

45 – Allergies

Le terme allergie définit, d'une façon large, un ensemble de manifestations cliniques liées à une réponse anormale de l'organisme déclenché par l'introduction de substance(s) non toxique(s) (antigènes (Ag) = allergènes), faisant intervenir une réponse immunitaire excessive et/ou inadaptée spécifique de la (des) substance(s) en cause, et ne survenant que chez un nombre limité d'individus (avec atopie).

- Les manifestations ne dépendent pas de la nature de l'Ag en cause mais de la nature du mécanisme amplificateur mis en jeu. Il s'agit donc de réactions anormales à la réintroduction d'un Ag.

L'atopie : prédisposition génétique développer des réactions allergiques; caractérisé par une production exagérée d'IgE, en réponse aux stimulations exercées par les Ag de l'environnement, et une réactivité exagérée des organes et des tissus cibles aux Ag et conditions environnementales (froid etc...)

La prévalence de l'atopie est de l'ordre de 15% dans la population générale

1 Les Allergènes

1.1 Origine des troubles

L'interrogatoire permet, dans la grande majorité des cas, de suspecter un ou plusieurs allergène(s). Des notions importantes doivent être précisées

Le mode de début et les circonstances d'apparition des premières manifestations cliniques

- déménagement, reclassement professionnel, acquisition d'un animal familier...

Le caractère saisonnier ou non des troubles

- ⇒ Automne/hiver = acariens
- ⇒ Printemps/été = pollens ou moisissures.
- ⇒ En l'absence de prédominance saisonnière, il faut évoquer un contact permanent avec des allergènes de l'environnement quotidien (animaux familiers ; allergènes professionnels, pour lesquels les troubles s'amendent généralement pendant les congés) ou une polysensibilisation à de multiples allergènes échelonnés dans le temps (poussière et acariens, pollens...)

Le lieu géographique, et les conditions de logement :

- ⇒ La composition des sols, celle de la literie, l'humidité, le mode de chauffage, et la présence d'animaux familiers

⇒ les conditions climatiques favorisant le déclenchement des troubles : ex acariens : humidité.

1.2 Types d'allergènes

Se sont des protéines +++ ou des haptènes.

Ils sont principalement de 3 types :

- ⇒ aéroallergènes : pénètrent essentiellement par voie respiratoire, d'où leur ancienne dénomination de pneumallergènes (mais aussi parfois par voie épicutanée)
- ⇒ trophallergènes : qui pénètrent par voie digestive
- ⇒ allergènes divers : qui pénètrent dans l'organisme les voies variées (médicaments...).

1.3 Aéroallergènes

Acariens ++

- Insectes microscopiques qui se nourrissent de squames humains et animaux.
- Présents dans la literie++
- Leur fréquence dépend de la température, de l'humidité absolue et du taux de renouvellement d'air par la ventilation.
-

Les pollens : Ils sont plus fréquents en milieu urbains car ils se fixent à des particules de pollution qui vont pénétrer plus facilement dans l'appareil respiratoire.

Les poils et squames d'animaux (*chat, chien, cheval, petits rongeurs...*) : ils sont extrêmement dispersibles et peuvent rester plusieurs années sur des sites contaminés.

Les moisissures appartiennent au règne des champignons ; la plupart appartiennent aux Deutéromycètes : *Alternaria, Aspergillus fumigatus, Cladosporium, Pénicillium*. Les moisissures (atmosphériques, domestiques, et professionnelles) peuvent aussi induire des manifestations liées à une hypersensibilité semi-retardée (maladies du poumon de fermier, des éleveurs d'oiseaux, des fromagers...).

Certains produits chimiques sont responsables d'allergies respiratoires professionnelles.

1.4 Trophallergènes

- Les protéines d'origine animale (lait de vache, oeufs, poisson et viande),
- Les légumes(céleri),
- fruits (arachide, agrumes).

Un terrain atopique est un facteur favorisant le développement d'allergies alimentaires.

