



Item 182

Hypersensibilités et Allergies Respiratoires chez 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 allergique ou non 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 un allergène connu sans préjuger de l'existence d'une réaction clinique allergique) et Allergie (manifestation clinique à l'exposition à un allergène auquel le sujet est sensibilisé) sont des définitions à bien connaître.
2. Les deux manifestations cliniques respiratoires 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 ou d'asthme.
5. La confirmation de l'allergie passe par la mise en évidence clinique de manifestation(s) atopique(s) et de la suspicion d'un diagnostic 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 de sensibilisation (tests cutanés positifs aux pneumallergènes), et enfin l'évaluation de la responsabilité de cet allergène dans la sévérité et la pérennité des symptômes.
6. 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.
7. Le traitement symptomatique de la rhinite est fondé sur les corticoïdes inhalés et les anti-histaminiques.
8. Le traitement de l'asthme est fondé sur les corticoïdes inhalés et les bronchodilatateurs (cf chapitre Asthme); cependant l'asthme n'est pas toujours allergique
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 en est une excellente indication. Son indication dans l'asthme peut être discutée.
10. Le suivi d'un patient rhinitique est centré sur les symptômes 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.

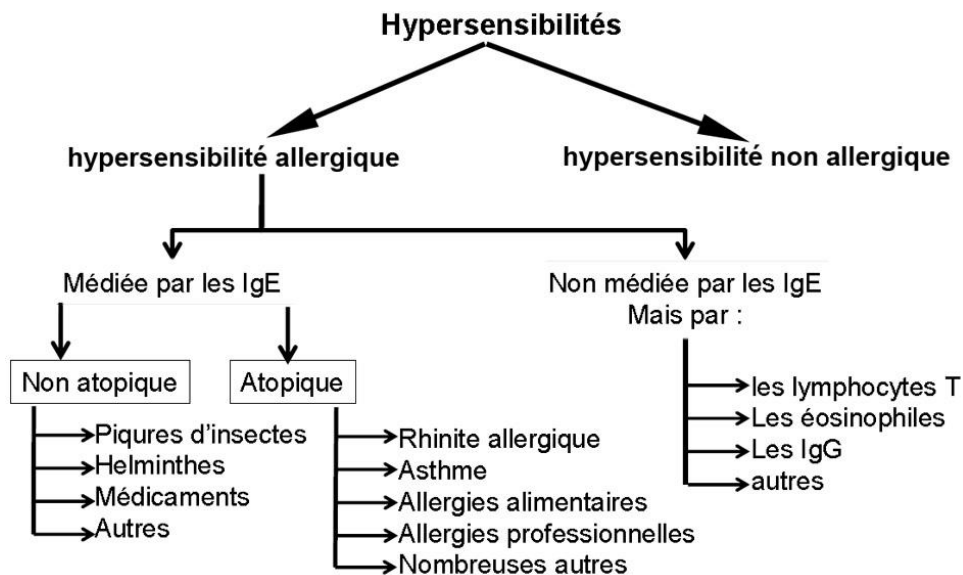
I. DEFINITIONS ET GENERALITES :

I.1 Hypersensibilité :

Symptômes objectifs, reproductibles, initiés par une exposition à un stimulus défini, à des doses tolérées par des individus sains. 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 test sanguin multi allergénique de dépistage a été demandé et qu'il est positif. Le diagnostic d'atopie peut alors 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.
- Allergie non IgE-médiée : les anticorps peuvent être des IgG. C'est le cas de l'anaphylaxie due aux complexes immuns contenant du dextran, ou des réactions dites de type III.

L'allergie apparaît donc comme un qualificatif d'un asthme ou d'une rhinite, mais cette notion englobe des grands groupes de manifestations d'hypersensibilité : par exemple les allergies médicamenteuses, les allergies alimentaires ou aux venins d'hyménoptères sans préjuger du mécanisme immunologique sous jacent.

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 un pneumallergène défini, par exemple le « chat », sans que le sujet ne présente aucune manifestation de rhinoconjonctivite ou d'asthme au contact d'un chat. Il est donc possible d'être sensibilisé mais non allergique au sens syndromique.

I.5 Allergènes :

Allergènes

- antigènes capables 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 impliqués dans 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
- les manifestations cliniques liées à ces allergènes peuvent être mêlées à des signes cliniques en rapport avec un autre pneumallergène ce qui est source d'égarement diagnostique. Ils sont pourvoyeurs de rhinite et d'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 d'une source d'allergène naturelle (pollen, acariens par exemple)
- Ce sont des outils moléculaires permettant d'affiner certains diagnostics allergologiques.

