilisés en cas de d'obstruction nasale non contrôlée par les antihistaminiques et /ou les corticoïdes locaux.

V.2.3 Les anti-IgE (cf. item 184 – Asthme)

**VI L'IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE (ITS) :**

**VI.1 Principe**

Induction d'une tolérance immunitaire en administrant de faibles doses croissantes d'allergène.

Mécanismes encore imparfaitement connus (ré-orientation de la réponse lymphocytaire vers le sens Th1, diminution des IgE et augmentation des IgG4 qui seraient plutôt tolérogènes).

**VI.2 Modalités pratiques :**

VI.2.1 voie injectable :

Voie de référence

Des doses d'allergène purifié, standardisé, sont injectées par voie sous-cutané stricte (face externe du bras) par un médecin ou sous son contrôle direct, en respectant les précautions suivantes (+++) :

- abstention de toute injection chez un asthmatique ayant un DEP < 70 % théorique ;
- absence de prise de bêta-bloquants ;
- possibilité de traiter un choc anaphylactique ;
- surveillance du malade 20 à 30 minutes après l'injection.

Le protocole d'ITS, consigné sur un carnet individuel, se déroule en 2 temps :

- induction : ascension progressive des doses, puis espacement jusqu'à 4 semaines ;
- entretien : injection mensuelle pendant 3 à 5 ans en fonction des allergènes.

Seuls certains allergènes ont fait la preuve de leur efficacité :

- acariens de la poussière de maison
- pollens de graminées, de bouleau, d'ambroisie et de cyprès
- hyménoptères

VI.2.2 voie sublinguale

Permet une auto-administration d'une solution allergénique sous la langue.

Dépourvue d'effets secondaires graves.

Semble avoir une efficacité comparable à la voie sous-cutanée.

VI.2.3 voie orale

Moins de contraintes pour le patient en termes de conservation du produit.

Phase d'induction très courte avec phase d'entretien saisonnière ou toute l'année.

N'est actuellement disponible que pour un très petit nombre d'allergènes (pollens notamment).

**VI.3 Contre-indications :**

- Maladies allergiques non IgE dépendantes ;
- Dysimmunités (maladies auto-immunes, vascularites, cancer, HIV...)
- Grossesse (phase d'induction uniquement, la poursuite d'une ITS étant permise) ;
- Asthme sévère ;
- Mastocytoses ;
- Prise de  $\beta$ -bloquants (contre-indication absolue) et d'IEC (contre-indication relative).

**VI.4 Effets secondaires :**

Moins fréquents avec les voies sublinguale et orale

Réaction locale :

- fréquente, sans incidence sur la poursuite du traitement, diminuant en général au fil des injections ;

Réaction syndromique type asthme, rhinite ou urticaire :

- elle constitue un signal d'alerte
- peut remettre le traitement en question s'il n'y a pas eu d'erreur technique lors de l'administration d'allergène ;

Réaction générale

- hypotension, bronchospasme, choc anaphylactique
- doit faire interrompre le traitement.

Les facteurs de risque de réaction secondaire grave sont évitables :

- erreurs de dosage ;
- présence de symptômes d'asthme ;
- degré élevé d'hypersensibilité ;
- emploi de bêta-bloquants ;
- passage à un nouveau flacon (d'allergénicité plus importante) ;
- injections durant les saisons d'exacerbation des symptômes.

### **VI.5 Efficacité – Surveillance :**

L'ITS doit faire la preuve de son efficacité dans la première année (diminution des symptômes et/ou baisse de la consommation médicamenteuse)

- dans les autres cas, elle doit être interrompue.

Une observance scrupuleuse du traitement est nécessaire à sa réussite.

Après arrêt de l'ITS, la plupart des malades conservent un bénéfice thérapeutique pendant plusieurs années.

## **VII LES AUTRES DIMENSIONS DU TRAITEMENT :**

### **VII.1 Education thérapeutique :**

Elle est indispensable à la mise en place des mesures d'éviction et à l'utilisation des différents traitements (aérosols doseurs, ITS, trousse d'urgence).

Elle est particulièrement importante dans l'asthme.

Parfois elle peut se faire dans des structures spécifiques d'éducation.

Plan d'accueil personnalisé en cas d'allergie alimentaire chez l'enfant.

### **VII.2 Dimension psychologique :**

Bien que les maladies allergiques ne soient pas des maladies psychosomatiques, la dimension psychologique doit être présente dès qu'il s'agit de symptômes chroniques récidivants.

Sa prise en charge est particulièrement importante dans l'asthme et les allergies cutanéomuqueuses.

## **VIII CHOIX THERAPEUTIQUES**

**L'éviction allergénique est toujours indiquée** de même que la dimension éducative du traitement.

Le traitement pharmacologique est fonction de la sévérité :

- Dans la rhinite (en plus des lavages de nez pluri-quotidiens au sérum physiologique):
  - intermittente légère : antiH1 ± vasoconstricteurs ;
  - intermittente modérée à sévère : adjonction de corticoïdes inhalés ± cromones ;
  - persistante légère : indication d'ITS ;
  - persistante modérée à sévère : adjonction de corticoïdes systémiques.
- Dans l'asthme (cf. item 184 - Asthme) : Le traitement pharmacologique est fonction de la sévérité et du contrôle de l'asthme.