Les allergies alimentaires d'apparition précoce (lait, soja, farine et oeuf, notamment) guérissent avant l'âge de 3 à 4 ans dans environ les 2/3 des cas ; toutefois, elles reflètent l'existence d'un terrain atopique, et évoluent généralement vers une allergie respiratoire et/ou une allergie à d'autres aliments au cours des années suivantes.

Par contre, les allergies alimentaires d'apparition plus tardive (viandes, poissons, noix diverses, crustacés et coquillages, fruits et légumes) ne guérissent pratiquement jamais, et le développement à un nombre croissant d'aliments est fréquent.

Certains allergènes alimentaires peuvent induire des symptomatologies cliniques préférentielles : chocs anaphylactiques (céleri, cacahuète), syndrome oral (pomme et fruits à noyau), crise d'asthme (escargot, cacahuète...).

1.5 Médicaments et substances biologiques

De très nombreux médicaments et substances biologiques (antibiotiques (blactamines), hormones (insuline), enzymes, latex) sont capables d'induire une sensibilisation et de provoquer des réactions allergiques du type immédiat lors de leur réintroduction dans l'organisme.

Le latex correspond à la sève laiteuse récoltée sur le caoutchoutier *Hevea brasiliensis*. L'allergie au latex est « nouvelle » et est apparue à la fin des années 80.

L'augmentation de l'incidence de l'allergie au latex paraît liée à l'usage de plus en plus large de gants en latex (précaution d'hygiène sanitaire pour la contagion virale, bactérienne...), et à la fabrication des gants hors Europe (avec un latex plus riche en protéines allergéniques).

Les manifestations cliniques sont variées (elle concerne le personnel médical (10-12% de sensibilisation) ET le malade) : choc anaphylactique peropératoire, manifestations respiratoires, conjonctivite, prurit, urticaire généralisée, urticaire de contact et allergies alimentaires liées à la fréquence des allergènes croisant entre les allergènes du latex et les protéines contenues dans de nombreux végétaux (banane, avocat, kiwi, châtaigne, figue, cacahuète...)

Les manifestations de l'allergie médicamenteuse sont multiples, allant d'une légère réaction urticaire au grand choc anaphylactique ou au décollement cutané parfois mortels

l'atopie ne constitue pas un facteur de risque.

2 Les Acteurs

2.1 Les Anticorps

Les IgE

- Ils sont synthétisés et excrétés par les lymphocytes B et les plasmocytes à IgE
- elles ne traversent pas le placenta et n'activent pas le complément par la voie classique.
- Le taux des IgE sériques est très faible (150 à 300 UI/ml) (et presque nul à la naissance).
- Se fixent via leur fragment Fc sur les récepteurs membranaires des effecteurs (mastocytes et PNB ++) et vont entraîner leur dégranulation.

Plusieurs types de récepteurs :

Récepteurs de type I (Fce-RI, de forte affinité), exprimés sur la membrane des cellules effectrices de l'allergie immédiate :

- mastocytes et basophiles, mais aussi éosinophiles, monocytes et macrophages

Récepteurs de type II (Fce-RII, ou antigène CD23, de faible affinité) exprimés sur des cellules diverses,

- lymphocytes T et B régulant la production des IgE.

Récepteurs de type III (F_c-BP ou galectine/Mac-2, de faible affinité)

- exprimés sur des types cellulaires très divers, et dont les fonctions sont encore mal connues.

2.2 Cellules effectrices principales

Les mastocytes

Leurs précurseurs sont de la lignée monomacrophagique et leur maturation en mastocytes va se faire dans les organes lymphoïdes centraux et périphériques.

Les mastocytes sont des cellules tissulaires et les PNB sont leurs homologues sanguins.

2 Types de mastocytes :

- ⇒ **Les mastocytes T** : avec granulation contenant de la Tryptase et qui sont présents essentiellement dans les muqueuses.
- ⇒ **Les mastocytes TC** : avec des granulations contenant de la Tryptase et de la Chymase. Qui sont présents dans la peau et les sous muqueuses.