II. HYPERSENSIBILITES FAISANT INTERVENIR UN MECANISME IMMUNOLOGIQUE

(G P. Gell et R. 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 polynucléaires basophiles,
- puis activent ces cellules suite à la reconnaissance de cet (ou ces) allergène(s).

Rhinite et asthme sont les deux manifestations respiratoires associées à ce mécanisme.

II.2 Hypersensibilité de type 2 ou réaction de cytotoxicité liée aux anticorps :

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 les pneumonies d'hypersensibilité (poumon de fermier par exemple),

- 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 dermatologiques comme les eczémas de contact, certaines allergies médicamenteuses ou les pneumonies 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'ASTHME ET DE LA RHINITE ALLERGIQUE

III.1 Interaction gènes-environnement

Génétique de l'asthme

- Maladie polygénique (aucun gène n'est responsable à lui seul de la maladie).
- Risque pour un enfant de développer un asthme :
 - 10% en l'absence d'antécédent d'asthme chez les parents
 - 25 % lorsque l'un des deux parents est asthmatique
 - plus de 50 % si les deux parents sont asthmatiques

Facteurs environnementaux

- Deux principaux facteurs favorisants
 - infections virales
 - sensibilisation aux pneumallergènes
- Deux autres facteurs clairement identifiés
 - exposition au tabac dès la conception
 - pollution de l'air intérieur par les biocombustibles (utilisés pour la cuisine ou le chauffage) en période anténatale (exposition de la mère pendant la grossesse) et post-natale (exposition de l'enfant)
- L'implication des polluants atmosphériques comme les particules de diesel est probable.
- Les interrogations sur ces facteurs sont nombreuses et partiellement résolues actuellement. Ils sont clairement impliqués dans la perte de contrôle de la rhinite, de l'asthme, et dans la recrudescence de ses exacerbations, , mais leur lien de causalité dans l'apparition de ces maladies n'est pas aisé à démontrer. Enfin, leur rôle dans la chronicité et la sévérité des symptômes est soupçonnée mais non avérée.

Interaction gène-environnement

- Signifie que la rencontre entre une susceptibilité génétique et des facteurs environnementaux conduit à des anomalies nasales et bronchiques associant de l'inflammation locale et des modifications structurales:
 - le même patrimoine génétique chez un individu conduit à l'expression de la rhinite ou de l'asthme selon l'environnement dans lequel il se trouve
- Les mécanismes sont interactifs :
 - le polymorphisme génétique : la séquence du gène et de la protéine qui lui est inféodée module l'effet de l'environnement
 - les facteurs épigénétiques : l'expression des gènes est modifiée sous l'action des facteurs environnementaux¹.

III.2 Les anomalies des voies aériennes dans l'asthme

La réaction inflammatoire au niveau des voies aériennes :

- est caractérisée par un profil T2 qui est définie par la production de cytokines Th2² (IL-4, IL-5 et IL-13) par les lymphocytes T helper et les cellules lymphocytaires innées de type 2
- sous l'influence des interleukines 4 (IL-4 et IL-13) qui stimulent spécifiquement la commutation isotypique des lymphocytes B vers la production d'IgE³.
- les cytokines sécrétées au niveau des voies aériennes recrutent, stimulent et activent d'autres cellules inflammatoires:
 - des cellules résidentes des voies aériennes : cellules dendritiques et mastocytes
 - des cellules circulantes recrutées au niveau des voies aériennes : lymphocytes T (prédominance de Th2) et polynucléaires éosinophiles, neutrophiles et basophiles
 - ces cellules produisent des médiateurs inflammatoires (comme l'histamine, les leucotriènes, etc) qui participent aux exacerbations et à la chronicité de l'asthme.

Anomalies des éléments structuraux des voies aériennes (épithélium et muqueuse) :

- Anomalies de l'épithélium bronchique (remplacement des cellules ciliées par des cellules caliciformes)
- épaissement de la membrane basale en raison d'une prolifération des fibres de collagène
- hyperperméabilité vasculaire, ce qui provoque un œdème bronchique
- hyperplasie et hypertrophie des cellules musculaires lisses
 - Ces remaniements structuraux, dénommés remodelage bronchique, participent à l'obstruction bronchique par épaissement de sa paroi (épaississement de la membrane basale et du muscle lisse, œdème bronchique) et par obstruction de sa lumière liée à une hypersécrétion de mucus.