Les mastocytes activés vont produire :

- histamine, prostaglandines et leucotriènes, PAF
- cytokines : l'IL-1, l'IL-3, le GM-CSF (granulocyte/macrophage colony-stimulating factor), l'IL-4, l'IL-5, et le TNF (tumor necrosis factor).

Les Polynucléaires basophiles :

Cellules de la lignée granulocytaire qui sont essentiellement présents dans le sang.

Leurs granulations intracytoplasmiques contiennent : histamine, ECF-A et NCF-A; MBP (major basic protein), comme celles des polynucléaires éosinophiles.

Chez les allergiques, il existe une augmentation significative du nombre et du pourcentage des basophiles sanguins, notamment pendant les expositions aux allergènes.

En outre les basophiles des allergiques sont particulièrement activables par les allergènes, certaines cytokines, et les activateurs non spécifiques.

2.3 Les cellules effectrices secondaires :

D'autres cellules polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, monocytes et macrophages, plaquettes, cellules endothéliales, cellules des épithéliums muqueux, fibroblastes pulmonaires, et lymphocytes T

Les polynucléaires éosinophiles

leur prolifération et leur survie sont essentiellement assurées par l'IL-5.

Ils contiennent de nombreuses enzymes, qui sont libérées dans le micro-environnement et le sang, après qu'ils aient été activés :

- MBP,
- de l'ECP (eosinophil cationic protein),
- de l'EPO (eosinophil peroxydase)
- et de l'EDN (eosinophil-derived neurotoxin).

Toutes ces enzymes exercent, à des degrés divers :

- ⇒ des **effets cytotoxiques** (lésions des épithéliums cutané et muqueux, et des cils vibratiles),
- ⇒ **proinflammatoires** (chimiotactisme et activation des mastocytes, des basophiles, et des autres cellules effectrices),
- ⇒ et **neurotoxiques** (activation des terminaisons nerveuses parasympathiques, à l'origine du prurit et de l'hyperréactivité nasale ou bronchique).

Lorsqu'ils sont activés, les PNE libèrent également des médiateurs divers :

- PAF, leucotriènes et prostaglandines,
- des anions peroxyde et superoxyde cytotoxiques,
- des neuropeptides pro-inflammatoires, histaminolibérateurs et bronchoconstricteurs.

Les lymphocytes T :

Ils jouent un rôle déterminant dans la pathogénie des réactions allergiques en produisant divers facteurs et médiateurs :

- ⇒ des cytokines induisant la prolifération des polynucléaires basophiles et les mastocytes (IL-3, GM-CSF), ainsi que sur les éosinophiles (IL-5, GM-CSF),
- ⇒ des facteurs exerçant des effets histaminolibérateurs non spécifiques ou potentialisant la dégranulation IgE-dépendante des basophiles et des mastocytes, comme les IL-2, 3 et 5.

Les cellules épithéliales (notamment dans les épithéliums respiratoire et conjonctival)

- expriment des molécules d'adhésion intercellulaire, au cours des réactions allergiques,
- sont capables de produire des médiateurs chimiotactiques et activateurs pour les polynucléaires éosinophiles et pour les cellules mono-macrophagiques (LTB4 et LTC4),
- ainsi que des substances stimulant la production du mucus bronchique.
- Elles produisent également des cytokines diverses, telles le GM-CSF, l'IL-6 et l'IL-8.

A ce titre, les cellules épithéliales pourraient bien jouer le rôle de cellules effectrices de l'allergie immédiate.

Toutefois, les cellules épithéliales ont un rôle protecteur, notamment en réduisant la pénétration des allergènes, en "protégeant" les terminaisons nerveuses sensorielles de l'arbre respiratoire, et en produisant des facteurs bronchorelaxants.

La réduction de ces propriétés protectrices, liée à l'abrasion des cellules de l'épithélium bronchique, est probablement l'un des facteurs déterminants de l'hyperréactivité bronchique dans les asthmes sévères, ainsi qu'au cours et au décours de certaines infections virales des voies respiratoires.

2.4 Médiateurs chimiques

L'histamine est une amine vaso-active obtenue par décarboxylation enzymatique de l'histidine dans les mastocytes.

Elle se fixe sur 2 types de récepteurs :

H1 :

- provoquant une contraction des muscles lisses (=> asthme),
- une vasodilatation artériolaire avec augmentation de la perméabilité vasculaire,
- une réaction urticarienne de la peau, une hypersécrétion de mucus bronchique

H2 : stimulant la sécrétion gastrique

Elle se dose par fluorimétrie

Les dérivés de l'acide arachidonique :

Synthèse de novo dans la membrane du mastocyte activé.

On distingue :

- les prostaglandines obtenus par la voie de la cyclo-oxygénase dans les mastocytes séreux,
- les leucotriènes (LT) obtenus par la voie de la lipo-oxygénase dans les mastocytes muqueux (LTB4 et 5HETE sont de puissants chimiotactiques vis-à-vis des éosinophiles ;
- LTC4, LTD4 et LTE4 sont capables de déclencher la contraction des fibres lisses et la vasodilatation).

Autres :

- **ECF-A** : Eosinophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis
- **NCF-A** : Neutrophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis préformés dans les granules mastocytaires.
- **PAF** : Platelet Activating Factor néoformé dans les basophiles, il active les plaquettes et est un puissant agent contracteur des fibres lisses.

3 Mécanismes physiopathologiques

Le phénomène inflammatoire obtenu est rapide (en 15 min maximum) et est à l'origine des manifestations anaphylactiques et de l'atopie. Ce phénomène ne se manifeste qu'à partir du second contact avec l'Ag (s'il a lieu au minimum 10 j. après le premier contact).

Les IgE synthétisés suite au premier contact, se fixent sur les récepteurs exprimés sur la membrane des cellules effectrices de l'allergie immédiate

Lors d'une nouvelle exposition à l'allergène, ce dernier se fixe sur les IgE, elles mêmes fixées sur la membrane des cellules effectrices, et induit une dégranulation de médiateurs préformés.

La réaction allergique, notamment dans les voies respiratoires, se déroule le plus souvent en 2 temps :

une phase précoce, de survenue rapide (1-10 min), consécutive à la dégranulation mastocytaire spécifique

- Elle se traduit par la libération rapide de médiateurs vaso-actifs et contracteurs des fibres musculaires
- lisses (=> œdème, érythème, exsudation, bronchospasme...).

une phase retardée (ou tardive), qui est une réaction inflammatoire lente à régresser.

- Elle est liée au fait que les cellules effectrices (lymphocytes T, mastocytes et basophiles, éosinophiles, macrophages) sont capables de produire des cytokines proinflammatoires diverses, essentiellement du type Th2 (IL-4 et IL-5).

Le terrain atopique est donc un terrain génétiquement déterminé qui oriente les réponses immunitaires aux allergènes vers une réponse immunitaire du type Th2 prédominant.

Les cytokines produites par les lymphocytes Th2 activés par les allergènes sont à la fois responsables d'une augmentation de la production des IgE et de la prolifération, la différenciation, le recrutement et la (pré)activation des cellules effectrices impliquées dans les réactions allergiques du type immédiat.

5 Diagnostique

5.1 Interrogatoire

- **familiaux**, le risque étant d'autant plus élevé que le nombre des sujets atteints dans la famille proche (parents, fratrie) est élevé. Toutefois, l'absence d'ATCD familiaux n'exclut pas le risque, pour un enfant, d'être atopique
- **personnels** (dermatite atopique (DA) et bronchiolites, chez le jeune enfant ; rhinite/rhinoconjonctivite et asthme, ultérieurement), qui font la preuve (quasi)certaine d'un terrain atopique

5.2 Clinique

Les manifestations cliniques sont extrêmement variées, et peuvent toucher:

- la peau (DA, urticaire et/ou angio-œdème)
- les voies respiratoires supérieures (rhinite ou rhinosinusite, conjonctivite, laryngite, trachéite, œdème de Quincke, touchant la glotte et le larynx, et pouvant être à l'origine d'une mort par asphyxie)
- les voies bronchiques (asthme)
- le tube digestif (vomissements, diarrhée, certaines colopathies chroniques)
- le système cardiovasculaire (choc anaphylactique)

Le choc anaphylactique :

Réaction rare mais grave survenant suite à :

- injection de substance médicamenteuse,
- piqûre d'hyménoptère
- ou absorption d'allergènes alimentaires.