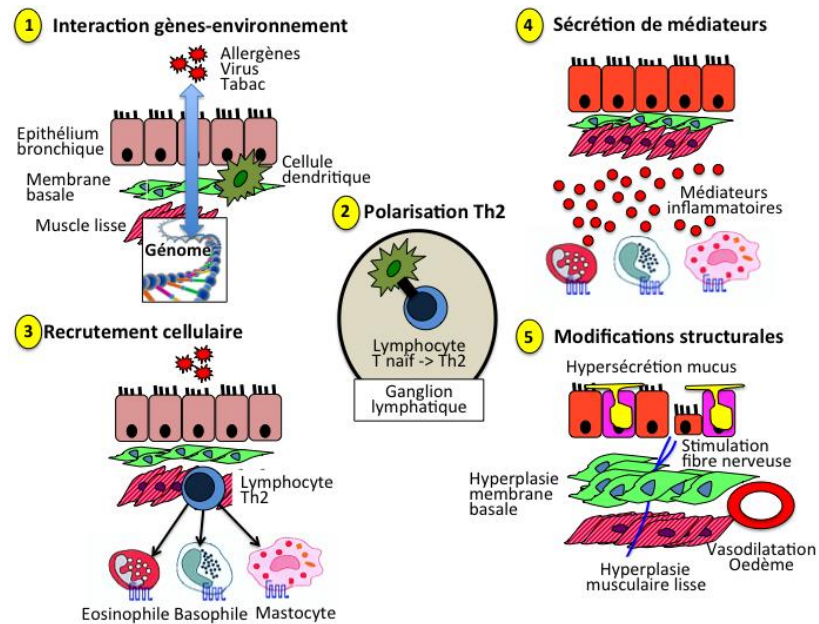
Ces anomalies sont associées à la chronicité de l'asthme et ne sont pas spécifiques du caractère allergique de l'asthme.

¹ Ce phénomène correspond à des processus de modification d'exposition de l'ADN par des processus biochimiques (méthylation, acétylation) qui favorisent l'expression des zones exposées et restreint celle des zones enfouies

² à la différence des lymphocytes auxiliaires Th1 qui produisent de l'IL-2 et de l'interféron- γ

³ dans les réactions allergiques dans les mécanismes de défense anti-parasitaire

Figure 1 : physiopathologie de l'asthme



III.3 La réaction à IgE :

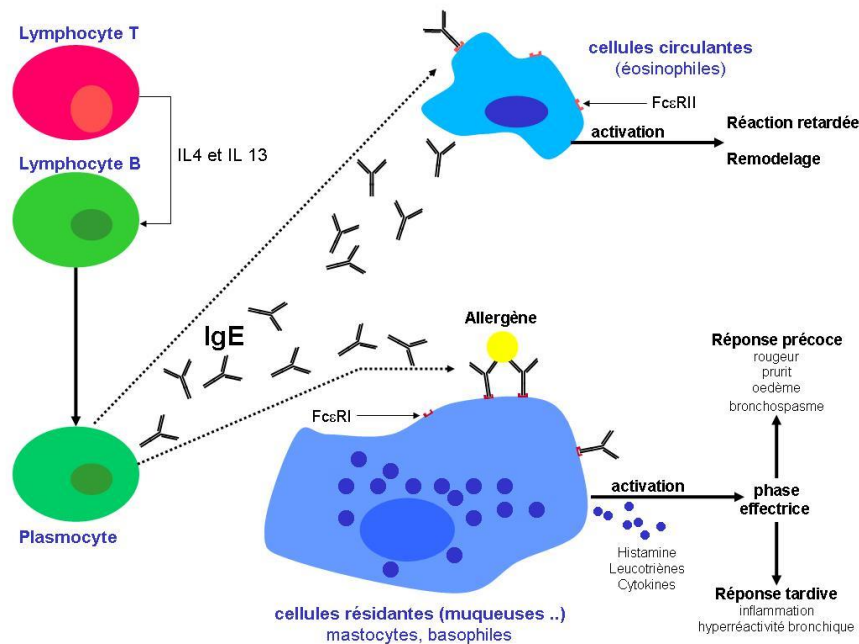
La réaction à IgE représente le modèle de réaction allergique et comprend le plus souvent deux phases :