Chez les sujets atopiques et non atopiques due au caractère très anaphylactogène des substances en causes.

Le déclenchement du choc est de moins d'1 heure.

Le tableau clinique se caractérise par une chronologie le plus souvent stéréotypée avec :

- signes cutanés (urticaire, angio-œdème),
- respiratoires (bronchospasme et/ou œdème laryngé),
- cardiovasculaires (hypotension plus ou moins profonde, tachycardie réactionnelle, et parfois arrêt cardiaque).
- Troubles neurologiques (confusion, crises convulsives, coma), résultant de l'anoxie cérébrale, peuvent être observés dans les chocs sévères.

Le patient est traité en réanimation par de l'adrénaline et des corticoïdes IV.

5.3 Tests in vivo

Les tests cutanés (TC ou pricks tests) permettent l'exploration facile de l'une des cellules cibles de la réaction allergique : le mastocyte cutané.

Les TC consistent à effectuer une fine piqûre dans le derme à travers une goutte d'extrait d'allergène. Les TC sont interprétables 10 à 15 min après l'introduction de l'allergène : papule œdémateuse, érythème périphérique et prurit.

Deux témoins sont nécessaires : témoin négatif, témoin positif (histamine ou substance histaminolibératrice).

Les tests de provocation aux pneumallergènes courants sont effectués avec des extraits allergéniques lyophilisés, extemporanément dilués.

Ils peuvent être effectués en provocation nasale, conjonctivale ou bronchique. Les réponses immédiates (15 min) et retardées (6 à 8 h) doivent être analysées.

Le but des tests de provocation orale (TPO) est de démontrer que la sensibilisation est réellement à l'origine des symptômes observés. Ce test est réalisé uniquement en milieu hospitalier avec un personnel entraîné au traitement des réactions anaphylactiques et des réactions asthmatiques.

5.4 Tests in vitro

Dosage des IgE sériques totales

Les valeurs usuelles se situent entre 150 et 300 UI/ml (20 % des sujets allergiques ont un taux < 150 U/ml). Une augmentation nette des taux d'IgE est en faveur d'une origine allergique.

Dosage d'IgE sériques spécifiques contre un allergène donné (RAST®, Phadezym®, CAP Système®). Les multitest (Matrix®, BDM-CLA®) détectent les IgE spécifiques contre un panel d'allergènes.

dosages unitaires vis à vis d'allergènes multiples (Phadiatop®, Alatop®, Stallerscreen®) apportent une réponse qualitative positive ou négative. Ils constituent des tests de dépistage de l'allergie respiratoire, plus sensibles, plus spécifiques et plus fiables que le dosage des IgE sériques totales, mais ils ne donnent pas le diagnostic de l'allergène responsable de la sensibilisation.

6 Traitement

6.1 Eviction des allergènes

L'éviction des allergènes doit être le traitement de première intention quand le rôle de l'allergène est démontré dans les symptômes.

Cependant, un certain nombre de patients allergiques réagissent pour des doses d'allergènes suffisamment faibles rendant l'efficacité de l'éviction illusoire.

Il existe un certain nombre de recommandations aux patients pour réduire l'exposition aux acariens (housse de matelas anti-acariens, sommier adapté, préférer textiles synthétiques, lavage à température la plus haute possible tous les 2 mois y compris des peluches, humidité relative inférieure à 50 %, ventilation régulière).

Pour les animaux, la meilleure méthode est leur départ. Cependant, il faut attendre près de 6 mois pour obtenir des taux d'allergènes proches de maisons n'en ayant jamais abrité. ?Si le patient refuse de se séparer de l'animal, les purificateurs d'air et les aspirateurs munis de filtre haute efficacité permettent une réduction des concentrations d'allergènes dans l'air, en revanche l'effet clinique est discuté.

Pour les moisissures, il faut éviter les excès d'humidité à l'intérieur des habitations en assurant une bonne ventilation, et utiliser des produits comme l'eau de Javel.

Lorsqu'un diagnostic précis d'allergie alimentaire a été porté, les premières mesures à envisager sont l'élimination du ou des aliments responsables.

L'imputabilité de l'aliment doit être certaine, afin d'éviter des régimes contraignants et injustifiés. Les régimes d'exclusion ne sont simples que lorsqu'il s'agit d'un aliment exceptionnel (crustacés, mollusques, fruits exotiques...) ayant peu d'incidence sur l'équilibre alimentaire. En revanche, l'élimination d'un aliment ou d'un condiment de consommation courante pose parfois des problèmes difficiles. Il est indispensable d'informer les patients de la possibilité de réactions croisées avec d'autres aliments.

6.2 Immunothérapie

La désensibilisation (DS) est spécifique, c'est-à-dire qu'elle n'est efficace que pour l'allergène qui sera utilisé.

Concrètement cela signifie que chez un patient polysensibilisé on ne retiendra que rarement l'indication d'une DS.

La DS ne peut s'envisager que lorsqu'un mécanisme allergique de type IgE a été prouvé (tests cutanés, IgE spécifiques).

L'éviction de l'allergène responsable, lorsqu'elle est possible, doit toujours être essayée avant toute indication de DS.

La DS n'est pas indiquée si la symptomatologie est très intermittente et très peu invalidante (soulagée par un traitement symptomatique ponctuel peu contraignant pour le malade). Pour entreprendre une DS, il faut s'assurer que le malade sera compliant et en acceptera les contraintes.

Protocole :

- La DS classique réalisée au moyen d'injections sous-cutanées d'allergènes, avec des doses progressivement croissantes, en général avec un rythme hebdomadaire, puis bimensuel, puis mensuel après l'obtention de la dose d'entretien.
- A terme, la DS favoriserait le développement des T supresseurs et la synthèse d'Ac de haute affinité dits « bloquants » (IgG4).
- Les injections sont faites sous une surveillance médicale proche afin de pouvoir traiter immédiatement tout incident majeur en particulier le choc anaphylactique ou le bronchospasme.
- Il est demandé au malade de rester sous surveillance médicale ? heure après l'injection
- Il existe des contre-indications absolues : maladies sévères à mécanisme immunologique, cancers, malades sous β -bloquants.
- La durée d'une DS, lorsqu'elle est efficace, est au minimum de 3 ans.
- La DS sublinguale a donné des résultats positifs dans certaines rhinites polliniques. En revanche, dans l'asthme, d'autres travaux doivent être réalisés pour affirmer son intérêt.

6.3 Traitement symptomatique

Devant un tableau d'anaphylaxie aiguë : adrénaline, injection SC ou IM à la dose de 0,3 mg chez l'enfant de 2 à 4 ans, de 0,4 mg chez l'enfant de 4 à 10 ans, de 0,5 mg chez l'adulte.

En cas de bronchospasme, le traitement rejoint celui de l'asthme. Les patients ayant une allergie sévère, doivent avoir sur eux une trousse d'urgence contenant des corticoïdes, mais surtout de l'adrénaline injectable (si possible en stylo auto-injectable).

Cromoglycate disodique per os : débiter par 200 mg/j et augmenter progressivement en fonction de l'âge, du poids, mais également de la réponse clinique sans dépasser 40 mg/kg/j et 1200 mg chez l'enfant. Ce médicament agit en diminuant la perméabilité de la muqueuse aux macromolécules, et en stabilisant la membrane des mastocytes avec lesquels il est en contact (inhibe la dégranulation).

Les anti-histaminiques anti-H1 peuvent être administrés en traitement continu au long cours. Leur action n'est cependant pas suffisante pour prévenir les chocs anaphylactiques.

Les b-adrénergiques sont bronchodilatateurs et vasoconstricteurs

Les corticoïdes limitent l'œdème et diminuent le chimiotactisme