- Phase de **sensibilisation** qui conduit à la synthèse d'IgE spécifiques d'un allergène⁴ :
 - les IgE produites spécifiques se fixent à la surface des mastocytes, basophiles, et sont détectables in vivo par les tests cutanés ou dosables dans le sang.
 - Les mastocytes sont particulièrement abondants dans la peau, les voies aériennes et le tube digestif. C'est une des raisons pour lesquelles les manifestations allergiques sont fréquentes au niveau de ces sites.
 - Sur un plan clinique, cette phase est silencieuse.
- Phase **effectrice** qui conduit à l'activation des cellules par un nouveau contact avec l'allergène (figure 2)
 - l'allergène se fixe sur les IgE fixées à la surface des cellules inflammatoires (mastocytes et les basophiles),
 - Ce dernier 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 et activent des cellules inflammatoires et des cytokines qui pérennisent ces réactions,
 - Ces médiateurs conduisent aux réactions suivantes: bronchoconstriction, vasodilatation, extravasation, œdème. Cette tétrade physiopathologique est responsable des symptômes cliniques.
 - La mise en jeu de cette cascade inflammatoire explique la persistance de ces anomalies alors que le contact allergénique a cessé.

⁴ Les anti-IgE comme l'omalizumab (anticorps monoclonal), médicaments utilisés pour l'asthme sévère allergique, complexifient 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.

- Au plan clinique, cette phase effectrice correspond à l'expression symptomatique (phénotypique) de l'atopie.

Figure 2 : Phase effectrice



III.4 Physiopathologie de la rhinite allergique

Grandes similitudes avec celle de l'asthme.

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 l'atopie.

Asthme et rhinite allergique (cf item 184)

Hypersensibilité médicamenteuse

- Environ 7% de la population générale

Allergie alimentaire

- 2,1% des enfants âgés de 9-11 ans.

IV.2 Facteurs de risque :

Composante génétique

- Un enfant dont les deux parents sont allergiques a plus de risque de souffrir d'une allergie qu'un enfant qui a un seul parent ou a fortiori aucun parent allergique. Cette notion définit les « enfants à risque », bien identifiés pour l'asthme allergique
- La composante génétique de l'allergie est polygénique : plusieurs gènes sont impliqués.

- Des polymorphismes génétiques ont également été mis en évidence

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 (alimentation) 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, phanères des animaux domestiques, moisissures, pollens d'arbres et de graminées et allergènes professionnels.

Les facteurs environnementaux évoqués sont :

- La modification des habitudes alimentaires :
 - la consommation d'aliments allergisants (oeufs, arachides, fruits exotiques,...) durant la petite enfance pourrait augmenter le risque d'allergie,
 - 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 allergies⁵ : 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 (contage infectieux)
 - conçus, nés et élevés en milieu rural et dans les milieux riches en endotoxines bactériennes.

IV.3 Morbidité – Mortalité

Les maladies allergiques sont responsables d'une forte morbidité.

La rhinite et l'asthme ont un retentissement non négligeable sur la qualité de vie. Le retentissement physique et psychique de la rhinite est souvent sous estimé.

⁵ 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 étiologique, voire d'une piste thérapeutique. Ce problème est néanmoins complexe puisque, à l'inverse, l'exposition bactérienne in utero, 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

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 scolaire ou professionnel).

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.
- La mortalité est plus importante dans les niveaux socio-économiques les plus défavorisés.
- De nombreux 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).

β_2 -mimétiques

- la consommation excessive de β_2 -mimétiques n'est pas responsable d'une surmortalité (contrairement aux idées reçues) mais reflète en revanche un mauvais contrôle de l'asthme.

V DIAGNOSTIC :

Les allergies respiratoires se manifestent par un asthme et/ou une rhinite (il n'y a pas d'allergie sans symptôme clinique). 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
- Caractère indolore, cf item 81

V.2 Diagnostic d'allergie:

Le diagnostic d'allergie repose sur la mise en évidence d'une **association** forte entre l'**exposition** à un allergène et la survenue des **symptômes**

- Cette association est évaluée par les **unités de lieu, de temps et d'action**. Par exemple les symptômes apparaissent « *chez mamie* (unité de lieu) *au printemps* (unité de temps) *quand je me promène dans les bois* (unité d'action) » = probable allergie aux pollens de bouleau.

- Les pneumallergènes perannuels (responsables de symptômes perannuels) sont le plus souvent des allergènes d'intérieur : acariens, moisissures, blattes et phanères d'animaux
 - acariens
 - blattes
 - phanères d'animaux: chien, chat, rongeurs
 - végétaux d'intérieur : ficus
 - moisissures : Aspergillus, Cladosporium, Pénicillium, Alternaria
- Pneumallergènes saisonniers sont le plus souvent des allergènes d'extérieur 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.

ET l'objectivation d'une sensibilisation (**présence d'IgE spécifiques**) vis-à-vis de l'allergène. La sensibilisation est recherchée par la réalisation de :

V.2.1 prick-tests = 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 entraînent 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 de l'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 que l'on palpe), au centre, et de l'érythème (que l'on observe), autour
- comparaison aux témoins négatifs (solvant) et positifs (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*). A noter que 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

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
- Contre-indications relatives :
 - 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
 - peau anormale (eczéma)
 - grossesse (uniquement pour des pricks réalisés dans le cadre d'une suspicion d'allergie médicamenteuse).

Figure 3 : Prick tests



V.2.2 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.2.3 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 Allergies respiratoires d'origine professionnelle

- Une allergie professionnelle doit être systématiquement recherchée chez les asthmatiques. Les métiers les plus concernés sont :
 - Boulanger, pâtissier (allergène = blé, acarien de farine)
 - Professionnels de santé (allergène = latex, aldéhydes, ammoniums)
 - Coiffeurs (allergène = persulfates)
 - Peintres (allergène = isocyanates)
 - Agents d'entretien (allergène = ammoniums...)
 - Travailleurs du bois

- Le diagnostic d'asthme professionnel repose sur la mise évidence d'un lien entre la survenue des manifestations d'asthme (symptômes et obstruction des voies aériennes) et l'exposition professionnelle (cf item 180) :
 - les symptômes et l'obstruction des voies aériennes (authentifiée par le DEP) surviennent au travail, prédominant en fin de journée et en fin de semaine

V.4 test de provocation = diagnostic de certitude

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

- Ils ne sont pratiqués que dans certaines circonstances cliniques où le doute diagnostique persiste après le bilan de première intention, et où le résultat conditionne et modifie 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, 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) ;
- grossesse ;
- maladie cardio-vasculaire non contrôlée ;

V.5 autres éléments 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.5.1 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,
 - les infections virales y compris VIH,

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.5.2 dosage des éosinophiles sanguins

La réaction inflammatoire allergique a pour conséquence un recrutement et une activation des éosinophiles dans les tissus. **Le dosage des éosinophiles sanguins ne permet en aucun cas de porter le diagnostic d'allergie.**

V.5.3 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.**

VI TRAITEMENT :

VI.1 Les objectifs :

VI.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.

VI.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.

VI.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.

VI.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.

VI.2 Les moyens thérapeutiques

VI.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
- privilégier 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 et une exposition solaire suffisante de l'habitat

- l'inhalation des pollens est difficilement évitable en période printanière, l'atmosphère intérieure étant cependant moins à risque.

VI.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 dans l'asthme.
 - la voie générale est la plus habituelle.
- Anti-histaminiques de 2^{ème} génération :
 - bonne tolérance;
 - molécules les plus courantes: la cétirizine et la lévocétirizine, la fexofénadine, la loratadine, la desloratadine, la mizolastine et l'ébastine
 - effets secondaires: somnolence, stimulation de l'appétit
- La voie locale : certaines molécules sont disponibles en soluté nasal et/ou collyre avec une efficacité comparable aux composés donnés per os.

Les corticoïdes

- Leur action anti-inflammatoire puissante permet de juguler la plupart des symptômes inflammatoires liés à l'allergie ; 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 ;
- Corticoïdes par voie locale (nasale ou inhalée):
 - n'ont aucune place dans le traitement symptomatique de l'urgence
 - permettent de contrôler l'inflammation nasale ou bronchique 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)

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

VII L'IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE (ITS) :

VII.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).

VII.2 Modalités pratiques :

VII.2.1 voie injectable sous cutané :

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
- allergie aux venins d'hyménoptères dont c'est le traitement de référence

VII.2.2 voie sublinguale

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

Dépourvue d'effets secondaires graves.

Efficacité comparable à la voie sous-cutanée.

VII.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).

VII.3 Contre-indications ou non indications:

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

VII.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.

VII.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.

VIII LES AUTRES DIMENSIONS DU TRAITEMENT :

VIII.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 pour faciliter l'accueil en milieu scolaire en cas d'allergie alimentaire chez l'enfant.

VIII.2 Dimension psychologique :

Bien que les maladies allergiques ne soient pas des maladies psychosomatiques, la dimension psychologique doit être prise en compte dès qu'il s'agit de symptômes chroniques récidivants. Sa prise en charge est particulièrement importante dans l'asthme et les allergies cutanéo-muqueuses.

IX 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.